

核准日期：XXXX年XX月XX日
修改日期：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

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

英文名称：Botulinum Toxin Type A for Injection

汉语拼音：Zhusheyong A Xing Roudu Dusu

【成份】

活性成分为 A 型肉毒毒素。由生长在培养基的肉毒杆菌 CBFC26 菌株经发酵制备而得。

辅料为人血白蛋白和氯化钠。

【性状】

本品为无色透明玻璃小瓶装注射用白色冻干物。加入稀释剂(生理盐水)后为无色透明液体。

【适应症】

暂时改善 18 岁至 65 岁成人因皱眉肌/或降眉间肌活动引起的中度至重度眉间纹。

【规格】

50 单位/瓶。

每单位(U)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。

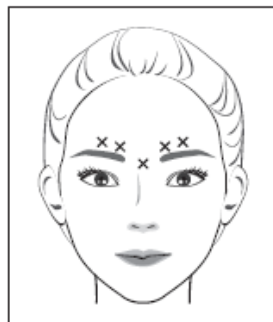
用 21G 针头配制/稀释本品（50 单位/1.25ml），然后用 30G 针头注射。5 个注射位点各注射 0.1ml（4 单位），每侧皱眉肌有 2 个注射位点，降眉间肌有 1 个注射位点，总剂量为 20 单位。

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，治疗间隔不应少于 3 个月，不建议增加给药频率。



注意：

应根据患者需求，包括相关肌肉的大小、数量、位置、疾病的严重程度、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。

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。50 单位注入 1.25ml 稀释液，配制成 4 单位/0.1ml 的溶液。

由于起泡或剧烈振摇可使本品变性，稀释剂应轻轻的注入小瓶中。如果瓶内未有真空负压抽吸稀释液，则将小瓶丢弃。在标签空白处记录稀释的日期和时间。本品应在稀释后的 24 小时内进行注射。在该时间内应将配制的本品置于冰箱内储存(2-8℃)。稀释的产品应澄清、无色且不含颗粒状物。应在给药之前目视检查是否含有颗粒状物及是否变色。由于本品及稀释剂不含有防腐剂，因此 1 瓶本品仅可用于同 1 名患者。

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。

韩国临床试验及上市后监测结果

以 18 岁至 65 岁以下具有中度以上眉间纹的临床受试者为对象所实施的韩国临床试验结果表明，使用本品的临床受试者中有 28.4%的受试者观察到不良事件。在不良事件的程度方面所报告内容属于轻度、中度，无重度不良事件。

报告最多的不良事件包括：10 名(7.5%)中发生了“感染”、10 名(7.5%)中发生了“眼科系统障碍”、6 名(4.5%)中发生了“一般障碍和注射部位状态”以及 6 名(4.5%)中发生了“皮肤及皮下组织障碍”。

不同器官系统	不良事件(发生率)
--------	-----------

感染(7.5%)	流行性感冒(1.5%)、支气管炎(0.7%)、慢性鼻窦炎(0.7%)、膀胱炎(1.5%)、螨虫性皮炎(0.7%)、蜂窝组织炎(0.7%)、毛囊炎(0.7%)、生殖器疱疹(0.7%)、咽扁扁桃体炎(0.7%)、牙髓炎(0.7%)、呼吸道感染(0.7%)
一般障碍和注射部位状态(4.5%)	注射部位反应(3.0%)、胸部痛症(0.7%)、注射部位水肿(0.7%)
眼科系统障碍(7.5%)	眼睑下垂(4.5%)、结膜炎(1.5%)、眼睑水肿(0.7%)、眼睑痉挛(0.7%)、 眼睑感觉障碍(0.7%)、干性角(膜)结膜炎(0.7%)
神经系统障碍(1.5%)	头痛(0.7%)、肌肉不自主性收缩(0.7%)
呼吸系统障碍(1.5%)	咳嗽(0.7%)、口腔咽喉肿痛(0.7%)
皮肤及皮下组织障碍(4.5%)	接触性皮炎(1.5%)、痤疮(0.7%)、皮肤干燥(0.7%)、角化过度症(0.7%)、瘙痒(0.7%)、皮脂腺增生(0.7%)
负伤、中毒及并发症(3.7%)	关节扭伤(1.5%)、跌打伤(0.7%)、面部损伤(0.7%)、肌肉损伤(0.7%)、肌肉拉伤(0.7%)、眼窝周围血肿(0.7%)
肌肉骨骼系统及结缔组织障碍(1.5%)	背部痛症(1.5%)
胃肠道功能障碍(1.5%)	腹泻(0.7%)、返流型食道炎(0.7%)
代谢及营养障碍(0.7%)	高脂血症(0.7%)
听觉功能障碍(0.7%)	美尼尔病(0.7%)
肾脏及泌尿系统功能障碍(0.7%)	肾脏病(0.7%)
血管障碍(0.7%)	末梢血管障碍(0.7%)
心脏功能障碍(0.7%)	高血压性心脏病(0.7%)
肝胆系统功能障碍(0.7%)	脂肪肝(0.7%)
实验室检查(0.7%)	肝脏酶升高(0.7%)

良性、恶性及非确定性肿瘤（包括囊肿、息肉）(0.7%)	皮肤乳头状瘤(0.7%)
精神疾病(0.7%)	抑郁症(0.7%)
生殖系统及乳腺功能障碍(0.7%)	乳腺功能障碍(0.7%)

不能排除与该药物因果关系的药物不良反应包括 4 名(3.0%)受试者发生的“注射部位反应”和 6 名（4.5%）受试者发生的“眼睑下垂”。

不同器官系统	药物不良反应(发生率)
一般障碍和注射部位状态(3.7%)	注射部位反应(3.0%)、注射部位水肿(0.7%)
眼科系统障碍(5.2%)	眼睑下垂(4.5%)、结膜炎(0.7%)、眼睑痉挛(0.7%)、眼睑感觉障碍(0.7%)
神经系统障碍(0.7%)	头痛(0.7%)
皮肤及皮下组织障碍(0.7%)	接触性皮炎(0.7%)

韩国上市后监测结果

1) 在韩国实施的为期 4 年以患有中度或重度眉间纹的 815 名患者为对象的上市后监测的结果表明不良事件发生率为 6.38% (52 名/815 名, 64 件)。其中不能排除与本品因果关系的药物不良反应的发生率为 4.79%(39 名/815 名, 45 件), 包括注射部位反应 1.23%(10 名/815 名, 10 件)、注射部位淤血、眼睑感觉障碍分别为 0.98%(8 名/815 名, 8 件)、注射部位发痒 0.74%(6 名/815 名, 6 件)、头痛 0.61%(5 名/815 名, 5 件)、眼周围水肿 0.37%(3 名/815 名, 3 件)、注射部位压迫感 0.25%(2 名/815 名, 2 件)、注射部位斑疹、注射部位浮肿、眼睑下垂分别为 0.12%(1 名/815 名, 1 件)。尚未确定严重不良事件及药物不良反应。

非预期不良事件发生率为 2.94%(24 名/815 名, 26 件), 包括注射部位淤血 0.98%(8 名/815 名, 8 件)、眼周水肿、重感冒分别为 0.37%(3 名/815 名, 3 件)、周围部位斑疹、注射部位压迫感、过敏性皮炎分别为 0.25%(2 名/815 名, 2 件)、面部潮红、皮炎、胸痛、恶心、手术部位反应及阴道炎分别为 0.12%(1 名/815 名, 1 件)。其中不能排除与本品因果关系的非预期药物不良反应的发生率为

1.60%(13 名/815 名, 14 件), 包括注射部位淤血 0.98%(8 名/815 名, 8 件)、眼周水肿 0.37%(3 名/815 名, 3 件)、周围部位压迫感 0.25%(2 名/815 名, 2 件)、注射部位斑疹 0.12%(1 名/815 名, 1 件)。尚未确定严重非预期不良事件及药物不良反应。

2) 以韩国上市批准的全部医药品的不良反应报告 (1989-2017 年 2 月)为基础, 在上市后研究终点对本品的上市后研究及不良反应自发报告的所有结果进行评估。与之前全部其他医药品报告的不良事件相比, 本品未发现统计学上具有显著性意义的不良事件。

中国临床试验结果

以 18 岁至 65 岁具有中度以上眉间纹的受试者为对象所实施的中国临床试验结果表明, 使用本品的受试者中有 37.8%的受试者观察到不良事件。在不良事件的程度方面所报告内容多属于轻度、中度, 无重度不良事件。

报告最多的不良事件为感染及侵染类疾病, 其次为各类检查、各类神经系统疾病。

不同器官系统	药物不良事件(发生率)
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染 (13.8%)、尿路感染(2.9%)、咽炎 (1.1%)、无症状性菌尿(0.5%)
各类检查	尿中带血(1.9%)、尿液分析异常(1.3%)、尿红细胞阳性(1.1%)
各类神经系统疾病	头痛(1.3%)
皮肤及皮下组织类疾病	湿疹(0.8%)、皮炎(0.5%)
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位红斑(1.1%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	过敏性鼻炎(0.8%)
生殖系统及乳腺疾病	月经不调(0.5%)

与研究药物相关的不良事件只有头痛的发生率 $\geq 1\%$ (1.1%), 其余药物相关的不良事件发生率均 $< 1\%$, 包括: 上睑下垂、眼睑水肿、头晕等。

不同器官系统	药物不良反应(发生率)
眼器官疾病	上睑下垂(0.8%)、眼睑水肿(0.5%)、眼睑功能紊乱(0.3%)、视力疲劳(0.3%)
各类神经系统疾病	头痛(1.1%)、头晕(0.5%)
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位痛(0.3%)、注射部位红斑(0.3%)
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高(0.3%)
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒症(0.3%)

文献报道的不良反应发生频率：

以下为文献报道的注射用 A 型肉毒毒素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（ $< 1/10,000$ ）。

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 A 型肉毒毒素治疗。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

文献报道的上市后经验

注射用 A 型肉毒毒素治疗后，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注射用 A 型肉毒毒素之后，也出现在注射用 A 型肉毒毒素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%利多卡因稀释的注射用 A 型肉毒毒素注射后。尚不能确定到底是注射用 A 型肉毒毒素、利多卡因、还是注射用 A 型肉毒毒素与利多卡因共同作用的结果。

注射 A 型肉毒毒素后，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 A 型肉毒毒素后，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 组注射用 A 型肉毒毒素注射，总用量为 1800 单位。

A 型肉毒毒素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】

注射用 A 型肉毒毒素禁用于：（1）已知对 A 型肉毒毒素及配方中任一成分过敏者；（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；（4）孕妇、有计划怀孕的妇女或哺乳期妇女。

【注意事项】

A 型肉毒毒素应进行登记管理，按处方发药，医务人员用药。

使用 A 型肉毒毒素之前，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 A 型肉毒毒素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 A 型肉毒毒素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 A 型肉毒毒素。

肉毒毒素产品间不可互换

A 型肉毒毒素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。

毒素作用的扩散

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。

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 A 型肉毒毒素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 A 型肉毒毒素注射后患者发生死亡。尚不能够确定死亡原因是由 A 型肉毒毒素、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 A 型肉毒毒素治疗应慎重。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，神经疾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 A 型肉毒毒素后，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注射用 A 型肉毒毒素确切相关性。

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 A 型肉毒毒素的疗效。尚未确定中和抗体生成的主要影响因素。文献报道一些临床试验结果提示过于频繁或过大剂量的 A 型肉毒毒素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：

本药品含有白蛋白，一种人类血液的衍生物。当来源于人类血液或血浆的药品注射入人体时，无法完全排除传染性物质导致传染病的潜在可能性。其中可能包括未知的致病物质。为将传染性物质导致此类传染的风险降至最低，在生产工艺过程中包含了严格筛选捐赠者和捐赠部位的过程，同时也包含了感染物质的清除和、或灭活的过程。

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 A 型肉毒毒素。

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。当注射部位接近易受损害的解剖结构时，应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品未在妊娠妇女中开展过充分及良好对照的临床研究。在妊娠大鼠的剂量研究中，在器官形成期（妊娠后第 5~16 天），大鼠每天接受肌肉注射（1，4，8U/kg/日）连续 12 天，妊娠母体及胚胎发育的无可见不良反应剂量（NOAEL）小于 1U/kg/日。4U/kg/日及以上剂量会引起食量减少，胸腺、脾脏、肾脏、心脏、肺及肝脏的绝对重量下降及体重增加抑制。此类母体毒性会引起胎儿畸形，胚胎重量及成骨作用下降。但不会造成着床后胚胎死亡率的变化。因此，本品不会直接影响而是间接影响胚胎。当给妊娠妇女使用本品前，应告知其本品在大鼠身上所观察到的毒性反应。

尚不清楚肉毒毒素是否会从乳汁中分泌。但由于很多药物都可从乳汁中分泌，因此本品在给予哺乳期妇女时应特别谨慎。

不推荐妊娠妇女或哺乳期妇女使用本品。

【儿童用药】

尚不明确本品用于改善 18 岁以下儿童及青少年的眉间纹的安全性及有效性。

【老年用药】

本品在老年人中的安全性和有效性尚未建立。

【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】

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】

本品共开展了 2 项双盲、随机、阳性对照、多中心的 III 期临床研究，证明可安全有效地改善眉间纹。

第 1 项眉间纹 III 期研究在韩国进行，旨在评价本品与对照药（保妥适）相比改善中度至重度眉间纹的安全性和有效性。共 271 名经由医生评定的最大皱眉时严重度为 2-3 级的中度到重度眉间纹受试者（年龄在 18 至 65 岁）接受了本品（N=134）或保妥适（N=137）的注射。每名受试者在 5 个部位接受肌肉注射，其中每侧皱眉肌有 2 个注射部位，另外一个注射部位在降眉间肌，每个部位的

注射量为 4U (0.1ml)，注射总量为 20U (0.5ml)。

本研究的主要有效性终点为接受注射后 4 周医生评定的最大皱眉时的皱纹严重度的反应率（反应率定义为根据医生对皱纹的严重程度评级（0 级：无 ~ 3 级：严重），获得 0 或 1 级的受试者比例）。

主要疗效终点分析结果显示本品观察到的反应率（89.34%）比保妥适组观察的结果（81.89%）高 7.45%。组间差异的双侧 95%置信区间下限为-1.24%，大于非劣效性临界值（-14.57%），证明本品非劣效于保妥适。次要疗效终点的分析结果表明本品的反应率高于保妥适组。因此，本品对眉间纹改善的疗效非劣效于保妥适。

第 2 项眉间纹 III 期研究在中国进行，旨在中国人群中评价本品与对照药物（保妥适）用于改善中度至重度眉间纹的有效性和安全性。共 500 名经由医生评定的最大皱眉时严重度为 2-3 级的中度到重度眉间纹受试者（年龄在 18 至 65 岁）接受了本品（N=377）或保妥适（N=123）的注射。每名受试者在 5 个部位接受肌肉注射，其中每侧皱眉肌有 2 个注射部位，另外一个注射部位在降眉间肌，每个部位的注射量为 4U (0.1ml)，注射总量为 20U (0.5ml)。

本研究的主要有效性终点为注射后第 4 周，经分中心评估者现场评估眉间纹（尽力皱眉时）评分为 0 分或 1 分的受试者比例。（0 级：无 ~ 3 级：严重）。

研究结果显示本品和保妥适组在治疗后 4 周时的有效率分别为 88.49%和 87.39%。两组的有效率差值（试验组 – 保妥适组）的 95% CI 为（-5.02%, 8.82%），其下限大于非劣效界值-10%。因此本品治疗中度至重度眉间纹的疗效非劣于保妥适。

【药理毒理】

药理作用

A 型肉毒毒素通过与运动或自主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 是一种促使神经末梢内小囊泡成功对接并释放乙酰胆碱（ACh）的必需蛋白质。A 型肉毒毒素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，肌肉也可能萎缩，也可能发生轴突“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 A 型肉毒毒素

引起的肌肉去神经化支配可缓慢恢复。

毒理研究

生殖毒性：

本品未进行生育力和早期胚胎发育毒性试验。同类品种的生育力与早期胚胎发育毒性试验可见雌雄大鼠生育力降低，雌性大鼠着床前丢失增加、黄体数减少。

妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 5 天至 16 天）肌肉注射给予本品 1、4、8U/kg，1U/kg 及以上剂量可致母鼠麻痹步态增加、体重增加抑制和注射部位肌肉萎缩，并使胎仔体型变小、体重减轻、骨化延迟；4U/kg 及以上剂量可致母鼠摄食量减少及胸腺、脾、肾、心脏、肺、肝器官重量降低，本品对母鼠和胚胎/胎仔发育的未见不良影响剂量（NOAEL）低于 1 U /kg。同类品种的胚胎-胎仔发育毒性试验中，小鼠试验中可胎仔体重减少、骨骼骨化降低；大鼠和兔试验中可见胎仔体重减少、骨骼骨化降低，同时可见明显母体毒性，包括流产、早产和母体死亡。

【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 125I 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式存在，随机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，然后分子成分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分的吸收、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 A 型肉毒毒素全身分布很少。在推荐剂量范围内，A 型肉毒毒素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
何临床症状或体征。

【贮藏】

2℃~8℃密封保存和运输。配制后，2℃~8℃冷藏，于 24 小时内使用。

【包装】

西林瓶装。1 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JS20190061

【批准文号】

XXXXXXXXXX

【上市许可持有人】

名称：Hugel, Inc.

地址：61-20 Sinbuk-ro, Sinbuk-eup, Chuncheon-si, Gangwon-do, Republic of
Korea

邮政编码：24206

电话号码：0082-033-255-3882

传真号码：0082-033-255-3884

网 址：www.hugel.co.kr

【生产企业】

名称：Hugel, Inc.

地 址：23, Geodudanji 1-gil, Dongnae-myeon, Chuncheon-si, Gangwon-do,
Republic of Korea

邮政编码：24398

电话号码：0082-033-815-5200

传真号码：0082-033-264-3884

网 址：www.hugel.co.kr

【境内联系机构】

名称：通化济达医药有限公司

地址：通化经济开发区经开环路 1568 号 A5 栋三楼 319-322 室

邮政编码：130031

电话号码：0431-8112-5606

传真号码：0431-8112-5606