

核准日期：2020年6月17日

修订日期：

注射用A型肉毒毒素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：注射部位远端的不良反应
本品及所有肉毒毒素类产品都可能从注射位点扩散，产生与肉毒毒素作用机制一致的症状。在这些症状在注射后几小时到几周均有报道。发生吞咽困难和呼吸困难可能会危及生命，也曾有死亡病例报道。（详见【注意事项】）

【药品名称】

通用名称：注射用A型肉毒毒素

商品名称：吉适® Dysport®

英文名称：Botulinum Toxin Type A for injection

汉语拼音：Zhusheyong A Xing Roududusu

【成份】

本品主要成份为A型肉毒毒素-血凝素复合物
辅料为人血白蛋白和乳糖

【性状】

本品为白色冻干粉末。

【适应症】

暂时性改善65岁及65岁以下成人因皱眉肌和/或降眉间肌活动引起的中度至重度皱纹。

【规格】

300单位/瓶。

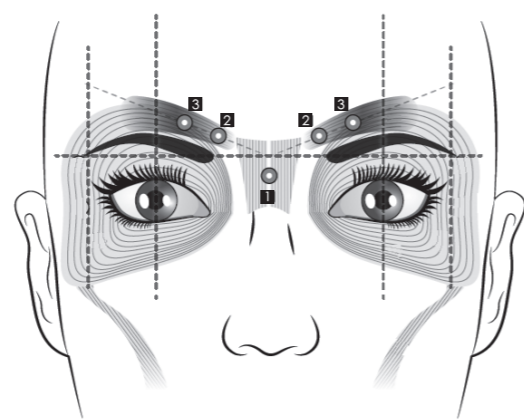
【用法用量】

本品中A型肉毒毒素的单位是该制剂的特定单位，不可与其他肉毒毒素制剂的剂量互换。A型肉毒毒素必须由具有相应资格并有相关专业知识和技能的医师使用。

有关冻干粉复溶及包装小瓶的操作和处置说明见本品的制备和处置方法。

剂量

皱纹纹的推荐注射部位如下所示：



1. 降眉间肌 2. 皱眉肌 3. 外侧皱眉肌/眼轮匝肌

推荐50 U (0.25 ml复溶溶液) 的本品注射于五个位点，相当于以上五个注射位点每个点注射10 U (0.05 ml复溶溶液)，肌肉注射，相对皮肤以直角进入：每侧皱眉肌分别注射两针，鼻额角旁的降眉间肌注射一针，如上图所示。使用无菌29-30G针头进行肌肉注射。

卸掉脸部的所有化妆品，并用局部消毒剂进行消毒。尽力皱眉时视诊和触诊，更容易识别解剖学标志。

注射前，拇指或食指应稍用力放在眼眶下侧以避免注射液向眼眶下渗透，在注射过程中，针头保持向上，向内侧的方向。

下列措施可减少眼睑下垂的发生：

- 避免在上睑提肌附近注射，尤其在降眉肌粗大患者中。
- 给药的注射部位必须在皱眉肌的中心部位，至少距离眶缘上方1 cm处。

多项研究表明，本品对皱纹纹疗效可持续至给药后4个月。一些患者在第5-6个月仍有治疗反应。采用A型肉毒毒素治疗时，给药间隔时间不得小于3个月。治疗间隔时间取决于对患者个体反应的评估。

一旦治疗失败或反复注射后疗效减弱，应采取替代疗法。如果第一个疗程失败，可以考虑如下措施：

- 分析失败的原因，例如：注射肌肉选择错误、注射技术欠佳或者毒素中和抗体形成；
- 再次评估是否适用本品。已在长达24个月及多达8个重复治疗周期中评估了本品治疗皱纹纹的有效性和安全性。

给药方式

在治疗中度至重度皱纹纹时，采用0.9%氯化钠注射液溶解稀释A型肉毒毒素，制备得到每1ml含200U的A型肉毒毒素溶液。按上文所述，肌注给药A型肉毒毒素。

本品的制备和处置方法

制备及处理A型肉毒毒素溶液时，建议戴上手套。若A型肉毒毒素干粉或复溶溶液接触了皮肤或黏膜，应用清水彻底冲洗。

复溶

每瓶药物仅限一次性使用，剩余溶液应丢弃。穿刺前，应使用酒精对橡皮塞中心暴露部分进行消毒。应采用23 G或25 G无菌针头。本品应用1.5ml的0.9%氯化钠注射液复溶，产生的溶液每毫升含有200单位的产品。复溶后产品的外观：透明、无色溶液，无可见颗粒。

处置

患者完成治疗之后，应立刻用稀释过的次氯酸盐溶液（1%的有效氯）将玻璃瓶以及注射器中残留的本品灭活。应当使用吸水性好的布浸泡稀释的次氯酸盐溶液来擦拭本品溢液。应按照当地要求处理未使用的药品或废弃材料。

【不良反应】

一般情况

注射后毒素从给药部位扩散到远端而引起的不良反应已有报道，例如口干、过度肌无力、吞咽困难、吸入性肺炎，极少数导致死亡。过敏反应在上市后也有报道。

中度至重度皱纹纹

在安慰剂对照临床试验中，单次给药后报告的不良反应发生频率的定义如下：
很常见：≥ 1/10；常见：≥ 1/100，<1/10；
不常见：≥ 1/1,000，<1/100；
罕见：≥ 1/10,000，<1/1,000。

| 系统器官分类 | 药品不良反应 | 发生频率 |
|--------------|---------------------------------------|------|
| 全身性疾病和给药部位反应 | 注射部位反应（如红斑、水肿、刺激、皮疹、瘙痒、感觉异常，不适、刺痛和血肿） | 很常见 |

| 系统器官分类 | 药品不良反应 | 发生频率 |
|------------|--|------|
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 瘙痒、皮疹 | 不常见 |
| | 荨麻疹 | 罕见 |
| 眼病 | 眼疲劳、眼睑下垂、眼睑水肿、泪液增多、干眼症、肌肉抽搐（眼部周围肌肉抽搐） | 常见 |
| | 视力损害、视力模糊、复视、眼球运动障碍 | 不常见 |
| 神经系统疾病 | 头痛 | 很常见 |
| | 暂时性面瘫（因临近注射部位的面部肌肉出现暂时性麻痹，主要表现为眉毛局部麻痹） | 常见 |
| | 头晕 | 不常见 |
| 免疫系统疾病 | 过敏反应 | 不常见 |

【禁忌】

本品禁用于：1) 已知对本品活性成分或任一辅料成份过敏者禁用；2) 推荐注射部位存在感染。

【注意事项】

与所有肌肉注射一样，出血时间延长、注射部位有感染或炎症的患者应慎用本品。本品仅用于在单次治疗中治疗单个患者。本品的制备给药，以及灭活处置未使用的复溶溶液均须采取特殊的防范措施（见【用法用量】）。如患者过去对含有A型肉毒毒素的药品过敏，则治疗时应慎重考虑。在考虑治疗受益时应注意再次发生过敏反应的风险。

肉毒毒素产品间不可互换

本品效价单位专属于其制备和含量测试所用方法。其单位不可与其他肉毒毒素制剂互换，因此，本品的生物学活力单位也不能与其他肉毒毒素制剂测定方法比较或转换。

毒素作用扩散

本品注射后毒素从给药部位扩散到远端而引起的不良反应已有报道（见【不良反应】），某

些病人发生吞咽困难、肺炎和/或明显虚弱，极少数导致死亡。给予治疗剂量的患者可能出现过度肌无力的情况。使用最低有效剂量及不超过推荐剂量，可降低这类不良反应发生的风险。

超敏反应

有发生严重超敏反应的报道，包括过敏反应、血清病、荨麻疹、软组织水肿和呼吸困难。如果出现严重超敏反应，应该停止注射，并立即进行恰当的治疗。

吞咽和呼吸困难

有研究报告患者在接受A型或B型肉毒毒素治疗后，偶尔会出现吞咽困难、肺部病变（包括但不限于呼吸困难、呼吸衰竭、呼吸骤停）和/或明显虚弱，极少数引起死亡。而患有神经肌肉传导缺陷、吞咽困难或呼吸困难等疾病的患者出现上述不良反应的风险更高。这类患者在使用本品时应该在专业医师的监护下进行，并仅在治疗获益高于风险时方可考虑使用。

对于已有吞咽或呼吸疾病的患者，应慎用本品，因为当毒素进入相关肌肉后会导致疾病恶化。极少病例发生吸入性肺炎，在治疗合并慢性呼吸障碍患者时存在发生吸入性肺炎的风险。

必须警示患者及医护人员，一旦出现吞咽、语言或者呼吸障碍应该立即接受治疗。

治疗皱纹纹时的面部解剖结构

在治疗皱纹纹时，有必要在给药前研究患者的面部解剖学结构。应考虑过往手术治疗所引起的面部两侧不对称、眼睑下垂、过度皮肤松弛、瘢痕形成及任何改变解剖学结构的因素。应注意给药部位肌肉是否出现过度肌无力或萎缩。

不得超过本品推荐的给药剂量和给药频率（见【用法用量】）。

治疗皱纹纹发生干眼症

本品用于治疗皱纹纹时发生干眼症已有报道。泪液减少、瞬目减少和角膜疾病可能在肉毒毒素使用过程中发生。如果患者干眼症症状（如眼部刺激、畏光或视觉改变）持续，应考虑眼科就诊。

先前已患神经肌肉障碍

对于有亚临床或临床证据证实存在明显神经肌肉传导缺陷（如重症肌无力）的患者，本品应在严密监控下慎重使用，并且需在医护人员的密切监督下使用。这些患者可能对一些药物如



本品的敏感性提高而导致治疗剂量下的过度肌无力。有潜在神经障碍的患者出现这类不良反应的风险增加。

人血白蛋白传播病毒风险

本品含有来源于人血的血清白蛋白，经过有效的献血者筛选和严格的药品生产过程，发生病毒性疾病感染的风险非常小。理论上出现克雅氏病（CJD）传播风险也非常小。没有因使用白蛋白出现病毒性疾病或克雅氏病感染的病例报道。

皮内注射免疫反应

皮内注射引起免疫反应的可能性未知。本品仅用于肌内注射。

免疫原性

极少数患者注射本品后产生肉毒毒素抗体。临床上如发生药物治疗反应实质性恶化和/或需要不断增加药物剂量，则应怀疑产生了中和抗体。

对于驾驶及机器使用能力的影响

使用本品存在肌无力或视觉障碍的潜在风险，若出现这些症状，可能会暂时影响驾驶或操作机械装置的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇：

孕妇应用A型肉毒毒素-血凝素复合物的数据有限。动物实验研究表明，引起母体毒性的高剂量具有生殖毒性。（见【药理毒理】）

只有确保获益大于对胎儿的潜在风险时，本品方能用于孕妇。给孕妇开具本品应非常谨慎。

哺乳：

A型肉毒毒素-血凝素复合物是否经乳汁排泄尚未知。未在动物实验中研究A型肉毒毒素-血凝素复合物在乳汁中的排泄。不推荐在哺乳期使用A型肉毒毒素-血凝素复合物。

生育：

雄性和雌性大鼠研究表明，本品对生育能力有影响。（见【药理毒理】）

【儿童用药】

尚未证实本品用于18岁以下中度至重度眉间皱纹患者的安全性与有效性，不推荐18岁以下的患者使用。

【老年用药】

尚无本品用于65岁以上患者的安全性和有效性研究数据。本品不用于65岁以上患者。

【药物相互作用】

直接或者间接干扰神经肌肉功能的药物（如氨基糖苷类、箭毒类非去极化阻断剂）都可能加强本品的作用，因为潜在的不良反应，使用本品治疗的患者应慎用这类药物。

【药物过量】

药物过量会引起广泛而严重的神经肌肉麻痹。药物过量可增加神经毒素入血的风险，可出现口服肉毒毒素中毒样并发症（如吞咽和发声困难）。当过量用药引起呼吸肌麻痹时，需进行辅助呼吸。没有专门的解毒药；使用抗毒素亦无效，建议全身性支持治疗。药物过量时，应对患者过度肌无力或肌肉麻痹的症状进行医疗监护。如需要，应进行对症治疗。

注射给药后，药物过量的症状可能不会立刻出现。如果发生意外注射或口服，应对患者过度肌无力或肌肉麻痹的症状进行医疗监护数周。

【临床试验】

暂时性改善中度至重度皱眉纹

在国际临床研究中，2032名中度至重度的皱眉纹患者接受了推荐剂量50U的本品治疗。其中，305名患者在两项关键性III期双盲、安慰剂对照试验中接受50U的本品，1200名患者在一项长期开放性重复给药III期试验中接受50U的本品。其余患者参与支持性研究和剂量范围研究。

产生治疗应答的中位时间为治疗后2-3天，第30天药物达最大效应。两项关键性III期双盲、安慰剂对照试验中，注射本品显著降低了皱眉纹的严重程度，疗效达4个月。其中一项关键性研究中，5个月后仍有显著疗效。

研究者评估显示，注射后30天，与安慰剂组患者的3%（4/153）相比，治疗组中90%（273/305）的患者有治疗应答（尽力皱眉时无皱眉纹或轻度皱眉纹）。相关研究中。与安慰剂组患者的1%（1/92）相比，治疗组中17%（32/190）的患者注射本品后5个月仍有治疗应答（尽力皱眉时无皱眉纹或轻度皱眉纹）。患者在注射后第30天尽力皱眉时自我评估结果显示，与安慰剂组患者应答率6%（9/153）的相比，治疗组的患者应答率82%（251/305）。在一项关键性III期试验中，根据研究者对患者尽力皱眉时的评估，表现出2级改善的患者比例为77%（79/103）。

包含177名患者的亚组在治疗前静息状态下有中度至重度的皱眉纹。研究者对该人群治疗后30天的评估表明，本品治疗组的患者中71%（125/177）有治疗应答，与之相比，安慰剂组的患者中10%（8/78）有治疗应答。

长期重复给药开放性研究表明，治疗起效的中位时间3天在重复治疗周期中仍可维持。治疗后第30天，研究者评估尽力皱眉状态下的治疗应答率在重复治疗的周期维持不变（5个周期中应答率为80%-91%）。静息状态下重复治疗周期的应答率也与单剂量研究一致，研究者在治疗后第30天评估表明，A型肉毒毒素组中56%-74%的患者有治疗应答。

接受Dysport反复治疗一年多的时间未见有患者检测出毒素中和抗体阳性。

【药理毒理】

药理作用

本品抑制外周胆碱能神经末梢内神经递质乙酰胆碱的释放。毒素重链与神经末梢的特异性表面受体结合，毒素通过受体介导的内吞作用内化，毒素轻链经pH诱导的易位至胞浆，SNAP25裂解，从而阻断神经递质出胞进入神经肌肉接头。这解释了毒素在以运动神经过度传出活动为特征的疾病中的治疗作用。

随着神经肌肉接头从SNAP25裂解中恢复和新的神经末梢形成，神经传导逐渐恢复。

本品的主要药效学作用是由于所给肌肉的化学去神经化导致肌肉复合动作电位出现可测量到的降低，导致肌肉活动的局部降低。

毒理研究

生殖毒性：

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性或雌性大鼠在交配前和交配后每周一次肌肉注射给予本品（雄性大鼠剂量为2.9、7.2、14.5、29 U/kg，雌性大鼠剂量为7.4、19.7、39.4、78.8 U/kg），雌性大鼠可见剂量相关性的着床前丢失增加、黄体数减少；高剂量组雄性大鼠可见交配失败；生育力的无影响剂量为雌性7.4 U/kg、雄性14.5 U/kg。

妊娠大鼠于器官形成期（妊娠第6天至17天）每日肌肉注射给予本品2.2、6.6、22 U/kg，或在妊娠第6天和第12天给予本品44 U/kg，两种给药方案中的高剂量组（22 U/kg和44 U/kg）可见与母体毒性有关的早期胚胎死亡增加。胚胎/胎仔发育的无影响剂量为2.2 U/kg。

妊娠免于器官形成期（妊娠第6天至19天）每日肌肉注射给予本品0.3、3.3、6.7 U/kg，或

在妊娠第6天和第13天给予本品13.3 U/kg，兔每日连续给药的高剂量组（6.7 U/kg）因所有母体动物过早死亡而未获得胚胎/胎仔数据。每日连续给药的其它剂量或间歇给药未见不良发育影响。

大鼠连续6周、每周一次（妊娠第6天至离乳）肌肉注射给予本品4.4、11.1、22.2、44 U/kg，高剂量（44 U/kg）具有母体毒性并且死产数增加，围产期发育的无毒性剂量为22.2 U/kg。

【药代动力学】

由于本品活性强、用量少、化合物分子量大以及对产生足够高特异性活性的毒素标记困难，本品在动物体内的药代动力学研究有困难。用¹²⁵I标记毒素的研究表明受体结合特定且可饱和，同时毒素受体的高密度有助于药物产生高效作用。在动物实验（猴）中的剂量/时间关系表明：低剂量给药时，最佳效果会延迟2-3天，在5-6天达到最佳效果。通过对眼对齐及肌肉麻痹变化的测定，药物作用持续时间为2周到8个月不等。在人类中也观察到类似情况，这是由毒素的结合、细胞内摄作用以及神经肌肉接头处变化的过程所致。

【贮藏】

未开封玻璃瓶：

2~8℃贮存，不可冷冻。

【包装】

I型玻璃瓶，容量3 mL，带有瓶塞（溴化丁基橡胶）及压盖（铝），内含300单位的注射用A型肉毒毒素粉末。

包装规格为1或2支/盒。

并非所有包装大小均有售。

【有效期】

未开封玻璃瓶：

有效期为24个月。

复溶溶液：

2~8℃下保存24小时本品化学及物理性质稳定。

从微生物角度而言，除非复溶方法可避免微生物污染风险，否则本品应立即使用。若本品未立即使用，使用者需负责确保使用前的储存时间及储存条件。

【执行标准】

标准号：JS20190022

【进口药品注册证号】

S20200016

【上市许可持有人】

上市许可持有人：IPSEN LIMITED

地址：190 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE, SL1 3XE, UNITED KINGDOM

【生产企业】

Ipsen Biopharm Limited

地址：ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM, CLWYD, LL13 9UF, UNITED KINGDOM

如需详细资料，请与博福-益普生（天津）制药有限公司联系。

联系地址：天津市华苑产业区开华道18号（300384）

客服热线：400-102-3399

传真：022-83710344



1065173





PHARMACEUTICALDESIGN

| | | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------|-----------|-------------------------------|
| 1.4 | | DESIGN COLORS | | FONTS |
| | | FRONT PAGE | BACK PAGE | |
| Customer: | Ipsen Pharma Biotech | Black | Black | 黑体-简 (Heiti SC) 8pt |
| Product | Dysport 300U Wrexham Aesthetic China | | | OCR B Std 7pt |
| Type | Leaflet | | | |
| Size: | 402 x 210 mm | | | |
| | | TECHNICAL COLORS | | |
| Requested by: | Toni Jenkins | P. Pink U | | Specification Ref: Leaflet-16 |
| Requested date: | 01 - 07 - 2020 | | | Component code: 1065173 |
| Artwork operator: | Edith Davina | | | Datamatrix: 1065173 |
| Handling date: | 01 - 07 - 2020 | | | Perforation: N/A |
| First version date: | 22 - 06 - 2020 | | | Supplier: MPS |

PHARMACEUTICALDESIGN, B.V.
Pilotenstraat 39a
1059CH Amsterdam
+34 747853980
artworks@pharmaceuticaldesign.com