

核准日期：2007年4月16日
修改日期：2009年2月11日，
2012年3月12日，
2012年10月9日，
2017年7月28日，
XXXX年XX月XX日



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

保妥适®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。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。治疗儿童痉挛时这些症状的风险可能是最大的，这些症状也可发生于成人中，尤其是在那些有相关基础疾病的人群中更易出现。（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： BOTOX®/保妥适®
英文名称： Botulinum Toxin Type A for Injection
汉语拼音： Zhusheyong A Xing Roudu Dusu

【成份】

活性成分： A 型肉毒梭菌毒素，由生长在培养基的 A 型肉毒梭菌 Hall 株经发酵制备而得。

辅 料： 人血白蛋白和氯化钠

	50 单位/支	100 单位/支
人血白蛋白	0.25mg	0.5mg
氯化钠	0.45mg	0.9mg

【性状】

本品为白色干燥物。用生理盐水溶解后，呈无色至淡黄色或轻微乳色澄明液体，不得含有异物。

【适应症】

- 治疗 12 岁以上患者的眼睑痉挛、面肌痉挛及相关局灶性肌张力障碍。
- 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眉纹。
- 暂时改善成人中度至重度的眼角侧皱纹（鱼尾纹）。

【规格】

100 单位/支。

每单位本品相当于在限定条件下小鼠腹膜内注射配制后的本品溶液的半数致死量（LD₅₀）。此效价测定仅适用于本品，不适用于其他肉毒毒素制剂。

【用法用量】

本品的推荐剂量不可与其他肉毒毒素制剂的剂量互换。

本品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，可辅以相应的设备。

尚未针对所有适应症建立每块肌肉的最佳注射位点和最佳剂量；对于这些适应症，由医师拟定个体化的治疗方案。如同其他所有药品一样，对于新病人起始剂量应从最低有效剂量开始。

艾尔建（Allergan）公司可协助提供本品注射技术培训。

眼睑痉挛、面肌痉挛及相关局灶性肌张力障碍：

配制后的本品溶液，用无菌、27~30G（gauge）（直径 0.40~0.30mm）的针头注射在上眼轮匝肌的内、外侧部和下眼轮匝肌的外侧部。推荐的初始剂量为每点 1.25~ 2.5 单位，不一定需要肌电图引导。避免在上睑提肌附近注射，这样可减少眼睑下垂的并发症；避免在下眼睑内、中侧注射，以减少向下斜肌的扩散，可减少复视的并发症。眼睑软组织容易发生瘀斑，注射后立即轻压注射部位可减少瘀斑发生。

一般注射后 3 天之内起效，1~2 周达高峰。每次疗效持续约 3 个月，以后可按需要进行重复治疗。重复治疗时，如果认为初始治疗剂量不足（疗效持续时间不到 2 个月），可增加注射剂量，甚至两倍。通常情况下，一个注射位点剂量超过 5.0 单位不会有更好的疗效，每眼初始治疗剂量应不超过 25 单位，大于每 3 个月一次的治疗频率对患者无益。

面肌痉挛或第 VII 对脑神经功能异常患者，治疗同单侧眼睑痉挛患者，同时根据需要可注射其他受累面肌，如皱眉肌、颧大肌、口轮匝肌，定位口周肌

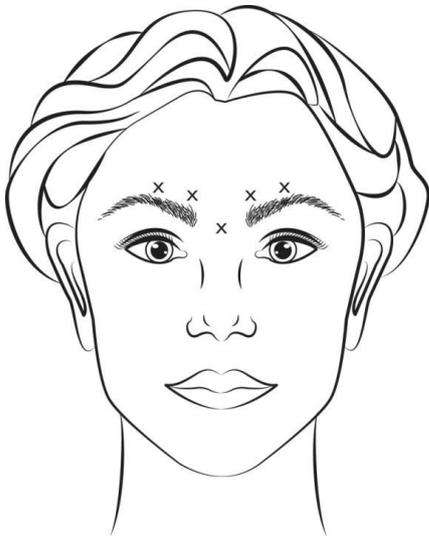
肉可用肌电图引导。

治疗睑痉挛/偏侧面肌痉挛，保妥适®的累积剂量在两个月内通常不应超过200单位。

暂时改善 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眉纹：

用21G针头配制/稀释本品（100单位/2.5ml），然后用30G针头注射。5个注射位点各注射0.1ml（4单位），每侧皱眉肌有2个注射位点，降眉间肌有1个注射位点，总剂量为20单位。

图1：



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并发症的发生：

- 避免在上睑提肌附近注射，尤其在降眉肌粗大患者中。
- 注射皱眉肌时应在距骨性眶上缘以上至少1cm。
- 确保注射的容积/剂量精确，并尽可能使用最小的有效剂量。
- 不要在眉毛中心上方1cm内注射毒素。

皱眉纹通常在治疗后 1~ 2 天开始出现改善，在最初的 1 周疗效增加。大多数患者疗效持续时间大约为 3~ 4 个月，也有报道一些患者可持续长达 6 个月。

单独治疗或与皱眉纹同时治疗，暂时性改善成人中度至重度眼角纹：

眼角纹主要是由于眼睛周围负责眨眼和眼睑闭合的眼轮匝肌活动所致。眼轮匝肌强有力的收缩导致源于眼角纹的侧向和径向皱褶（鱼尾纹）。这些径向皱纹的分布在不同受试者之间存在差异。

注射时注射针的斜面朝上，并且远离眼睛。将 4 单位/0.1mL 的复溶保妥适®注射到外侧眼轮匝肌，每侧 3 个注射位点（共计 6 个注射位点），总剂量为 24 单位/0.6mL（每侧 12 单位）。第一次注射（A）从太阳穴到外眦和从太阳穴到眼眶应大约 1.5-2.0cm。

如果外眦区域的皱纹在外眦上下，按照图 2 进行注射。如果外眦区域的皱纹主要在外眦下部位，按照图 3 进行注射。

图 2:

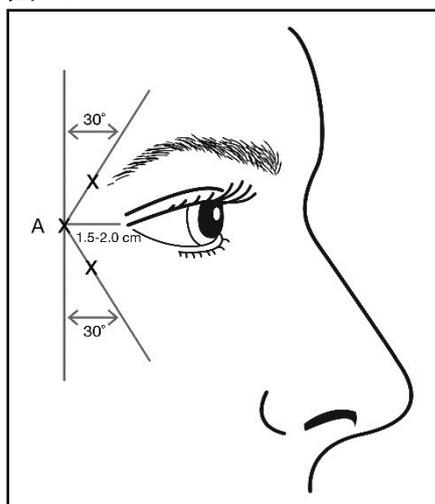
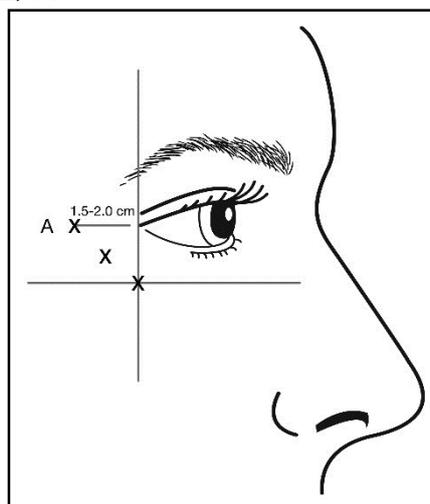


图 3:



与皱眉纹的同期治疗时，眼角纹的剂量为 24 单位，皱眉纹（参见皱眉纹用法用量和图 1）的剂量为 20 单位，总剂量为 44 单位。

眼角纹治疗起效的中位时间是 3-4 天。保妥适®治疗眼角纹的疗效持续时间达到 5 个月。临床上尚未评价保妥适®注射间隔短于 3 个月一次的安全性和有效性。

所有适应症:

应根据患者需求，包括相关肌肉的大小、数量、位置、疾病的严重度、是否存在局部肌无力、对既往治疗的效果以及患者的健康状况，调整确切剂量和注射位点。

与使用任何治疗药物一样，对初次接受治疗的患者，起始剂量应该从最低推荐剂量开始。如果需要，在随后的治疗中可逐渐增加剂量至通常临床研究中的最大剂量或指定剂量。

如果第一次治疗未达到所期望的目标，即注射后 1 个月较治疗前没有显著临床改善，应采取如下措施：

- 临床验证毒素在所注射肌肉的作用，包括由有经验的肌电图医师使用肌电图测试；
- 分析所有可能疗效不佳的原因，如：注射肌肉选择不当、注射剂量不足、注射技术欠缺、出现固定的肌肉挛缩、拮抗肌力过弱、毒素中和抗体形成等；
- 重新评估是否使用 A 型肉毒毒素治疗；
- 如果首次治疗后无继发性非预期不良反应，第二次治疗时可采取以下措施：
1) 分析第一次失败原因，调整剂量；2) 肌电图引导下注射；3) 维持两次治疗间有 3 个月的间歇期。

注意：治疗间隔不应少于 3 个月。可根据适应症拟定相应的给药剂量和给药方式。目前尚没有同时治疗多个适应症的对照临床试验数据（皱眉纹+眼角纹联合治疗除外）。因此应尽量避免同时给药治疗多个适应症。但是如果必须同时治疗一个以上的适应症，那么必须严格遵循每个适应症的最大给药剂量，以及给药间隔；且 3 个月内的累积剂量通常不应超过 360 单位。

临床研究中使用 25-30G 适当长度的无菌针头注射本品稀释液，治疗骨骼肌和皮肤适应症。可使用肌电图引导、电刺激或肌肉超声技术定位相关的肌肉。推荐本品单个独立包装仅用于一位患者的一次治疗。

本品的使用、操作和处置方法

最好在有塑料衬垫的纸巾上进行稀释和注射准备，这样可防止毒素外溅。配制溶液只能用无菌、无防腐剂的生理盐水（注射用 0.9%氯化钠）稀释。参考稀释表如下：

加入稀释液量 (0.9%NaCl 注射液)	100 单位每支（单位 /0.1ml） 最终剂量	50 单位每支（单位 /0.1ml） 最终剂量
0.5ml	20.0 单位	10.0 单位

1.0ml	10.0 单位	5.0 单位
2.0ml	5.0 单位	2.5 单位
2.5ml	4.0 单位	/
4.0ml	2.5 单位	1.25 单位
8.0ml	1.25 单位	/
10ml	1 单位	/

将稀释液轻轻注入瓶中，如发现瓶中无真空负压抽吸稀释液，应废弃该瓶药物。本品配制后应为无色至淡黄色或轻微乳色澄明液体，不得含有异物。

使用配制溶液之前应肉眼检查澄明度及有无杂质，配制溶液应保存于冰箱中（2℃~8℃）最多不超过 24 小时。本品只能单次使用，剩余溶液应丢弃。用 OT 针筒抽至少 0.5ml 的配置液，排去针筒内的气体，然后换用合适的针头如 30G 的针头进行注射。

在处置废弃的本品时，为了安全起见，未使用的药瓶应装入少量水，然后高压灭菌；所有用过的药瓶、注射器和沾有溅出液的器具等均应高压灭菌消毒，或用 0.5%次氯酸盐溶液将本品残留物灭活 5 分钟。

【不良反应】

一般情况：

一般来说，不良反应发生在注射后的前几天，通常是短暂的，罕见持续数月或更长。

局部肌肉无力表现为肌肉组织中肉毒毒素的预期药理学作用。可是，由于毒素的扩散，同样会发生注射位点附近和/或远端的肌肉无力。

与任何注射操作一样，可发生与注射有关的局部疼痛、感染、感觉异常、感觉减退、压痛、肿胀/水肿、局部感染、出血和/或擦伤。针刺的疼痛和/或紧张会导致血管迷走神经反应，引起暂时性低血压症状和晕厥。

不同适应症的不良反应发生频率：

以下为临床试验中不同适应症的不良反应发生频率。发生频率定义如下：很常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）；不常见（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ）；极罕见（ $< 1/10,000$ ）。

眼睑痉挛/面肌痉挛

安全性资料来自临床试验，有 1732 位受试者接受了本品治疗。报告了下列不良反应。

神经系统异常

不常见： 头晕、面瘫、面部局部麻痹

眼睛异常

很常见： 眼睑下垂

常见： 点状角膜炎、睑裂闭合不全、干眼症、畏光、眼部刺激，
流泪增加

不常见： 角膜炎、睑外翻、复视、睑内翻、视力障碍、视物模糊

罕见： 眼睑水肿

极罕见： 溃疡性角膜炎、角膜上皮损伤、角膜穿孔

皮肤和皮下组织异常

常见： 瘀斑

不常见： 皮疹/皮炎

全身性异常和注射部位异常

常见： 刺激、面部水肿

不常见： 疲劳

暂时改善 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眉纹：

安全性资料来自两项双盲、安慰剂对照、多中心临床试验，其中总共 405 位患者接受了本品治疗。报告的不良反应如下。

感染及侵染类疾病

不常见： 感染

精神病类

不常见： 焦虑

神经系统异常

常见： 头痛、感觉异常

不常见： 眩晕

眼睛异常

常见： 眼睑下垂

不常见： 睑炎, 眼部疼痛, 视力障碍

胃肠道异常

常见： 恶心

不常见： 口干

皮肤和皮下组织异常

常见： 红斑、皮肤紧缩感

不常见： 水肿(面部、眼睑、眶周)、光敏感反应、
 瘙痒、皮肤干燥

骨骼肌肉和结缔组织异常

常见： 肌肉无力

不常见： 肌肉抽搐

全身性异常和注射部位异常

常见： 面部疼痛、注射部位水肿、瘀斑、注射部位疼痛、注射
 部位刺激

不常见： 流感综合征、虚弱、发热

眼角纹

双盲、安慰剂对照临床研究中，注射保妥适®24 单位治疗眼角纹后 90 天内，报告了如下不良反应：

眼部疾病

常见： 眼睑水肿

全身性疾病及给药部位各种反应

常见： 注射部位出血*、注射部位血肿*

不常见： 注射部位疼痛*、注射部位感觉异常

使用 44 单位同时治疗眼角纹和皱眉纹，报告了如下不良反应：

全身性疾病及给药部位各种反应

常见： 注射部位血肿*

不常见： 注射部位出血*、注射部位疼痛*

*操作相关不良反应

上市后经验

本品治疗后，罕见自发性死亡报告，其发生往往与吞咽困难、肺炎和/或者

其他明显的衰弱相关。

罕见有严重的和/或速发型超敏反应的报告，如过敏和血清病，以及其他超敏反应的表现，包括荨麻疹、软组织水肿和呼吸困难。其中一些反应既出现在单用本品之后，也出现在本品与其他有类似反应的产品合用之后。报告的一例死亡病例发生在用 5ml 1%利多卡因稀释的本品注射后。尚不能确定到底是本品、利多卡因、还是本品与利多卡因共同作用的结果。

注射本品后，有心血管系统的不良事件如心律失常、心肌梗塞以及一些可能致命的不良事件的罕见报告。有些发生这些不良事件的患者本身已具有心血管疾病的危险因素。

注射本品后，有新发癫痫和癫痫再发的病例报告，特别是在曾有诱发经历的患者中。

有一例周围神经病变的报告，来自一例老年男性患者因颈肩部痉挛和严重的疼痛在 11 周的时间内接受了 4 组本品注射，总用量为 1800 单位。

注射本品治疗眼睑痉挛后，非常罕见地有闭角型青光眼的报告。

保妥适®注射到皱眉纹或眼角纹后，报告了眼睑闭合不全。

本品上市后报告的其他不良事件还有：去神经支配/肌肉萎缩、呼吸抑制和/或呼吸衰竭（非皱眉纹适应症）、呼吸困难、吸入性肺炎（非皱眉纹适应症）、构音障碍、发声困难、口干、斜视、外周神经痛、腹部疼痛、腹泻、恶心、呕吐、发热、食欲减退、视物模糊、视觉障碍、听觉减退、耳鸣、眩晕、面瘫、面神经轻瘫、臂神经丛病变、神经根病变、晕厥、感觉迟钝、不适感、肌痛、重症肌无力、感觉异常、皮疹、多形性红斑、瘙痒、银屑病样皮炎、多汗症和毛发脱落，包括睫毛脱落、干眼、局部肌肉抽搐/不自主肌肉收缩。

【禁忌】

本品禁用于：1) 已知对 A 型肉毒毒素及配方中任一成份过敏者；2) 重症肌无力或 Lambert-Eaton 综合征患者；3) 推荐注射部位存在感染。

【注意事项】

本品应进行登记管理，按处方发药，医务人员用药。

使用本品之前，应了解相关的解剖生理及由于先前的手术而产生的任何解剖改变；不能超越推荐的治疗剂量和治疗频率。注射到易受损害的解剖结构时应谨慎。唾液腺、口-舌-咽区域、食管和胃部接受本品直接注射的患者报告了

严重不良事件包括致命性结果。部分患者用药前存在吞咽困难或明显的虚弱。在胸部附近注射本品后出现了注射相关的气胸。在肺部附近，尤其是肺尖部注射时应格外谨慎。

注射部位存在感染，以及目标肌肉过度无力或有萎缩时，应该慎重使用本品。

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

本品和其他已批准的肉毒毒素上市后的安全性数据显示，在某些情况下，在局部注射位点也观察到肉毒毒素的作用。这些症状与肉毒毒素的作用机制一致，包括虚弱、全身肌无力、复视、眼睑下垂、吞咽困难、言语障碍、构音困难、尿失禁以及呼吸困难。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。治疗儿童痉挛时这些症状的风险可能是最大的，这些症状也可发生于成人中，尤其是在那些有相关基础疾病的人群中更易出现。在未批准的适应症使用时（包括儿童痉挛），以及批准的适应症使用时，扩散作用在治疗颈部肌张力障碍和低剂量时也有发生。如果出现吞咽，言语或呼吸障碍，患者或监护人应立即寻求医疗救护。

在推荐剂量情况下皮肤外用本品/本品美容剂标示剂量为 20 单位（眉线）或 100 单位（重度原发性腋下多汗症）的过程中，未见与此相关的因毒素作用远距离扩散而导致的最终严重不良事件报告。

使用本品推荐剂量治疗眼睑痉挛（30 单位或更低），斜视或使用推荐剂量治疗慢性偏头痛时，未见与此相关的因毒素作用远距离扩散而导致的最终严重不良事件报告。

超敏反应

罕见有严重和/或速发型超敏反应，如过敏反应和血清病，以及其他变态反应的表现包括荨麻疹、软组织水肿和呼吸困难。在本品单独或与其他有类似药物反应的药物联合应用后，有相关不良反应的报告。如果出现变态反应，应

该停止注射，并立即进行恰当的治疗。报告了一例致命性过敏反应，用 5ml 1% 利多卡因稀释的本品注射后患者发生死亡。尚不能够确定死亡原因是由本品、利多卡因或二种药物联合所致。

先前已患神经肌肉障碍

患有外周运动神经疾病（如肌萎缩性脊髓侧索硬化症或运动神经病变）或神经肌肉接头疾病的患者接受本品治疗应慎重。患有已知的或未知的神经肌肉疾病的患者在常规剂量下出现具有临床意义的全身反应（包括严重吞咽困难和呼吸功能损害）的危险增加。其中一些病例的吞咽困难可持续数月，并需要放置胃饲管辅助进食。当暴露于很高的剂量时，神经病患者如成人肌痉挛患者，也可能增加具有临床意义的全身性反应的风险。

心血管系统：

注射本品后，罕见有心血管系统的不良事件（如心律不齐和心肌梗塞，其中一些可有致命性结果）。其中一些患者本身已经有高危因素（包括先前已有的心血管疾病）。尚不清楚这些不良事件与本品确切相关性。

癫痫发作：

报告有新发或癫痫复发病例，多发生在具有癫痫易感的患者中。尚未确立这些不良事件与肉毒毒素注射的相关性。在儿童中，主要发生在儿童脑性瘫痪患者治疗痉挛状态时。

免疫原性：

A 型肉毒毒素中和抗体的形成可能会降低肉毒毒素的生物学活性，从而影响本品的疗效。尚未确定中和抗体生成的主要影响因素。一些临床试验结果提示过于频繁或过大剂量的本品注射可能会导致较高的抗体生成发生率。通过注射最低有效剂量并保持最长的适宜注射间隔，可使抗体生成的可能性最小化。

人血白蛋白

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，发生病毒性疾病传染的风险非常小。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传染的病例报道。

对驾驶和器械操作的影响

患者如出现身体虚弱、肌肉无力、视觉模糊或眼睑下垂，应避免驾驶或进行那些有潜在危险的活动。

其他

注射部位存在感染，以及目标肌肉过度无力或有萎缩时，应该慎重使用本品。

与任何注射治疗一样，可出现与注射本身有关的不良事件，包括局部疼痛、感染、感觉异常、感觉减退、压痛、肿胀/水肿、红斑、局部感染、出血和/或擦伤。针刺导致的疼痛和/或紧张可导致血管迷走神经的反应，包括暂时性低血压症状和晕厥。当注射部位接近接近易受损害的解剖结构时，应谨慎。

眼睑痉挛/面肌痉挛

本品注射眼轮匝肌后的瞬目动作减少可引起角膜暴露、持续上皮缺损和角膜溃疡，特别是在第 VII 脑神经疾病的患者。一例单侧需要角膜移植的无晶状体眼睛出现了角膜穿孔。治疗前应仔细检查曾接受过手术的眼睛的角膜敏感性，避免下眼睑区域的注射以免引起睑外翻，并对任何角膜上皮缺陷进行积极治疗。如给予保护性滴眼液、眼膏、治疗性软性隐形眼镜、或用眼罩或其他方法遮蔽眼睛。

由于肉毒毒素具有抗胆碱能作用，对有闭角型青光眼风险的患者和解剖学上有窄房角的患者应慎用。

暂时改善 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眉纹以及眼角纹：

本品注射眼轮匝肌使瞬目减少，可导致角膜暴露、持久的上皮缺损和角膜溃疡，特别是在第 VII 脑神经疾病的患者。本品慎用于注射部位皮肤感染、明显面部不对称、眼睑下垂、过度皮肤松垂、深的皮肤瘢痕、脂质分泌厚的皮肤或物理拉伸也不能减少皱眉纹的患者。本品的注射间隔不应少于 3 个月，应该采用最低的有效剂量。

推荐本品用于皱眉纹适应症时，每一个包装仅用于一位患者的一次性治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇：没有孕妇使用本品的充分资料。动物实验表明本品具有生殖毒性作用（见【药理毒理】部分）。这种潜在危险对于人类的作用尚不清楚。除非肯定所得益处大于潜在的风险，孕妇不应使用本品。如果决定给孕妇注射本品，

或正在使用本品的妇女怀孕了，应告知其潜在的危險。

哺乳期妇女：没有本品是否会从乳汁中分泌的资料，不推荐哺乳期妇女使用本品。

【儿童用药】

目前缺乏本品治疗 12 岁以下儿童眼睑痉挛、面肌痉挛和治疗 18 岁以下青少年皱眉纹的安全性和有效性资料。

【老年用药】

没有足够的 65 岁以上患者的资料来判定老年人对本品反应是否不同。总而言之，老年人选择剂量要谨慎，通常从有效剂量的低端开始，因为老年人常有肝、肾、心脏功能减退，常伴有其他疾病，并同时服用其他药物。

【药物相互作用】

理论上讲，氨基糖苷类抗生素或大观霉素，或其他影响神经肌肉传导的药物（如神经肌肉阻滞剂，包括去极化（琥珀胆碱）和非去极化（筒箭毒碱）、林可酰胺类、多粘菌素、奎尼丁、硫酸镁和抗胆碱酯酶剂）可加强肉毒毒素的作用。

未进行专门的试验以确定临床上肉毒毒素与其他药物相互作用的可能性，也没有具有临床意义的相互作用的报道。

同时或几个月内使用不同血清型肉毒毒素的相互作用还不清楚。在上次使用的肉毒毒素疗效没有消退之前，给予注射另一种肉毒毒素可能会加剧肌肉过度无力。

【药物过量】

尚无因意外注射本品导致全身毒性反应的报道，也没有误用本品的报道。用药过量的表现并非注射后立即出现，药物过量可能会引起局部或远端、全身性以及深处的肌肉麻痹。

如果有误用或意外注射发生，应对病人进行数天的医疗观察，观察患者有无全身无力或肌肉麻痹的症状或体征。

如果患者出现肉毒毒素的中毒症状（全身无力、眼睑下垂、复视、吞咽困难、构音障碍或呼吸肌麻痹）应考虑进一步治疗，包括收入院治疗。

随着用药剂量的增加，会出现全身性重度肌肉麻痹。当口咽及食道肌肉组织受累时，会继发吸入性肺炎。如果出现呼吸肌麻痹，则需进行气管插管和辅

助呼吸，直到病情恢复。

【临床试验】

眼睑痉挛/面肌痉挛：

一项随机、多中心、双盲、平行组临床试验，在原发性良性眼睑痉挛患者中比较两种保妥适®制剂（活性成分基于两种不同的原始细胞库，其中一种是现在使用的本品制剂）的安全性和有效性。试验入组的患者先前用过本品的和两侧眼轮匝肌都接受过单一疗程的患者。研究者根据以前患者对本品的治疗反应确定注射部位和剂量（最大可接受剂量为 100 单位）。治疗后观察患者 12 周。

98 位患者参加了此试验（其中 48 位使用本品）。使用 0~4 的 5 级评定量表评价治疗成功率，0 代表无眼睑痉挛发作，4 代表严重的眼睑痉挛发作和可能伴有其他面肌痉挛。双侧眼睑评分都下降到 ≤ 2 时认为治疗成功。最初观察的时间点是 4 周。患者接受的平均剂量是单眼 33 单位，注射 3~15 个部位。与早期的本品制剂比较，现在的本品制剂在 4 周时的治疗成功率大约是 90%。

在一项开放性研究中，56 位偏侧面肌痉挛的患者初始注射剂量为 10~50 单位，随访观察 22 周。在第 4 周没有显示任何改善的患者接受重复注射（5~50 单位）。患者在第 2、4（如果需要重复注射）、6、14 和 22 周接受访视。每次访视时，检查上、下面部肌肉的情况以评价临床治疗效果。

所有 56 位患者都有改善，有 62.5%（35/56）的患者有显著改善。如果仅对上面部肌肉进行评价，所有患者都有改善；如果仅对下面部肌肉进行评价，除了两位患者以外，都有改善。

面部皱纹

皱眉纹

在两项设计相同的多中心、双盲、平行、安慰剂对照试验中，入选的中到重度皱眉纹患者随机接受本品（n=405）或安慰剂（n=132）治疗。这些临床试验，通过测定研究者对尽力皱眉和平静时皱眉纹严重程度分级评估、皱眉纹改变的受试者总体评估，与安慰剂组相比，本品可以明显减轻皱眉纹的严重程度长达120天。注射30天后，研究者认为经本品治疗的患者中80%为有效（皱眉纹严重程度评分为轻度或无），89%的患者认为他们具有中度或更好的改善，安慰剂组分别为3.0%和6.8%。

另一项临床试验是为了支持重复注射本品的持续有效性。在双盲试验完成后，患者可以进入开放重复治疗阶段，治疗间隔为120天。疗效在3个治疗周期持续存在，结果表明重复治疗后可增加有效性。

眼角纹

研究 1 (中国关键性研究)

研究 191622-113 是一项在中国实施的 5 个月、多中心、双盲、随机、平行组、安慰剂对照研究，以 3:1 的比例随机分配受试者接受保妥适®24 单位或安慰剂（保妥适®组 316 例，安慰剂组 101 例）。治疗包括 6 点注射：在每侧眼角纹区域 3 个位点注射，每个位点注射保妥适®4 单位或者安慰剂。

主要疗效终点是第 30 天（主要终点评估时间点）研究者利用 FWS-A 评估最大程度微笑时眼角纹严重度为无或轻度的受试者比例。最早在治疗后 1 周，受试者感知到积极的治疗效果，并且达到主要疗效终点。根据第 30 天的研究者评估，有效者比例在保妥适®24 单位组中为 63.9%(202/316)，安慰剂组中为 5.0% (5/101) ($p < 0.001$)。根据第 30 天的受试者评估，有效者比例在保妥适®组中为 60.8% (192/316)，安慰剂组中为 5.9% (6/101)($p < 0.001$)。所有其他评估时间点，差异始终有统计学显著性 ($p < 0.001$)，保妥适®24 单位有效者比例高于安慰剂。使用保妥适 24 单位中位反应持续时间为 5 个月。

第 30 天和所有评估时间点，研究者评估的最大程度微笑时眼角纹严重度改善 ≥ 1 级的比例保妥适®24 单位组均高于安慰剂组，且有统计学差异。。

与安慰剂治疗的受试者相比，保妥适®24 单位治疗的受试者感觉到其眼角纹外观（包括看起来年轻的岁数）改善更大，并且研究期间对其外貌和治疗满意度更高。

面部皱纹结果（FLO-11）调查问卷评价受试者感知的年龄（FLO-11 项目 2）、吸引力（FLO-11 项目 5）和疲惫度（FLO-11 项目 8）。在第 30 天的主要终点评估时间点，保妥适®24 单位组 FLO-11 项目 2、5 和 8 受试者改善的比例均高于安慰剂组，且具有统计学显著性 ($P < 0.001$)。

眼角纹区域保妥适®24 单位治疗安全并且耐受良好。

研究 2 (日本 3 期研究)

研究 191622-114 是一项 13 个月、2 阶段（阶段 1：6 个月，阶段 2：7 个月）、多中心、双盲、随机、平行组、安慰剂对照、在日本实施的研究。入组了共计 300 例受试者，并且接受治疗（104 例受试者被随机分配在两个研究阶段接受保妥适[®]24 单位，99 例受试者被随机分配在两个研究阶段接受保妥适[®]12 单位，48 例受试者被随机分配在阶段 1 接受安慰剂，在阶段 2 接受保妥适[®]24 单位，49 例受试者被随机分配在阶段 1 接受安慰剂，在阶段 2 接受保妥适[®]12 单位）。

主要疗效终点与中国 3 期研究 1 的终点相同（即治疗周期 1 第 30 天，利用研究者使用 FWS-A 评估的最大程度微笑时眼角纹严重度为无或轻度的受试者比例）。最早在治疗后 1 周，即出现积极的治疗效果，并且本研究达到主要疗效终点。根据治疗周期 1 第 30 天的研究者评估，有效者比例保妥适[®]24 单位组中为 68.3%(71/104)，安慰剂组中为 8.2% (8/97) ($p < 0.001$)。直至每个安慰剂对照治疗周期（即治疗周期 1 和 2）的第 90 天，保妥适[®]（24 单位）组高于安慰剂组，差异有统计学显著性($p < 0.001$)。疗效持续时间达到 4 个月。

第 30 天和所有评估时间点，研究者评估的最大程度微笑和平静时眼角纹严重度改善 ≥ 1 级受试者比例保妥适[®]（24 单位）组高于安慰剂组，且具有统计学显著性。

这些结果与受试者报告的数据一致，包括满意度增加和受试者感觉到眼角纹外观改善。

治疗周期之间，保妥适[®]（使用 24 单位达到 5 个治疗周期）重复治疗后的疗效相当。

在第 30 天的主要评估时间点，保妥适[®]改善受试者感知的年龄(FLO-11 项目 2)、吸引力(FLO-11 项目 5)和疲惫感(FLO-11 项目 8)的比例高于安慰剂组，且具有统计学显著性 ($P < 0.018$)。

保妥适[®]24 单位重复治疗安全且耐受良好，无累积不良效应。

研究 3 (日本 3 期研究)

研究 191622-122 是一项 13 个月、2 阶段（阶段 1:6 个月，阶段 2:7 个月）、多中心、双盲、随机、在日本实施的平行对照研究，评估同时治疗皱眉纹时，保妥适[®]治疗眼角纹达到 5 个治疗周期的安全性。以 1:1 的比例随机分配受试者

接受保妥适®44 单位(24 单位治疗眼角纹，20 单位治疗皱眉纹)或者保妥适®32 单位（12 单位治疗眼角纹，20 单位治疗皱眉纹）。共计 101 例受试者入组：48 例被随机分配在两个研究阶段接受保妥适®44 单位，53 例被随机分配在两个研究阶段接受保妥适®32 单位。

本研究中没有预先规定的主要或次要疗效终点。但是，疗效终点包括了中国研究 1 使用的主要终点（即治疗周期 1 第 30 天，研究者使用 FWS-A 评估的最大程度微笑时实现眼角纹严重度为无或轻度的受试者比例）。最早在治疗后 1 周，感知到积极的治疗效果，整体疗效评价结果与研究 2 相似。重复治疗后的有效率相似。

保妥适®44 单位重复治疗安全且耐受良好，无累积不良效应。

研究 4, 5, 6 (北美和欧洲关键性研究、扩展期研究)

三项 3 期研究（研究 4：191622-098，研究 5：191622-099，研究 6：191622-104）多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，评价保妥适®（n=934，被随机分配接受任何保妥适®治疗）用于暂时改善中度至重度眼角纹的外观。研究 4 评价单独保妥适®治疗眼角纹；研究 5 和 6 评价眼角纹和皱眉纹同步治疗。所有研究入组基线最大程度微笑时中度到重度眼角纹的健康成人；研究 5 和 6 也需要基线最大皱眉时出现中度到重度皱眉纹的受试者。

5 个月的关键性研究 4 中，受试者被随机分配接受单盲治疗 24 单位/0.6mL（每侧 12 单位），即在每侧眼轮匝肌的 3 个注射位点注射 4 单位/0.1ml 保妥适®(N=222)或安慰剂(N=223)。

7 个月的关键性研究 5 中，受试者被随机分配在眼角纹区域接受保妥适®和皱眉纹区域接受安慰剂治疗（24 单位；N=306），或者在眼角纹和皱眉纹区域接受保妥适®（44 单位[24 单位治疗眼角纹和 20 单位治疗皱眉纹]；N=305），或者在眼角纹和皱眉纹区域接受安慰剂治疗（0 单位；N=306）。受试者接受与研究 1 相同的 24 单位方案治疗眼角纹，接受标示的 20 单位（5 次注射，每个部位 4 单位）治疗皱眉纹。受试者在第 1 天和第 120 天，接受相同治疗。

5 个月的扩展期研究 6 中，含另外 2 个治疗周期，以前研究 2 被随机分配接受保妥适®24 单位（单独眼角纹；N=227）和保妥适®44 单位（眼角纹和皱眉纹；N=260）的受试者，接受相同的治疗，而以前被随机分配接受安慰剂的受试者，

被以 1:1 的比例随机分配接受保妥适®44 单位(眼角纹和皱眉纹; N=101)或安慰剂(N=96)。本研究中的治疗采用与研究 5 相同的治疗方案, 并且在受试者满足临床标准时给药(至少为中度眼角纹和皱眉纹, 距离上次治疗间隔超过 3 个月, 并且距离研究结束至少 60 天)。

主要疗效指标是在受试者最大程度微笑时, 使用 4 级附带照片的面部皱纹量表(FWS; 0=无-3=重度), 对眼角纹严重度进行的评估。由研究者和受试者分别独立进行 FWS 评估。主要终点评估时间点是在第一次治疗后的第 30 天。

关键性研究中使用的共同主要终点疗效定义如下:

基于 FWS 量表, 研究者评估受试者最大程度微笑时眼角纹严重度评定为无或轻度的比例。

基于 FWS 量表, 受试者评估自己最大程度微笑时眼角纹严重度评定为无或轻度的比例。

研究 4 中, 在第 30 天和直至第 150 天(5 个月)研究结束时的所有评估访视点, 复合主要疗效指标在保妥适®治疗组和安慰剂组中存在统计学显著差异, 且保妥适®治疗组中受试者有效者比例均高于安慰剂组。根据第 30 天的研究者评估, 有效者比例保妥适®24 单位组中为 66.7%(148/222), 安慰剂组中为 6.7%(15/223) ($p < 0.001$)。根据第 30 天的受试者评估, 有效者比例保妥适®组中为 58.1%(129/222), 安慰剂组中为 5.4%(12/223)($p < 0.001$)。

研究 5 中, 给予重复治疗时, 第 30 天和直至第 120 天(4 个月)的所有评估时间点, 保妥适®(24 单位[单独眼角纹]和 44 单位[眼角纹和皱眉纹])治疗组改善达到复合主要疗效终点的受试者比例均较安慰剂组更高, 且存在统计学显著差异。根据第 30 天的研究者评估, 有效者比例保妥适®24 单位组中为 54.9%(168/306), 保妥适®44 单位组中为 59.0%(180/305), 安慰剂组中为 3.3%(10/306) ($p < 0.001$)。根据第 30 天的受试者评估, 有效者比例保妥适®24 单位组中为 45.8%(140/306), 保妥适®44 单位组中为 48.5%(148/305), 安慰剂组中为 3.3%(10/306) ($p < 0.001$)。治疗周期 2(第 120 天)直至研究结束(第 210 天)的每个评估时间点, 使用复合主要终点评估, 保妥适®的有效率与安慰剂相比也具有统计学显著性 ($P < 0.001$)。

双盲扩展期研究 6 中, 101 例在研究 5 接受安慰剂治疗的受试者被随机分配接受保妥适®44 单位。针对这一治疗组, 治疗周期 3(第一次活性药物治疗)后

第 30 天，与安慰剂相比，满足复合主要终点的受试者比例保妥适®较安慰剂组更高，且有效率与研究 5 中治疗周期 1 后第 30 天 44 单位组的有效率相似。

针对研究 4，第 30 天研究者评估最大程度微笑时和平静时眼角纹严重度 ≥ 1 级的改善，保妥适®24 单位组显著优于安慰剂，并且疗效优势最长持续到 5 个月。

针对研究 5，重复治疗时，第 30 天研究者评估最大程度微笑时和平静时眼角纹严重度 ≥ 1 级改善，保妥适®组显著优于安慰剂，并且疗效优势最长持续到 4 个月。

治疗周期 2（第 120 天）的每个评估时间点直至研究 5 结束（第 210 天），以及双盲扩展期研究 6 的治疗周期 3 和周期 4 的每个评估时间点，与安慰剂相比，保妥适®治疗中最大程度微笑和平静时眼角纹严重度改善 > 1 级也具有统计学显著性（ $P < 0.001$ ）。

在研究 4 和 5 第 30 天的主要评估时间点，保妥适®24 单位组感知的年龄（FLO-11 项目 2）、吸引力（FLO-11 项目 5）和疲惫感（FLO-11 项目 8）改善的受试者比例高于安慰剂组，且具有统计学显著性（ $P < 0.001$ ）。在两个研究的第 30 天的主要终点评估时间点，保妥适®44 单位（眼角纹和皱眉纹）组这 3 个条目中每个条目改善的受试者比例均高于 24 单位（单独眼角纹）组，且均具有统计学显著性（ $P < 0.001$ ）。916 例受试者（517 例受试者接受 24 单位，399 例受试者接受 44 单位）接受保妥适®治疗，对其样本进行了抗体形成分析。没有受试者出现中和抗体。

保妥适®的安慰剂对照 3 期临床研究中的 1362 例眼角纹受试者中，3.9%（ $n=53$ ）超过 65 岁。这些研究中 65 岁以上的受试者和更年轻的受试者之间，保妥适®治疗后，没有观察到安全性特征的总体差异。不同年龄的临床效果按照基线严重度校正时，年龄组之间的疗效相似。

【药理毒理】

药理作用

本品通过与运动神经末梢上的受体位点结合，进入神经末梢，抑制乙酰胆碱（ACh）释放的方式来阻断神经肌肉的传导。这种抑制发生于神经毒素裂解突触相关膜蛋白 25（SNAP-25）时，SNAP-25 是一种突触前蛋白，它与位于神经末梢内小囊泡成功对接并释放乙酰胆碱（ACh）。本品以治疗剂量肌肉注射，

可引起肌肉发生局部化学性去神经支配，从而降低局部肌肉活动性。另外，肌肉也可能发生萎缩，可能发生轴突“芽生”，或者出现接头外乙酰胆碱受体。有证据显示，可能发生肌肉恢复神经支配，因此本品引起的肌肉去神经化支配可缓慢恢复。

毒理研究

遗传毒性：

本品的体外细菌回复突变试验、体外哺乳动物细胞突变试验和染色体畸变试验、体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠生育力试验中，雄性或雌性大鼠在与未给药大鼠交配前和交配当天肌肉注射给予本品 4、8、16 U/kg，雄性大鼠共给药 3 次，雌性大鼠给药 2 次，间隔均为 2 周，雄性大鼠中、高剂量组和雌性大鼠高剂量组可见生育力降低，大鼠无生育力毒性剂量为雄性 4U/kg、雌性 8U/kg。

妊娠小鼠或大鼠于器官形成期（妊娠第 5 天至 13 天）2 次肌肉注射给予本品，剂量为 4、8、16 U/kg，两个高剂量组可见胎仔体重减少、骨骼骨化降低，无发育毒性剂量为 4U/kg。

妊娠大鼠或兔于器官形成期每日肌肉注射给予本品，大鼠给药剂量为 0.125、0.25、0.5、1、4、8 U/kg，总共给药 12 次，兔给药剂量为 0.063、0.125、0.25、0.5 U/kg，共给药 13 次，大鼠两个最高剂量组、兔最高剂量组可见胎仔体重减少、骨骼骨化降低，这些剂量组也可见明显母体毒性，包括流产、早产和母体死亡。大鼠的无发育毒性剂量为 1U/kg，兔的无发育毒性剂量为 0.25U/kg。

妊娠大鼠于发育的三个不同时期（着床前、着床、器官形成期）单次肌肉注射给予本品 1、4、16 U/kg，未见对胚胎发育的不良影响。大鼠母体单次给药的无发育毒性剂量为 16U/kg。

【药代动力学】

活性物质的一般特点：

组织分布临床试验表明：鼠腓肠肌注射 ^{125}I 标记的 A 型神经毒素复合物后，在肌肉中很少弥散，随后快速系统代谢并随排尿排出。肌肉中放射性标记物的半衰期约为 10 小时。放射性物质在注射部位主要以大分子形成存在，即便少量进入系统循环的放射性物质也是 TCA 可沉淀的，提示腓肠肌注射放射性 I 标记

的 A 型神经毒素复合物后，毒素全身暴露量极低。注射后 24 小时内，60%的放射性物质随尿液排出，毒素可能由蛋白酶分解，然后分子成份则通过正常代谢途径循环。

基于本产品的特质，未进行该制剂活性成份的吸收、分布、生物转化和排泄方面的传统试验。

患者体内作用特点：

可以确信治疗剂量的本品全身分布很少。在推荐剂量范围内，本品肌肉或皮内注射后一般不会在外周血液存在可测量的水平。每次治疗时，推荐神经毒素剂量并不会导致全身、明显的远端临床效应，即在没有其他神经肌肉功能异常的患者中引起肌肉无力。然而使用单纤维肌电图技术可测到在远离注射部位的肌肉中发现神经肌肉阻滞作用（如肌颤），但并不伴有任何临床症状和体征。

【贮藏】

2~8℃冷藏或-5℃以下冷冻保存。配制后：2~8℃冷藏保存，24 小时内使用。远离儿童存放。仅供处方使用。

【包装】

容器：带橡胶塞并用铝箔密封的 I 型无色玻璃瓶，50 单位的是 5ml 玻璃瓶，100 单位的是 10ml 玻璃瓶。

50 单位/支包装规格：1 支/盒、2 支/盒、3 支/盒和 6 支/盒。

100 单位/支包装规格：1 支/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20160036。

【批准文号】

进口药品注册证号：100 单位/支：S20171005；50 单位/支：S20171003，S20171004。

【生产企业】

企业名称：Allergan Pharmaceuticals Ireland，爱尔兰

地址：Castlebar Road, Westport, County Mayo，爱尔兰

电话：00353-98-55605

传真：00353-98-25791

原液生产厂名称： Allergan Bioscience Laboratories， 美国

地址： 503 Vandell Way, Suite E, Campbell, California 95008-6967， 美国

制剂生产厂名称： Allergan Pharmaceuticals Ireland， 爱尔兰

地址： Castlebar Road, Westport, County Mayo， 爱尔兰

国内联系单位： 艾尔建信息咨询（上海）有限公司

地址： 中国上海市静安区南京西路 1266 号 56 层 5605 室

产品信息热线： 4000136888（9:00-17:00）