



保妥適®乾粉注射劑

BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex

衛署菌疫輸字 第 000525 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2023-08-01

版次 2

1 性狀

BOTOX®(A型肉毒桿菌毒素)純化神經毒素複合體是一種肉毒桿菌(Clostridium botulinum) Hall菌株於含有酪蛋白水解產物、葡萄糖、以及酵母萃取物之培養基生長，製造獲得之無菌真空乾燥純化之A型肉毒桿菌毒素注射劑；BOTOX®係由培養溶液藉由一系列的酸沉澱純化成為由血球凝集素蛋白質以及活性高分子量毒素蛋白質組成的結晶性複合體；複合體溶解於含氯化鈉及人類血清白蛋白之溶液，通過0.2微米無菌過濾，隨後真空乾燥製成；BOTOX®於肌肉或真皮注射前須使用無菌不含防腐劑的生理食鹽水調製。

1.1 有效成分及含量

本品主成分：Botulinum toxin Type A

每一小瓶BOTOX®含有200單位呈血球凝集素複合體之A型肉毒桿菌毒素、1.0 mg人類血清白蛋白以及1.8 mg氯化鈉，或100單位呈血球凝集素複合體之A型肉毒桿菌毒素、0.5 mg人類血清白蛋白以及0.9 mg氯化鈉，或50單位A型肉毒桿菌毒素、0.25 mg人類血清白蛋白以及0.45 mg氯化鈉之不含防腐劑的無菌真空乾粉製劑。

1.2 賦形劑

賦形劑：Human Albumin, Sodium Chloride

1.3 劑型

乾粉注射劑

1.4 藥品外觀

BOTOX®(A型肉毒桿菌毒素)純化神經毒素複合體為無菌真空乾燥製劑包裝於透明玻璃小瓶，附有橡皮塞和防偽鋁封，內含白色粉末可供調製用，每小瓶含有50/100/200 U真空乾燥A型肉毒桿菌毒素，賦形劑請參考「1.2賦形劑」段說明。

2 適應症

眼瞼痙攣、半面痙攣、局部肌肉痙攣、斜視、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣、上臉部皺紋(皺眉紋、抬頭紋、魚尾紋)、原發性腋窩多汗症、成人中風後之手臂痙攣。

因脊髓病變所引起的逼尿肌過動而導致尿失禁之成人病人，且經抗膽鹼類藥物治療無效或無法耐受者。治療有尿失禁、尿急與頻尿等膀胱過動症的成人病人，經抗膽鹼類藥物治療反應不佳或無法耐受必須停藥，且如有需要時，願意及能夠於治療後進行乾淨間歇性導尿(Clean intermittent catheterization)者。

BOTOX®適用於慢性偏頭痛(至少有3個月時間，每個月≥15天，每次持續4小時以上，且其中至少有一半的頭痛是偏頭痛)成人病人的頭痛預防性治療。(重要限制：BOTOX®對陣發性頭痛(每月頭痛天數

(≤14天)之安全性及有效性尚無證據證明)。

治療成人病人之下肢痙攣，以減少踝關節和腳趾屈肌群(腓腸肌、比目魚肌、脛後肌、屈拇長肌和屈趾長肌)肌張力增加的嚴重程度。

說明：

- BOTOX[®] (A型肉毒桿菌毒素)純化神經毒素複合體適用於12歲或12歲以上病人，因肌張力不足造成的斜視和眼瞼痙攣，包括良性眼瞼痙攣或第七對腦神經障礙。
- BOTOX[®]適用於減少痙攣性斜頸(頸肌張力不足)的主觀症狀以及客觀徵候。
- BOTOX[®]適用於2歲或2歲以上病人，治療因幼年型腦性麻痺的痙攣造成的動態性馬蹄形足畸形。
- BOTOX[®]適用於治療原發性腋窩多汗症。
- BOTOX[®]適用於暫時性改善成人上臉部因皺眉紋、魚尾紋、抬頭紋所造成的動態性皺紋外觀。
- BOTOX[®]適用於治療成人病人之下肢痙攣，以減少踝關節和腳趾屈肌群(腓腸肌、比目魚肌、脛後肌、屈拇長肌和屈趾長肌)肌張力增加的嚴重程度。
- BOTOX[®]適用於治療成人因中風所引起的上肢肌肉痙攣。
- 「斜視」限由眼科專科醫師使用。
- BOTOX[®]是用以治療因脊髓病變所引起的逼尿肌過動而導致尿失禁之成人病人，且經抗膽鹼類藥物治療無效或無法耐受者。
- 治療有尿失禁、尿急與頻尿等膀胱過動症的成人病人，經抗膽鹼類藥物治療反應不佳或無法耐受必須停藥，且如有需要時，願意及能夠於治療後進行乾淨間歇性導尿(Clean intermittent catheterization)者。本適應症之第三期樞紐試驗結果並未直接顯示本藥品療效優於抗膽鹼類藥物，亦未探索本藥品與抗膽鹼類藥物併用之療效安全性。

3 用法及用量

3.1 用法用量

肌肉注射；多汗症採用皮內注射；眼瞼痙攣可採用皮下注射。注射經稀釋過的BOTOX[®]，至欲治療肌肉的運動端板區。

一般情況：不建議一瓶BOTOX[®]用於多於一位病人，原因在於本產物和稀釋劑不含保存劑，一旦開封且經過重新調製後須儲存於冰箱，應拋棄任何剩餘溶液，重新調製後的BOTOX[®]切忌冷凍保存。

通常BOTOX[®]的給藥係採用最低有效劑量，給藥間隔不可比每兩個月一次更頻繁。

3.1.1 斜視

BOTOX[®] (A型肉毒桿菌毒素)純化神經毒素複合體利用注射針頭尖端記錄的電活性作為導引，針頭定位於目標肌肉而施打於眼球外肌肉。禁止未經手術剖開或未經過肌電圖導引作注射，醫生須熟諳肌電圖操作技術。

注射BOTOX[®]的準備工作是將略大於預定劑量的，經過適當稀釋的毒素(參考表3)抽取入無菌結核菌素注射筒，針頭的氣泡必須排除，注射器連接至肌電圖注射針頭最好是1.5英吋的27號針頭；超過預定劑量的多餘毒素由針頭中擠入適當廢液容器內，俾確保針頭的暢通以及針筒-針頭無滲漏現象，每次稀釋或取出BOTOX[®]必須用新的針頭及針筒。

欲接受BOTOX[®]注射之眼部準備工作建議於注射前數分鐘，滴數滴局部麻醉劑及眼球解充血劑至眼內。

註：斜視治療用BOTOX[®]容積，應為每條肌肉0.05 mL至0.15 mL。

斜視劑量：稀釋後BOTOX[®] (參考表3)的初劑量一般可於注射後1至2日開始於注射肌肉引發



麻痺效果，且於第一週內作用強度增高；麻痺可持續2至6週在相同程度的時間內逐漸消退。罕見過度矯正持續時間超過6個月，約有一半病人需要後續劑量，原因在於，例如偏差大或受約束的機械因素、或者由於缺乏兩眼的運動神經融合來穩定對焦，造成肌肉對初劑量的麻痺反應不足而需要再做注射。

初劑量(單位縮寫為U)：

使用列舉的較低劑量來治療小偏差，較大劑量只用於治療大偏差。

- A.用於垂直肌肉以及用於小於20稜鏡屈光度的水平斜視：任一肌肉注射1.25 U至2.5 U。
- B.用於20稜鏡屈光度至50稜鏡屈光度之水平斜視：任一肌肉注射2.5 U至5.0 U。
- C.用於時間長達一個月或以上的持久性第七對腦神經麻痺：中直肌注射1.25 U至2.5 U。

殘存斜視或復發斜視之後續劑量：

- A.建議病人於每次注射後7至14日，重新接受檢查來評估該劑量的效果。
- B.目標肌肉的麻痺適當而需要後續注射的病人，應接受與初劑量相近的劑量注射。
- C.目標肌肉麻痺不完整的病人的後續劑量，可提高至前次投藥劑量的兩倍劑量。
- D.在前次劑量的效果已經完全消失前(經由被注射肌肉與鄰近肌肉的實質功能可證實)，禁忌投予後續劑量。
- E.任一肌肉單次注射的最高建議劑量為25 U。

3.1.2 眼瞼痙攣

BOTOX[®] (A型肉毒桿菌毒素)純化神經毒素複合體注射液的準備係供略大於預定劑量的，經過適當稀釋的BOTOX[®] (參考表3)抽取入無菌1.0 mL結核菌素針筒，每次稀釋或每次抽取BOTOX[®]必須用新的無菌針頭及針筒進入藥瓶內。

用於治療眼瞼痙攣，經稀釋的BOTOX[®] (參考表3)係在有或無肌電圖引導之下使用無菌27-30號針頭注射，1.25 U至2.5 U(各個注射部位0.05 mL至0.1 mL容積)注射於上眼瞼的內側以及外側前瞼板眼輪匝肌、以及注射於下眼瞼的外側前瞼板眼輪匝肌，作為初次建議劑量。通常以前瞼板注射為宜，但也可依據病人情況修正；於上瞼板注射部位與提上瞼肌的距離盡量增至最大，可減少眼瞼下垂併發症；避開正中下眼瞼注射藉此減少擴散入下斜肌，減少發生複視的併發症。

通常在三日內可見初步注射效果，而在治療後一至二週達到尖峰效果，每次注射持續時間約三個月，三個月後可儘管重複投藥程序。

於重複治療療程若初次治療結果不足(治療結果不足通常定義為效果無法持續超過兩個月)，則劑量可提升至兩倍。但即使每個注射部位超過5.0 U劑量，顯然所能獲得效果還是有限。當BOTOX[®]用於治療眼瞼痙攣時，若治療次數比每三個月一次更頻繁，則發現可能會有耐藥性，但罕見有持久性耐藥性。

兩個月時間的BOTOX[®]累積劑量不可超過200 U。

3.1.3 第七對腦神經障礙

有半臉痙攣或第七對腦神經障礙的病人應該如同單側眼瞼痙攣般地治療，依據痙攣程度而定可能需要額外注射於皺眉肌、顴大肌、眼輪匝肌和(或)其他面部肌肉，肌電圖的對照使用可用來辨識小型口周圍肌。

BOTOX[®]於兩個月的累積劑量不可超過200 U。

3.1.4 痙攣性斜頸(頸肌張力不足)

用法用量必須基於病人的頭、頸位置、疼痛部位、肌肉肥厚、病人體重和病人反應對個別病

人作適當調整。

多點注射部位讓BOTOX[®]與張力異常肌肉的神經支配區域有更均勻的接觸，特別是用在大型肌肉時尤需如此；最理想的注射部位數目係依據欲接受化學方式去神經化的肌肉大小決定。頸肌張力不足的治療，一般包括(但非限於)將BOTOX[®]注射於胸鎖乳突肌、提肩胛肌、斜角肌、頭夾肌和(或)菱形肌。

表淺肌肉可採用25、27或30號針頭，而深部肌肉群可採用22號針頭；用於治療頸肌張力不足可借助肌電圖導引定位患部肌肉。

下表作為BOTOX[®]注射治療頸肌張力不足的用量基準：

劑量指南

頸肌張力不足分類	肌肉群	總劑量；注射部位數目
第I型 頭轉向肩膀提高側	胸鎖乳突肌 提肩胛肌 斜角肌 頭夾肌 菱形肌	50-100 U；至少2部位 50 U；1-2部位 25-50 U；1-2部位 25-75 U；1-3部位 25-100 U；1-8部位
第II型 只有頭部的轉向	胸鎖乳突肌	25-100 U；若投予>25 U則至少2部位
第III型 頭傾斜向肩膀 提高側	胸鎖乳突肌 提肩胛肌 斜角肌 菱形肌	25-100 U；於後緣；若投予>25 U，至少2部位 25-100 U；至少2部位 25-75 U；至少2部位 25-100 U；1-8部位
第IV型 兩側後頸肌肉痙攣 而面部抬高	頭夾肌及頸肌	50-200 U；2-8部位，雙側治療

本資訊作為初步注射治療的基準，肌肉肥厚程度以及張力不足姿勢相關的肌肉群可能隨著時間而改變，因此需要變更注射劑量和注射肌肉，確切劑量和注射部位需要依據個別病人決定。

下表顯示臨床研究中每個肌肉注射的BOTOX[®]劑量之中間值，臨床研究中劑量係由醫師根據個別頸肌張力不足病人的情況決定。

肌肉	中間值範圍*(單位)	最低-最高劑量，單位/肌肉**
胸鎖乳突肌	50	15-190
菱形肌	50-60	5-200
提肩胛肌	50	10-180
頭/頸夾肌	90	10-240





斜角肌

40

5-90

*列出兩個中間值：為病人只接受一次注射週期(N=121)和病人接受兩個注射週期(N=90)所得，只注射一次時，兩組病人的中間值相等。

**注射於胸鎖乳突肌的劑量限制在小於100 U，可降低吞嚥困難的發生率(參考「5 警語及注意事項」段)。

初期由對照組之臨床試驗中為了建立BOTOX[®]用於頸肌張力不足的安全性及有效性

· BOTOX[®]劑量為140至280 U，最近研究使用劑量為95至360 U(平均約240 U)，如同所有藥物治療原則一樣，初期給藥應由最低有效劑量開始。

通常用於治療頸肌張力不足不可超過每兩個月360 U總劑量；再度治療的間隔時間將因病人而異，但由有對照組的臨床研究資料指出斜頸症狀約在治療後8至10週重新出現，而注射後頭兩週通常即開始有臨床改善，約在注射後六週出現最大臨床效果；臨床試驗研究報告顯示治療效果持續時間通常有相當大變化，由2週至32週，但依據病人個別的病情及反應決定，治療效果一般可持續約12至16週。

當前次注射的臨床效果減弱時必須重複給藥，但通常不可比每兩個月投藥一次更頻繁，不建議採用「追加」注射。

3.1.5 痙攣狀態(因幼年型腦性麻痺所致)

用於治療幼年型腦性麻痺因痙攣狀態造成的馬蹄形足畸形，稀釋後的BOTOX[®]使用無菌27號針頭注射，建議總劑量為4 U/kg，於下肢患部腓腸肌正中及外部頭端兩個部位分別注射2 mL調製好的BOTOX[®]。

初次注射腓腸肌後為了腳跟觸地以及站立時的腳掌位置能有更好的改善效果，可能必須考慮另外注射脛骨前肌或後肌。

通常於注射後頭兩週內可出現臨床病情改善，當前次注射的臨床效果減弱時需要重複投藥，但不可比每三個月投藥一次更頻繁；207位病人參與的開放式臨床試驗研究報告顯示治療效果的持續時間是3.1至3.6個月，本研究中雖然劑量是4 U/kg，但30天內的注射單位數不可超過200 U。

3.1.6 原發性腋窩多汗症

欲注射的多汗區可使用標準染色技術，例如Minor's碘-澱粉試驗來界定，BOTOX[®]使用0.9%不含保存劑的無菌食鹽水調製(100 U/4.0 mL)；使用30號針頭對每個腋窩皮內注射50U BOTOX[®] (2.0 mL)，均勻分配注射於多個部位，注射部位間隔距離1-2公分。

於第一週基於重量分析，BOTOX[®]治療組病人顯示有95%治療反應率；第16週接受BOTOX[®]治療組病人82%對治療有反應；約40%病人只接受一次BOTOX[®]治療而效果維持時間超過1年(時間中間值68週)；病人至少接受連續兩次BOTOX[®]治療時初次治療後再度治療的平均時間為33週(範圍介於15週至51週)，前次注射效果消退時應重複注射治療腋窩多汗症，但通常不可比每兩個月注射一次更頻繁。

3.1.7 上臉部皺紋(皺眉紋、魚尾紋與抬頭紋)

由於最佳的劑量與肌肉的注射部位次數可能因受試者而異，應該訂定個別的劑量療程。每一個注射部位的建議注射量為0.1 mL。

皺眉紋

每條肌肉最理想的劑量以及注射部位數目將因病人而異，必須製作個別的給藥劑量計劃，每

個注射部位建議注射容積為0.1 mL。

BOTOX[®]須以0.9%無菌不含保存劑之食鹽水調製(100 U/2.5 mL)，使用30號針頭注射；5個注射部位個別投與0.1 mL(4U)，每個皺眉肌兩個注射部位，鼻眉肌一個注射部位，總劑量20 U。

為了減少眼瞼下垂併發症應避免注射接近提上瞼肌，特別是帶有大型降眉肌複合症的病人，更應避免靠近提上瞼肌注射；皺眉肌中間注射位置至少須高於骨性眶上脊1公分。

注射後1或2日通常即可見皺眉紋的嚴重程度已改善，治療後的第一週內改善情況增加，效果可長達4個月。

魚尾紋

BOTOX[®]應該在眼輪匝肌水平方向的兩邊各三處進行注射(即共注射六處)，選擇微笑最燦爛時出現最多皺紋的部位。一般說來，建議每一個部位注射2-6 U的劑量，注射深度為2-3公釐，每邊總劑量為6-18 U。

注射處至少應該距離眼眶1公分處，不可位於外眼球軸垂直線中間，而且不能靠近顴骨下方。

抬頭紋

BOTOX[®]應該透過肌肉內注射方式注射於額肌的四個部位。一般而言，沿著一條較深的抬頭紋任一邊，每隔1-2公分為一個部位，分別注射2-6 U，總共注射8-24 U。

注射部位應距離眉毛上方至少2-3公分，以降低眉毛下垂的風險。

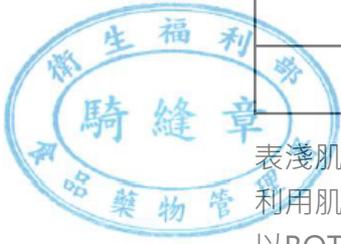
3.1.8 成人中風後之手臂痙攣

確切的注射劑量與注射部位的數目，須依據病灶肌肉的大小、數目、和所在位置、痙攣狀態嚴重度、局部肌肉是否虛弱無力，與病人對先前治療的反應情形，依個別病人做調整。建議以不含防腐劑、濃度為200單位/4 mL或100單位/2 mL的USP級0.9%氯化鈉注射液進行稀釋(見稀釋表3)。應從最低建議起始劑量開始施打，且通常每一處注射不超過50單位。

表淺肌肉可使用適當尺寸的針頭(例如：25-30 G)，較深層的肌肉群則使用較長的22 G針頭。建議以肌電圖針極導引或神經刺激術等技術，進行相關肌肉的定位。臨床試驗中，每個療程的劑量不超過360單位，平分用於各個選用的肌肉(BOTOX[®]典型係用於手肘、手腕、和手指的屈肌)；一般結果係肌肉張力通常在治療開始後的兩週內改善，而最佳效果出現於治療後的四至六週；前次注射的效果減弱時，可重覆BOTOX[®]注射治療，但通常與前次注射的間隔不應短於12週。當再度接受注射時，依據肌肉痙攣程度決定，可能需變更BOTOX[®]劑量或接受注射的肌肉群。

下表列舉注射BOTOX[®]用於治療因中風引起的局部痙攣時的用法用量指南：

肌肉	總劑量；部位數目
肱二頭肌	100-200單位；至多4個部位
深指屈肌	15-50單位；1-2個部位
淺指屈肌	15-50單位；1-2個部位
橈骨側腕屈肌	15-60單位；1-2個部位
尺骨側腕屈肌	10-50單位；1-2個部位



拇指內收肌	20單位；1-2個部位
長拇指屈肌	20單位；1-2個部位

表淺肌肉採用25、27或30號針頭，而深層肌肉群則採用22號針頭；治療局部痙攣時，可以利用肌電圖導引或神經刺激技術定位來注射患部肌肉。

以BOTOX[®]注射多重部位，使BOTOX[®]可更均勻地接觸該肌肉的神經分佈區，因此使用於大型肌肉注射時特別有用。

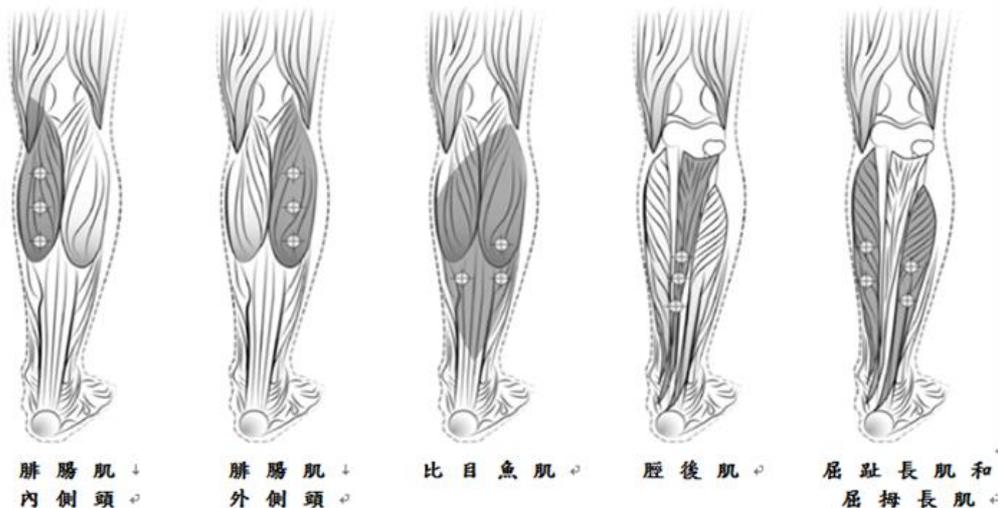
3.1.9 下肢痙攣

下肢痙攣的建議治療劑量為300至400單位，分別注射至5塊肌肉(腓腸肌、比目魚肌、脛後肌、屈拇長肌和屈趾長肌)(見表1和圖1)。當醫師認為合適，可於前次效果衰減時再次進行BOTOX[®]注射治療，但通常與前次注射的間隔不應短於12週。

表1：BOTOX[®]治療下肢痙攣之肌肉注射劑量分配

肌肉		建議劑量 總劑量(注射部位數)
腓腸肌	內側頭	75單位分配於3處
	外側頭	75單位分配於3處
比目魚肌		75單位分配於3處
脛後肌		75單位分配於3處
屈拇長肌		50單位分配於2處
屈趾長肌		50單位分配於2處

圖1：下肢痙攣的注射部位



3.1.10 慢性偏頭痛

建議的稀釋比例為200單位/4 mL或100單位/2 mL，最終濃度為每0.1 mL 5單位(參見表3)。治療慢性偏頭痛的建議劑量為肌肉注射155單位，使用無菌30號0.5英吋針頭於每部位注射0.1 mL (5單位)。注射部位應依下圖與表2所示，分為7處特定頭部/頸部肌肉區。頸部肌肉特別厚的病人，則可能必須使用1英吋的針頭注射其頸部位置。除了眉間肌只需要注射於1個部位(中間線)外，所有注射於臉部和頸部肌肉部位的劑量都必須一致、兩側劑量各一半。建議每12週再接受一次治療。

圖2：慢性偏頭痛的建議注射部位(A至G部位)

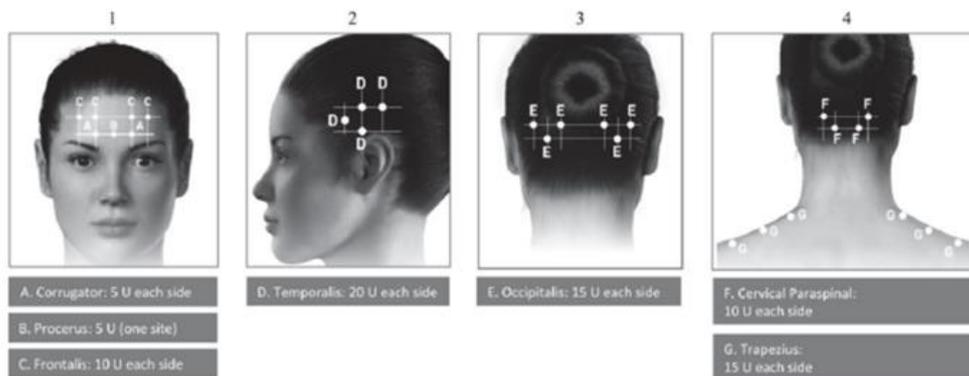


表2：治療慢性偏頭痛的頭/頸部各肌肉所用BOTOX[®]劑量

頭/頸部區域	建議劑量(注射部位數) ^a
額肌 ^b	20單位分散注射於4個部位
皺眉肌 ^b	10單位分散注射於2個部位
眉間肌	5單位注射於1個部位
枕肌 ^b	30單位分散注射於6個部位
顳肌 ^b	40單位分散注射於8個部位
斜方肌 ^b	30單位分散注射於6個部位
頸椎旁肌 肌肉群 ^b	20單位分散注射於4個部位
總劑量：	155單位分散注射於31個部位

a 每個肌肉注射部位 = 0.1 mL = 5單位BOTOX

b 兩側分散注射

3.1.11 膀胱失調(膀胱過動症以及因脊髓病變引發的逼尿肌過動)

治療前應確認病人沒有尿道感染的現象。預防性抗生素 (aminoglycosides除外) 應於治療前一至三天、治療當天及治療後一至三天給藥。

病人應於注射前至少三天暫停抗血小板的治療。應謹慎處理正在接受抗凝血劑治療的病人以降低出血風險。

依照本地醫院的臨床實務程序，注射前可能會在膀胱內灌注稀釋的局部麻醉劑，並可能(或不)使用鎮靜劑。如果有進行局部麻醉劑灌注的話，注射前應先將膀胱排空，並以無菌食

鹽水灌洗。

3.1.12 因脊髓病變引發的逼尿肌過動

BOTOX[®]每次治療的建議劑量為200個單位，然而可依據病人之臨床狀況於初次治療時以100個單位開始，必要時，再增加至最大用量200個單位。

3.1.13 膀胱過動症

建議劑量為100單位的BOTOX[®]。建議的稀釋倍率為100單位/10 mL，以0.9%不含防腐劑的食鹽水溶液加以稀釋(請參閱表3)。棄置未用完的食鹽水。

經由軟式或硬式膀胱鏡將製備好的BOTOX[®] (100單位/10 mL)注射到逼尿肌中，並避開膀胱三角(trigone)。膀胱內應灌注足量的食鹽水，直到可目視觀察注射的程度，但應避免過量灌注。

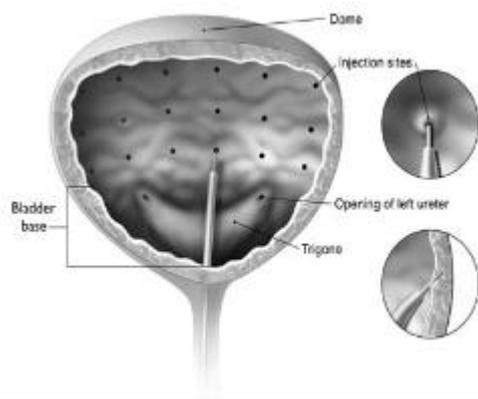
開始注射前，應以約1 mL製備好的BOTOX[®]充填(注滿)注射針頭(視針頭長度而定)，以除去殘餘空氣。

應將針頭刺入逼尿肌中約2 mm，共20點，每點注射0.5 mL(總體積10 mL)，每點應間隔約1 cm(請參閱圖3)。最後一點注射時，應以約1 mL的無菌生理食鹽水，將針頭中剩餘的BOTOX[®]送入膀胱中。注射完成後，先不要排空用來目視觀察膀胱壁的食鹽水，讓病人試著在離開診間前自行排尿。注射後應留置病人在診間至少30分鐘的觀察時間，直到病人可自行排尿為止。

當前一劑注射的臨床效果減弱時，即可考慮為病人再次進行注射(在第三期臨床試驗中，病人符合第2劑BOTOX[®]治療資格的時間中位數為169天[約24週])，但距前一劑膀胱注射至少須隔3個月。

從樞紐試驗到開放標籤延伸試驗，僅接受BOTOX[®] 100單位治療的病人(N=438)，整體的療效反應期中位數約為212天(約30週)。

圖3：逼尿肌內注射方式



3.2 調製方式

BOTOX[®]的供應劑型為每瓶50單位、100單位及200單位的單次使用藥瓶。注射前，每一個真空乾燥的BOTOX[®]藥瓶均以無菌、不含防腐劑的0.9%氯化鈉注射液(美國藥典USP)進行製備。以大小適當的針頭(請參閱表3)抽取適量的稀釋溶劑，將稀釋溶劑緩慢注入藥瓶中。如果真空負壓並未將稀釋溶劑吸入藥瓶中，則棄置該藥瓶。旋轉藥瓶，輕輕混合BOTOX[®]及食鹽水。在標籤的空白處記下製備的日期和時間。BOTOX[®]應於製備後72小時內投藥。在這段時間內，應將製備好的BOTOX[®]冷藏儲存(2°至8°C)。

表3：BOTOX[®]藥瓶的稀釋說明(50單位、100單位及200單位)

加入50 單位藥瓶的稀 釋溶劑體積	得到每 0.1 mL 的劑量單位	加入100 單位藥瓶的稀 釋溶劑體積	得到每 0.1 mL 的劑量單位	加入200 單位藥瓶的稀 釋溶劑體積	得到每 0.1 mL 的劑量單位
1 mL	5單位	1 mL	10單位	1 mL	20單位
2 mL	2.5單位	2 mL	5單位	2 mL	10單位
4 mL	1.25單位	4 mL	2.5單位	4 mL	5單位
		8 mL	1.25單位	8 mL	2.5單位
		10 mL	1單位	10 mL	2單位

*僅可使用不含防腐劑的0.9%氯化鈉注射液(USP)

注意：這些稀釋倍率是以0.1 mL的注射體積計算。可藉由投予較少/較多的注射體積來減少/增加BOTOX®的劑量 - 從0.05 mL (劑量減少50%)到0.15 mL (劑量增加50%)。

準備BOTOX®注射時，以適當大小的無菌針頭抽取正確製備的毒素，抽取量略多於所需劑量。將針筒中的氣泡排除，並接上適當的注射針頭。應確認針頭是否暢通。每次置入藥瓶取出BOTOX®時，都應使用一支新的無菌針頭及針筒。

製備好的BOTOX®應為澄清、無色溶液，且不含顆粒物質。注射前以及溶液及容器的條件允許時，應目視檢查注射型藥品是否出現顆粒物質及有無變色情形。

4 禁忌

本品禁止用於已知對配方中的任何成份過敏者。

BOTOX®禁止用於重症肌無力或Eaton Lambert症候群病人。

BOTOX®禁止用於建議注射部位有感染現象存在時。

對於罹患尿道感染的病人，以及未定期進行乾淨間歇性導尿(CIC)的急性尿滯留及排尿後餘尿量超過200 mL的病人而言，不應投與BOTOX®。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 一般注意事項

未曾有任何因意外注射BOTOX®或經口攝食BOTOX®導致全身性毒性案例報告，但若發生意外注射或經口攝食，則病人應在診所內或以門診方式接受醫療監督，經數日至可長達6週觀察是否有全身性虛弱或肌肉麻痺徵候及徵狀；每小瓶的總含量低於體重6公斤或以上病人，發生全身性毒性的預估劑量。

有周邊神經病變的病例報告，體重126公斤的成年男性經過11週的肌肉注射累積總劑量達1800 U，此種用量明顯超出核准劑量。臨床上使用曾有若干案例是因本品全身性吸收，以致產生一般性無力和肌肉疼痛的全身性反應。

就理論上而言肉毒桿菌毒素的效果，會因aminoglycoside、spectinomycin或任何其他可能干擾神經肌肉傳遞的藥物(例如筒箭毒鹼型肌肉鬆弛劑)而增強；當BOTOX®配合aminoglycosides(例如：streptomycin、tobramycin、neomycin、gentamycin、netilmycin、kanamycin、amikacin)、spectinomycin、多黏桿菌素(polymyxins)、四環黴素類(tetracyclines)、lincomycin或任何其他可能干擾神經肌肉傳遞的藥物使用時應審慎。由於BOTOX®用於肌肉萎縮性脊側索硬化或其他可能造成神經肌肉接合的乙醯膽鹼排空病症



的病人的臨床安全性經驗仍不足，故不建議BOTOX[®]用於治療此類病人。

如同任何其他讓原先坐輪椅病人恢復至可活動的治療一樣，注射BOTOX[®]後病人應小心逐漸地恢復活動。BOTOX[®]的使用安全性及有效性係以產品的適當儲存、正確劑量的選擇以及妥善的調製與投藥技術有關；醫師投與BOTOX[®]須熟諳患部區域的相關解剖學，以及任何由於早先動手術而造成的解剖變化。對標準肌電圖技術的了解，有助於半面痙攣、痙攣性斜頸(頸肌張力不足)的治療，且可用於幼年型腦性麻痺病人，因痙攣造成的動態馬蹄形足畸形。

如同所有其他生物製劑，應準備腎上腺素以及其他若發生過敏性休克時應有的預防措施。

提議注射部位並存有發炎現象或目標肌肉太過虛弱時，使用BOTOX[®]應審慎。

本品含有白蛋白，白蛋白是人類血液衍生物基於有效供血者的篩檢程序以及產品製造過程，極罕有傳染病毒疾病的風險，傳染庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)的風險理論值也極低，未曾發現任何因白蛋白造成的病毒性疾病或CJD病例。

曾發生嚴重或急性過敏反應，如全身過敏性反應或血清病，及其他過敏反應，如蕁麻疹、軟組織水腫和呼吸困難。有些過敏反應發生在單獨使用BOTOX[®]或與其他藥物併用。若出現此些過敏反應，需停止注射BOTOX[®]且尋求醫療治療。有一例注射BOTOX[®]後發生全身性過敏反應死亡的案例，其為不當利用5ml濃度1%的lidocaine稀釋注射。BOTOX[®]和lidocaine兩者間的因果關係尚未確立。BOTOX[®]不建議用在肌萎縮性脊髓側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)或其他在神經肌肉連結處消耗乙醯膽鹼產生的異常，因臨床安全性經驗還不足。

5.1.2 心血管系統

曾有使用BOTOX[®]後產生心血管系統的不良反應，包括心律不整及心肌梗塞，曾有死亡案例。這些案例中有些原有心血管病史，和BOTOX[®]的確切關連仍未知。

5.1.3 癲癇

曾有使用BOTOX[®]後發生全身性癲癇或自發性癲癇的案例，大多發生在先前發生過癲癇的病人。癲癇和BOTOX[®]的確切關連仍未知。發生在小孩的案例為治療腦性麻痺的痙攣所致。

5.1.4 免疫原性

具有中和力形成的抗體，以A型肉毒毒素可通過滅活毒素的生物活性降低BOTOX[®]治療的有效性。具有中和力抗體的形成因素還未知。降低抗體形成可利用在最長注射間隔間給予最低有效劑量。接受BOTOX[®]治療個體的反應減弱或沒有反應，有數種可能的解釋，包括肉毒桿菌毒素的中和抗體，以及選用的劑量不足、選用注射的肌肉不適當、該肌肉無法用於注射、潛藏的結構異常，例如肌肉收縮或骨病、相關肌肉形式改變、病人與初期結果做比較的感覺、以及儲存或調製的不當。

中和抗體定義為可去活化毒素生物活性的抗體，通常對肉毒桿菌毒素無反應，且具有可驗證的中和抗體濃度的病人比例低於5%；但在長期幼年型腦性麻痺研究中，117位接受BOTOX[®]治療的病人於27或39個月偵測得抗體比例為33/117(28%)；33個病人中，31人先前有反應；19人繼續有反應，7人變成臨床無反應，有5人無法取得進一步資料。

產生中和抗體的關鍵因素是投藥頻率及投藥劑量，當BOTOX[®]用於治療眼瞼痙攣時若治療比每3個月一次更頻繁，則觀察到略有耐藥性。為了減低中和抗體的可能，建議注射時間間隔不可比每兩個月注射一次更頻繁，成人在任何兩個月時間之注射劑量不可超過360 U，用於兒童治療馬蹄形足畸形任二個月時間的BOTOX[®]總劑量不可超過4 U/kg。當病人對BOTOX[®]無反應時，建議採行的方式有：(1)等候至一般治療時間結束；(2)考慮前述無反應的理由；(3)檢驗病人血清是否存在有中和抗體。必須有超過一次療程無效才可將病人歸類為

無反應者，原因在於有些病人儘管存在有中和抗體，但仍持續對治療有反應。

5.1.5 支氣管炎和上呼吸道感染發生於接受痙攣治療之病人

接受治療的下肢痙攣成人病人，在使用BOTOX[®]注射後，發生通報為不良事件之上呼吸道感染的頻率(總注射劑量300至400單位時，發生率為2%)高於安慰劑組(1%)。

5.1.6 肉毒桿菌毒素類產品之間之不可替換性

BOTOX[®]的強度使用單位係使用特定檢測方法與製備而得的數值。不可與其他廠牌的肉毒桿菌毒素製劑的強度單位替換使用。因此，BOTOX[®]的生物活性單位無法與其他廠牌的肉毒桿菌(或是其他毒素使用不同檢定方法)相比較或是換算(請參閱1性狀段)。

5.1.7 毒素的擴散作用

由BOTOX[®]及其他已核准之肉毒桿菌產品之上市後安全資料顯示，於某些案例觀察出肉毒桿菌毒素作用會擴散出原先施打的局部範圍。注射後幾小時至數週所發生的症狀與肉毒桿菌毒素的作用機轉一致，包括肌肉無力，眼瞼下垂，複視，視力模糊，面部無力，吞嚥和語言障礙，便秘，吸入性肺炎，呼吸困難和呼吸抑制及/或呼吸衰竭。尤其在兒童接受痙攣的治療時，這些症狀可能會造成極大的風險；但這些症狀也可能發生在某些特定狀況的病人，使他們出現以下症狀，包括接受痙攣治療的成人或是其他情況，以及接受高劑量治療的病人：吞嚥和呼吸困難以致危及生命，並曾有死亡的案例，雖然迄今這些狀況與本品的因果關係仍尚未確立。

並沒有確切的嚴重不良反應的報告指出，毒素的遠端擴散現象與BOTOX[®]於皮下注射時，使用標記劑量20單位(皺眉紋)或是100單位(原發性腋窩多汗症)時有關連性。

並沒有確切的嚴重不良反應的報告指出，毒素的遠端擴散現象與BOTOX[®]於治療眼瞼痙攣的建議劑量(30單位以下)、治療斜視時的標記劑量有關連性。不可超過本品的建議投藥劑量及投藥頻率。

5.1.8 斜視

投與BOTOX[®]治療斜視期間由於針頭刺穿眼窩，可能發生眼球後方出血，導致足夠危害視網膜的血循環，建議應使用適當的儀器讓眼窩減壓，也曾發生眼球被針頭刺穿，應準備眼科檢視鏡來診斷此種情況。BOTOX[®]用於慢性麻痺型斜視無效，只能夠合併手術修補來減少拮抗肌的收縮；BOTOX[®]用於偏差超過50稜鏡屈光度、限制性斜視、帶有外直肌虛弱的Duane's症候群以及手術前拮抗肌過度衰退引發的繼發型斜視的效果仍有疑問，為了使效果顯著需採多次注射。

在一個或多個眼外肌麻痺引起可能產生空間迷向(spatial disorientation)，複視，或過指試驗(past-pointing)。覆蓋患眼可緩解這些症狀。

5.1.9 眼瞼痙攣

眼輪匝肌注射BOTOX[®]造成眨眼次數減少，可能導致角膜的暴露、持久性上皮缺陷和角膜潰瘍，特別是用於第七對腦神經障礙病人。由於此種影響，有一眼球無水晶體病例，曾因角膜穿孔而需做角膜移植。

先前曾經動過手術的眼睛應小心檢驗角膜感覺，避免注射於下眼瞼區以防止眼瞼外翻，以及積極治療任何因上皮缺水，可能需要防護性眼藥水、軟膏劑、治療性軟式隱形眼鏡、或用貼片或其他手段，將眼睛閉合。

由於肉毒桿菌毒素具有抗膽鹼激性活性，故當治療有角隅封閉性青光眼病人，包括解剖上有窄眼角病人，皆應審慎，於眼眶周圍注射肉毒桿菌毒素後，極罕見報告有急性角隅封閉性青

光眼發生之報告。

5.1.10 痙攣性斜頸(頸肌張力不足)

頸肌張力不足病人使用A型肉毒桿菌毒素，最常見的嚴重副作用是吞嚥困難，偶爾有發生呼吸困難的報告；曾有罕見病例出現吞嚥困難，嚴重到需要插鼻胃管進食。注射後吞嚥困難可能持續2至3週，但注射後持續五個月的報告不常見。曾經至少有二起病例於吞嚥困難後，病人因發生吸入性肺炎而致命。

將注射胸鎖乳突肌的劑量降低至100 U可減低吞嚥困難的發生率，頸肌質塊較小病人或需要兩側注射胸鎖乳突肌病人，有吞嚥困難風險較高之報告，吞嚥困難的原因是注射BOTOX[®]後毒素在注射部位附近滲透開來，因BOTOX[®]的藥理作用分佈所造成。

5.1.11 痙攣(因幼年型腦性麻痺所致)

雖然未曾有研究BOTOX[®]用於腳踝固定收縮病人，但BOTOX[®]應不可能有效地減少此種病人的馬蹄形足位置。曾有極少使用肉毒桿菌後的嚴重腦性麻痺幼童，伴隨吸入性肺炎致死的案例。需特別注意使用在神經性無力、吞嚥困難或曾有吸入性肺炎或肺部疾病的幼童。

5.1.12 原發性腋窩多汗症

應評估病人的繼發性多汗症的可能起因(例如甲狀腺機能亢進、嗜鉻細胞瘤)，以防止症狀性治療多汗症，而未能診斷出和(或)治療潛在疾病。

5.1.13 成人中風後之局部痙攣

BOTOX[®]用於治療局部痙攣方面，只曾對一般性醫療照護計畫標準做研究；BOTOX[®]無法有效用於已知定型攣縮的患部關節，改善關節的活動範圍。

使用於中風後痙攣的成年病人需更加小心，避免增加跌倒的危險。

若肌肉張力下降無法達到改善生活機能(如：改善步態)、改善症狀(如：減緩疼痛)的預期效果，或是有利於照護，則不應使用BOTOX[®]去治療成人病人中風後的局部下肢痙攣。

應小心使用BOTOX[®]在中風老年病人嚴重的下肢痙攣，僅在治療效益大於危險時使用。

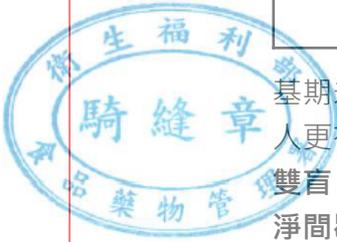
5.1.14 脊髓病變引發逼尿肌過動的病人接受治療而引起自主神經反射失調及尿液滯留症

治療脊髓病變引發逼尿肌過動的逼尿肌BOTOX[®]注射可能引起自主神經反射失調，也可能需要及時治療。臨床試驗中，接受BOTOX[®] 200單位治療的病人其自主神經反射失調發生率較安慰劑治療高(分別為1.5%及0.4%)。

於雙盲、安慰劑對照的試驗中，BOTOX[®]或安慰劑藥物注射前未進行乾淨間歇自我導尿而後尿液滯留須插導尿管的比例列於下表。藥物注射後導尿管的使用時間亦列於下表。

雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，注射後因尿液滯留須進行導尿的比例以及導尿管的使用時間如下：

時間點	BOTOX [®] 200單位(N=108)	安慰劑(N=104)
尿液滯留而須插導尿管的病人比例		
完整治療循環中任何時間	33 (30.6%)	7 (6.7%)
尿液滯留而插導尿管的時間(天數)		
中位數	289	358



最少、最多

1, 530

2, 379

基期末進行乾淨間歇性自我導尿的病人中，罹患多發性硬化症的病人比罹患脊椎損傷的病人更有可能需要注射後進行乾淨間歇性自我導尿(請見下表)。

雙盲，安慰劑對照臨床試驗中，依病因(多發性硬化症及脊椎損傷)分類，列出基期末使用乾淨間歇性自我導尿而於藥物注射後因尿液滯留而須插導尿管的病人比例

時間點	多發性硬化症		脊椎損傷	
	BOTOX® 200單位(N=86)	安慰劑(N=88)	BOTOX® 200單位(N=22)	安慰劑 (N=16)
完整治療循環中任何時間	27 (31%)	4 (5%)	6 (27%)	3 (19%)

5.1.15 慢性偏頭痛

由於注射部位類似，請參見頭頸部注射的警語與注意事項(包括頸部肌張力障礙、眼瞼痙攣與斜視的特定相關資訊)。

5.1.16 膀胱過動症

進行膀胱鏡檢查時應謹慎小心。

未進行插導尿管的病人應於治療後的第2週進行排尿後餘尿量(PVR)的評估，並視治療需要，定期評估持續到第12週為止，特別是多發性硬化症跟糖尿病的病人。根據病人症狀，如果排尿後餘尿量超過200mL，則需開始導尿直到排尿後餘尿量低於200mL為止。應告知病人若發生排尿困難時應與醫師聯絡，因為可能有置入導尿管的需要。

由於有尿滯留的風險，如需要時，應考慮只對有意願及能夠於治療後開始使用導尿管的病人進行治療。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕分類級數C。

於器官發生期懷孕小鼠及大鼠接受4 U/kg肌肉注射，體重的增加比對照組少，於單一部位胚胎成骨較少；劑量更高(8或16 U/kg)造成胚胎體重的減少和(或)成骨的延遲，但未見致畸胎效應。

妊娠兔對BOTOX®特別敏感，於標定範圍的研究中，於器官發生期肌肉注射兩次結果導致流產(2 U/kg)以及母體的死亡(4及6 U/kg)；器官發生期每日肌肉注射投藥結果導致胚胎體重減輕(0.25及0.5 U/kg)，胚胎的再吸收增加(0.5 U/kg)；未觀察到影響的濃度(NOEL)為0.125 U/kg，但所有的劑量皆會造成母體中毒。

對大鼠肌肉注射對母體有毒劑量之BOTOX® (16 U/kg)，妊娠期注射兩次而哺乳期注射一次，結果導致胚胎植入後損失增加，幼鼠體重減輕，但斷奶後的幼鼠發育不受影響。

對於BOTOX®用於懷孕女性的影響並無充分且經過明確對照的研究，故應避免BOTOX®用於孕婦；又於懷孕期使用本藥或病人於使用本藥期間受孕，則應告知病人可能的風險，包括流產或胎兒畸形。

6.2 哺乳

未知本藥是否分泌於人類乳汁，但因許多藥物會分泌於人類乳汁，BOTOX®不建議使用於哺乳婦。

6.4 小兒

對於患有腦性麻痺的2歲以下兒童；患有眼瞼痙攣、斜視、頸部肌張力障礙、上面部皺紋(皺眉紋、魚尾紋與抬頭紋)或原發性腋窩多汗症的12歲以下兒童；或患有中風痙攣、膀胱失調的18歲以下病人以及其慢性偏頭痛的頭痛預防性治療，尚未確立BOTOX[®]的安全性及療效。

6.5 老年人

在以安慰劑做對照的BOTOX[®]臨床試驗，1242位膀胱過動症受試者中，41.4% (n = 514)的受試者年齡在65歲以上，14.7% (n = 182)的年齡在75歲以上。不管是安慰劑組或是BOTOX[®]組，發現尿道感染在65歲以上的受試者中均較年輕受試者常見。除此之外，就這試驗中BOTOX[®]治療後的安全性概況而言，65歲以上的受試者與年輕受試者相較，大致上並無差異。同樣的，於BOTOX[®]以安慰劑做對照的其他樞紐性臨床試驗中，就療效性概況而言，年長病人與年輕病人相較，大致上亦無差異。

7 交互作用

肉毒桿菌毒素的效果可能因aminoglycoside抗生素或任何其他干擾神經肌肉傳遞的藥物而加強，BOTOX[®]用於合併使用此等藥物病人時應審慎(參考「5 警語及注意事項」段)。

同時間或數個月內使用不同肉毒神經毒素的血清，其作用仍是未知。施打其他肉毒桿菌後可能發生過度無力的現象，因之前施打的肉毒桿菌素效力尚未消失。

8 副作用/不良反應

通常不良反應係出現在BOTOX[®]注射後的第一週，且為暫時性；如同任何肌肉注射般，BOTOX[®]肌肉注射會引起局部疼痛、發炎、異常感覺、感覺遲頓、腫脹/水腫壓痛、紅斑、局部感染、出血和(或)瘀青等。注射肉毒桿菌後也曾發現發燒和感冒症狀。

針頭注射後的疼痛和/或焦慮也曾發生血管迷走神經性反應，包括短暫症狀性低血壓或暈厥。局部虛弱現象乃肉毒桿菌毒素的預期藥理作用。然而，也曾發現鄰近注射部位肌肉及/或離較遠的肌肉有虛弱現象。自從本品上市以來罕有下列不良反應的報告：皮膚疹(包括多形性紅斑及乾癬形發疹)、搔癢。極少發生嚴重或急性過敏反應，如全身過敏性反應或血清病，及其他過敏反應，如蕁麻疹、軟組織水腫和呼吸困難。有些過敏反應發生在單獨使用BOTOX[®]或與其他藥物併用。若出現此些過敏反應，需停止注射BOTOX[®]且尋求醫療治療。有一例注射BOTOX[®]後發生全身性過敏反應死亡的案例，其為不當利用5ml濃度1%的lidocaine稀釋注射。BOTOX[®]和lidocaine兩者間的因果關係尚未確立。

罕見有自發性死亡報告，偶爾係於使用A型肉毒桿菌毒素治療後因吞嚥困難、肺炎和(或)其他明顯衰弱、或過敏反應所造成。

曾有涉及心血管系統的不良反應報告，心血管系統的不良反應包括心律不整及心肌梗塞，偶爾有造成致命後果，而有些病人本來就帶有風險因子包括心血管疾病。曾有使用BOTOX[®]後發生全身性癲癇或自發性癲癇的案例，大多發生在先前發生過癲癇的病人。

BOTOX[®]眼周注射後曾通報出現眼瞼水腫反應。

下列不良反應或其他藥物相關不良反應是不分適應症，可能也列於5警語及注意事項段落和不良反應段落：去神經性肌肉萎縮症、呼吸抑制和/或呼吸衰竭、呼吸困難、吸入性肺炎、發音困難、發聲困難、口乾、斜視、週圍神經疾病、腹痛、腹瀉、反胃噁心、嘔吐、發熱、厭食、複視、視力障礙、聽力減退、耳鳴、暈眩症、顏面麻痺、顏面神經癱瘓、上臂神經叢病變、神經根病變、昏厥、感覺遲頓、感覺不適、肌肉痛、重肌無力症、紅疹、多形性紅斑、搔癢、牛皮癬皮膚炎、多汗症、圓禿包括睫毛脫落、乾眼和局部肌肉抽搐/非自主肌收縮。

本品針對每一適應症之不良反應發生頻率皆由臨床試驗得知，其發生頻率定義為：非常常見

($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1000$ ， $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10000$ ， $< 1/1000$)；非常罕見($< 1/10000$)。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 斜視

於一或多條眼球外肌誘生麻痺可能造成空間定向感錯亂、複視或無法對焦；遮蓋患眼可改善這些症狀；注射部位鄰近的眼球外肌肉也經常受影響導致眼瞼下垂或垂直偏轉，特別於使用高劑量BOTOX®時更容易造成眼瞼下垂或垂直偏轉，2058位成人接受3650劑注射，治療水平斜視副作用發生率列舉如下：

眼瞼下垂	15.7%
垂直偏轉	16.9%
眼球運動障礙	≥10%
後眼球出血、 眼睛穿孔、 霍-艾二氏綜合征(Holmes-Aide pupil)	≥0.1% · <1%間
玻璃體出血	≥0.01% · <0.1%間

眼瞼下垂發生率於下直肌注射後較低(0.9%)，而於上直肌注射後較高(37.7%)。

3104位病人接受5587劑水平肌肉注射的大型臨床研究，持續超過6個月的副作用發生率列舉如下：

持續超過180天的眼瞼下垂	0.3%
持續超過180天的大於2稜鏡屈光率垂直偏轉	2.1%

病人中因注射造成鞏膜穿孔者有9例，玻璃體出血而後來清除出血者有一例，任何病例皆未見視網膜剝離或視力喪失，出現16例眼球後方出血，5分鐘後需要對眼窩解除加壓以回復視網膜血循環有一例，任何病例皆未觀察到因眼球後方出血造成的視力喪失，但有5例出現瞳孔變化，此與睫狀肌神經節的受損(Adies瞳孔)現象相符。

8.1.2 眼瞼痙攣

1684位病人接受4258次治療(包括多次注射)眼瞼痙攣之臨床研究，每眼接受治療的不良反應發生率列舉如下：

眼睛異常

眼瞼下垂	11.0%
刺激/流淚(包括乾眼、兔眼、點狀角膜炎和畏光)	10.0%
眼瞼外翻、角膜炎、複視、眼瞼內翻、頭暈、顏面麻痺、疲勞	發生率低於1%
眼瞼水腫	罕見

注射柔軟的眼瞼組織容易造成淤血，可在注射後立刻施加壓力於注射部位予以避免，臨床研究於眼瞼注射後眼瞼皮膚的慢性皮膚疹以及眼瞼皮膚局部腫脹持續數日的副作用並不常見。第七對腦神經障礙的二病例(其中一病例為無水晶體眼球)中，眼輪匝肌注射BOTOX®造成眨眼減少，結果導致嚴重角膜暴露、持續性上皮缺損和角膜潰瘍；有一病例亦為無水晶體之病

例，發生角膜穿孔而須做角膜移植。於患眼的下眼瞼注射以防止眼瞼外翻，可減低此種風險，應積極治療角膜上皮缺損，也需要使用防護性眼藥水、軟膏劑、治療性軟式隱形眼鏡或藉貼片或其他手段來蓋住眼部。

兩位先前因眼瞼痙攣而失能的病人於接受BOTOX[®]治療後3週內，由於過度活動而導致心臟虛脫；坐輪椅病人於投與BOTOX[®]後應緩慢謹慎地恢復活動。

眼眶周圍注射肉毒桿菌毒素後罕有急性角隅開放性青光眼、潰瘍性角膜炎、角膜上皮缺損、角膜穿孔等報告(參考「5 警語及注意事項」段)。

8.1.3 第七對腦神經障礙(半面痙攣)

注射BOTOX[®]後造成的不良反應報告，除了前面對眼瞼痙攣所列舉的副作用之外，包括視力模糊、臉部肌肉下垂、頭昏眼花和倦怠。

8.1.4 痙攣性斜頸(頸肌張力不足)

BOTOX[®]安全性資料是由231位病人的安慰劑對照、雙盲臨床試驗獲得，下列是曾被報告的不良反應：

感染和傳染

常見：鼻炎、上呼吸道感染

神經系統異常

常見：頭昏眼花、肌張力過高、感覺遲頓、嗜睡、頭痛

眼睛異常

不常見：複視、眼瞼下垂

呼吸道、胸部、縱膈異常

不常見：呼吸困難

腸胃道異常

非常常見：吞嚥困難

常見：口乾、嘔心

肌骨骼和結締組織異常

非常常見：肌無力

常見：肌肉僵硬

全身系統性異常

非常常見：酸痛

常見：無力、不適、流感症候群

不常見：發燒

吞嚥困難和症狀性全身虛弱可能歸因於毒素在注射肌肉外側展開造成BOTOX[®]藥理作用的延伸所致；吞嚥困難的病例報告通常由輕度至中度，但有一例造成較為嚴重問題(參考「5 警語及注意事項」段)。

曾有文獻報告，接受BOTOX[®]治療頸肌張力異常的病人出現發聲困難的症狀。

8.1.5 痙攣(因幼年型腦性麻痺所致)

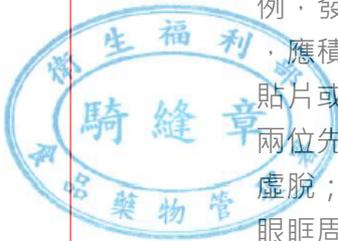
8.1.5.1 上肢痙攣

以下不良反應報告是由74位治療上肢痙攣的孩童中獲得：

感染和寄生蟲感染

常見：流行性感冒、肺炎

神經系統異常



常見：笨拙、運動功能減退

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：肌肉無力、肌肉痙攣、板機指

腎臟和泌尿道異常

常見：頻尿

腸胃道異常

常見：嘔吐

損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症

常見：關節脫位、跌倒、撞傷

全身性的障礙和投藥部位狀況

非常常見：注射部位不適

常見：注射部位瘀青、注射部位疼痛

8.1.5.2 下肢痙攣

BOTOX[®]安全性資料是由304位病人的隨機、安慰劑對照、雙盲、開放性臨床試驗獲得，下列是曾被報告的不良反應：

感染和寄生蟲感染

非常常見：病毒感染、耳朵感染

神經系統異常

常見：嗜睡、步行障礙、皮膚感覺異常

皮膚和皮下組織產生異常

常見：起疹

肌肉骨骼和結締組織方面的異常

常見：肌痛、肌肉無力、四肢疼痛

腎臟和泌尿系統的異常

常見：尿失禁

損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症

常見：跌倒

全身性的障礙和投藥部位狀況

常見：不適、注射部位疼痛、虛弱無力

8.1.6 原發性腋窩多汗症

BOTOX[®]安全性資料是由397位病人的雙盲、開放性臨床試驗獲得，下列是曾被報告的不良反應：

神經系統異常

常見：頭痛、感覺異常

血管的異常

常見：熱潮紅

腸胃道異常

常見：噁心

皮膚和皮下組織產生異常

常見：多汗症、皮膚異味、搔癢症、皮下結節、圓禿

肌肉骨骼和結締組織方面的異常

常見：四肢疼痛

全身性的障礙和投藥部位狀況

非常常見：注射部位疼痛

常見：疼痛、注射部位水腫、注射部位出血、注射部位過敏、注射部位刺激感、虛弱無力
覺察非腋窩排汗增加(4.5%)的病人在注射後一個月內，並未感覺作用。約30%的病人注射四個月看到作用成果。

一項開放性試驗(一邊腋窩BOTOX[®]注射50單位)，針對12到17歲的青少年(N=144)，最常見的不良反應報告(≥3%)，包括扁桃腺炎(3.5%)、鼻咽炎(4.9%)、和上呼吸道感染(21.5%)。另有不良反應報告：注射部位疼痛和多汗症，各有一位病人。BOTOX[®]針對青少年多汗症治療的安全性資料和成人資料相似。

8.1.7 皺眉紋

兩次多中心、雙盲式、有安慰劑做對照組的平行式研究中，評估BOTOX[®]用於治療皺眉紋的安全性(N=535；405人屬於BOTOX[®]治療組，130人屬於安慰劑組)，大部分不良反應的嚴重程度為輕度至中度且全部皆屬暫時性，最常報告治療引發的副作用有頭痛(BOTOX[®]組9.4%，安慰劑組12.3%)和眼瞼下垂(BOTOX[®]組3.2%，安慰劑組0%)，眼瞼下垂符合BOTOX[®]的藥理作用且可能與注射技巧有關。

發生率1-3%之不良反應以發生率遞減順序列舉：注射部位疼痛/灼燒感/刺痛感(2.5%)、面部疼痛(2.2%)、紅斑(1.7%)、局部肌肉虛弱(1.7%)、注射部位水腫(1.5%)、瘀青(1.0%)、皮膚緊繃(1.0%)、皮膚感覺異常(1.0%)及嘔心(1.0%)。

8.1.8 魚尾紋

有兩項多中心、雙盲、安慰劑對照的同時進行試驗(246名受試者接受BOTOX[®]治療(每邊施打6 U至18 U)以及80名受試者接受安慰劑治療)，針對BOTOX[®]用於治療魚尾紋進行安全性評估。

大部分通報的不良反應事件都屬於輕微至中度嚴重事件，而且都很短暫。最常通報與治療相關的不良反應就是注射部位出血，如：注射部位瘀血(每邊注射6 U至18 U的BOTOX[®]佔8.1%，而安慰劑組佔10.0%)以及頭痛(每邊注射6 U至18 U的BOTOX[®]佔3.7%，而安慰劑組佔2.5%)。接受BOTOX[®]治療的受試者有1.6%(每邊注射6 U至18 U)通報類似流感的症狀，而接受安慰劑治療的受試者則無通報案例。常見症狀有眼瞼下垂和臉部疼痛，偶見肌肉無力症狀。其他接受BOTOX[®]治療的受試者所通報的治療相關不良反應事件發生率都低於1%。

其他試驗也曾通報注射部位瘀血的不良反應，大約出現於4-25%接受BOTOX[®]治療的受試者，類似的比例也出現於安慰劑組。其他與BOTOX[®]治療相關的不良反應事件包括下眼瞼水平部位的短暫下垂(5%)，屬於BOTOX[®]正常的藥理作用而且可能與注射技巧相關。

8.1.9 抬頭紋

在一項臨床試驗中，有水平抬頭紋(額肌注射8 U至24 U)的59名受試者接受BOTOX[®]注射，其中通報的治療相關不良反應事件包括：頭痛(22.0%)、注射部位瘀血(10.2%)、眉毛下垂(10.2%)、眼瞼腫大(20.3%)，額頭疼痛/癢(5.1%)、噁心(3.4%)、感覺緊繃(1.7%)、類似流感的症狀/感冒(1.7%)、其他(6.8%)；注射部位搔癢和臉部疼痛也都常見。所有不良反應都屬於輕微或中度反應，並沒有嚴重不良反應的通報案例。

8.1.10 慢性偏頭痛

在雙盲、安慰劑對照的慢性偏頭痛療效試驗中(研究1及研究2)，BOTOX[®]治療組的治療中

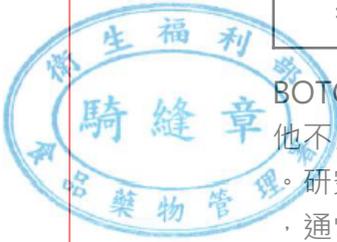
斷率為12%，安慰劑治療組則為10%。因為不良事件而治療中斷的比例，BOTOX[®]組為4%，安慰劑組為1%。

BOTOX[®]組中，導致治療中斷的最常見不良事件為頸部疼痛、頭痛、偏頭痛惡化、肌肉無力及眼瞼下垂。

注射BOTOX[®]治療慢性偏頭痛後最常通報的不良反應列於表4。

表4：在兩項慢性偏頭痛的雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，由≥1%接受BOTOX[®]治療的病人所通報且發生頻率高於安慰劑治療病人的不良反應：

在2項雙盲、安慰劑對照慢性偏頭痛臨床試驗中，接受BOTOX [®] 治療之病人的不良反應通報			
不良反應	Botox [®] 155 Units – 195 Units N = 687 BOTOX [®] 155單位–195單位	Placebo 安慰劑 N= 692	頻率 (依歐盟仿單)
頸部疼痛	60 (8.7%)	19 (2.7%)	常見
頭痛	32 (4.7%)	22 (3.2%)	常見
偏頭痛	26 (3.8%)	18 (2.6%)	常見
眼瞼下垂	25 (3.6%)	2 (0.3%)	常見
肌肉骨骼僵硬	25 (3.6%)	6 (0.9%)	常見
肌無力	24 (3.5%)	2 (0.3%)	常見
注射部位疼痛	23 (3.3%)	14 (2.0%)	常見
肌痛	21 (3.1%)	6 (0.9%)	常見
肌肉骨骼疼痛	18 (2.6%)	10 (1.4%)	常見
顏面神經輕癱	15 (2.2%)	0 (0.0%)	常見
肌肉痙攣	13 (1.9%)	6 (0.9%)	常見
肌肉緊繃	9 (1.3%)	3 (0.4%)	常見
搔癢	7 (1.0%)	2 (0.3%)	常見
皮疹	7 (1.0%)	6 (0.9%)	常見
依據主管機關的規定，可能會將下列不常見的不良反應納入ROW文件。			
下顎疼痛	5 (0.7%)	0 (0.0%)	不常見
皮膚疼痛	5 (0.7%)	2 (0.3%)	不常見



吞嚥困難

5 (0.7%)

1 (0.1%)

不常見

BOTOX[®]組發生頻率較高(相較於安慰劑組)、發生頻率少於1%且可能與BOTOX[®]有關的其他不良反應包括：眩暈、乾眼症、眼瞼水腫、吞嚥困難、眼部感染、皮膚疼痛和下顎疼痛。研究1及研究2中，接受BOTOX[®]治療的病人約有1%發生偏頭痛嚴重惡化且需要住院，通常在治療後第1週內發生，而接受安慰劑治療的病人則有0.3%出現此情況。

8.1.11 成人中風後之手臂痙攣

BOTOX[®]的安全性，係對339位個別病人做評級，那些病人係參加雙盲、開放標籤式臨床研究，接受BOTOX[®]用於治療中風所引起的局部痙攣；一般而言，報告的副作用嚴重程度只有輕度至中度，且副作用一般屬於自限性。

神經系統疾病

常見：肌肉張力亢進

罕見：感覺減退、頭痛、感覺異常

血管疾病

罕見：姿勢性低血壓

胃腸道疾病

罕見：噁心

皮膚及皮下組織疾病

常見：斑狀出血

罕見：皮炎、搔癢、皮疹

肌肉骨骼和結締組織異常

常見：肢體疼痛、肌肉無力

罕見：關節痛、滑囊炎

一般疾病與給藥部位症狀

常見：注射部位疼痛、發熱、類流感疾病

罕見：無力、疼痛、注射部位過度敏感、不舒服

8.1.12 下肢痙攣

表5中列出成人下肢痙攣在注射BOTOX[®]後最常通報的不良反應。共有231位病人納入一項雙盲安慰劑對照試驗(試驗6)，接受300至400單位之BOTOX[®]注射，對照組為233位接受安慰劑的病人。病人注射後的平均追蹤期為91天。

表5：成人下肢痙攣之雙盲、安慰劑對照臨床試驗(試驗6)中，由≥2%接受BOTOX[®]治療病人通報，且發生頻率高於安慰劑組病人之不良反應

不良反應	BOTOX [®] (N=231)	安慰劑 (N=233)
肌肉骨骼與結締組織異常		
關節病	8 (3%)	2 (1%)
背痛	6 (3%)	4 (2%)
肌肉疼痛	4 (2%)	3 (1%)
感染與侵染		

上呼吸道感染	4 (2%)	2 (1%)
一般異常與注射處狀況 注射處疼痛	5 (2%)	2 (1%)

8.1.13 由脊髓病變引發的逼尿肌過動

下列表格列出二個第三期雙盲，安慰劑對照藥物臨床試驗中，進行脊髓病變引發逼尿肌過動的注射治療12週期間，最常見的不良反應。

雙盲，安慰劑對照臨床試驗中，首次進行逼尿肌注射12週內， $\geq 2\%$ 接受BOTOX[®]治療的病人所出現的不良反應(頻率較安慰劑治療高)

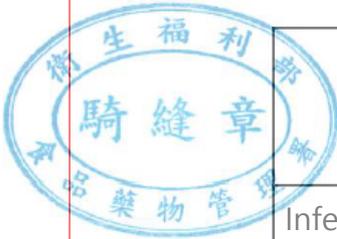
生理系統不良反應分類	BOTOX [®] 200 單位 (N=262)	安慰劑 (N=272)
感染及侵染(infestation) 尿道感染	64 (24%)	47 (17%)
腎臟與泌尿功能異常 尿液滯留 血尿	45 (17%) 10 (4%)	8 (3%) 8 (3%)
一般異常及注射處狀況 疲勞感	10 (4%)	3 (1%)
精神異常 失眠症	4 (2%)	0 (0%)

下述BOTOX[®] 200單位相關的不良事件發生率，包括初次注射後至重新注射或退出試驗前任一時段所出現的不良事件(治療持續時間中位數為44週)：尿道感染(49%)、尿液滯留(17%)、疲勞感(6%)、便秘(4%)、肌肉無力(4%)、排尿困難(4%)、跌倒(3%)、步態障礙(3%)、失眠(3%)、以及肌肉抽筋(2%)、膀胱憩室(1%)。

BOTOX[®] 200單位治療的程序相關不良反應事件包括：血尿(3.8%)、排尿困難(2.3%)和自主神經反射失調(1.5%)。

參與雙盲，安慰劑對照試驗的多發性硬化症病人，其多發性硬化症年度惡化率(如病人每年的多發性硬化症惡化事件次數)，BOTOX[®] 200單位治療為0.23，而安慰劑治療為0.20。在治療前未使用導尿管的病人，BOTOX[®] 200單位治療後有38.9%的病人需置入導尿管，安慰劑組則為17.3%。並未觀察到藥物整體安全性因重複施打而有所改變。

在神經性逼尿肌過動症導至尿失禁的多發性硬化症(MS)病人，進行BOTOX[®] 100單位安慰劑對照、雙盲、核准後試驗(試驗3)。這些病人在基期不需導尿，且無法藉由至少一劑抗膽鹼劑獲得適當控制。下表列出注射後12週內，最常通報的不良反應。**前12週期間內BOTOX[®]治療病人的不良反應通報頻率 $> 1\%$ ，且高於安慰劑治療病人的不良反應通報頻率(試驗3)**



Adverse Reactions by System Organ Class 依系統器官類別列出之不良反應	BOTOX® 100單位 (N=66)	安慰劑 (N=78)
Infections and infestations 感染與寄生蟲感染		
Urinary tract infection 泌尿道感染	17 (25.8%)	5 (6.4%)
Bacteriuria 菌尿	6 (9.1%)	4 (5.1%)
Renal and urinary disorders 腎臟與泌尿道疾病		
Urinary retention 尿滯留	10 (15.2%)	1 (1.3%)
Dysuria 排尿困難	3 (4.5%)	1 (1.3%)
Investigations 檢查		
Residual urine volume* 殘餘尿量*	11 (16.7%)	1 (1.3%)

* PVR升高，但不需置入導尿管

在完整治療週期內(暴露期間中位數51週)，BOTOX® 100單位的不良反應通報包括：尿道感染(39.4%)、菌尿症(18.2%)、尿滯留(16.7%)、殘餘尿量* (16.7%)、排尿困難(9.1%)。與程序有關的不良反應包括：排尿困難(4.5%)和血尿(3.0%)。

並未觀察到多發性硬化症的年惡化率(即：每病人年的MS惡化反應數)(BOTOX®=0、安慰劑=0.07)。

接受BOTOX® 100單位治療後，進行導尿術的病人比例為15.2%，相較之下，安慰劑組為2.6%。

8.1.14 膀胱過動症

表6列出雙盲、安慰劑對照、樞紐性第3期試驗中，膀胱過動症12週注射治療期間內最常通報的不良反應。

表6：雙盲、安慰劑對照、樞紐性第3期臨床試驗中，前12週期間內BOTOX®治療病人的通報頻率≥1%且高於安慰劑治療膀胱過動病人之不良反應

依系統器官類別列出之不良反應	BOTOX® 100單位 (N=552)	安慰劑 (N=542)



感染與寄生蟲感染		
泌尿道感染	99 (17.9%)	30 (5.5%)
菌尿	24 (4.3%)	11 (2.0%)
腎臟與泌尿道疾病		
排尿困難	50 (9.1%)	36 (6.6%)
尿滯留	31 (5.6%)	2 (0.4%)
殘餘尿量*	17 (3.1%)	1 (0.2%)
檢查		
殘餘尿量*	17 (3.1%)	1 (0.2%)

*PVR升高，但不需置入導尿管

整個治療週期中，曾有下列BOTOX[®] 100單位的不良反應通報：泌尿道感染(25.5%)、排尿困難(10.9%)、菌尿(8.0%)、尿滯留(5.8%)、殘餘尿量(3.4%)及頻尿(2.0%)。

在初次注射後，研究者指出與研究程序相關的不良反應事件有排尿困難(5.8%)和血尿(2.2%)。

BOTOX[®]100單位治療後有6.5%的病人需置入導尿管，安慰劑組則為0.4%。

重複給藥下，並未觀察到整體安全性概況有任何變化。

8.3 上市後經驗

BOTOX[®]注射治療皺眉紋有報告指出兔眼症狀。

BOTOX[®]注射治療魚尾紋有報告指出兔眼症狀。

9 過量

BOTOX[®]的用藥過量是相對而言，係依據劑量、注射部位以及發生組織性質決定，局部虛弱的耐受性通常良好，無需治療即可自動緩解，但吞嚥困難可能導致呼吸道失去保護而造成吸入性肺炎。

肉毒桿菌中毒的病人可能呈現眼瞼下垂、複視、吞嚥及言語障礙、顱神經症狀、全身虛弱或呼吸肌肉輕癱等症狀，一旦發生意外注射或經口攝食則病人應以診所或門診病人方式，接受數日至長達6週的醫療監督其全身性虛弱或肌肉麻痺等徵候或症狀，一小瓶的全部含量低於體重6公斤或以上人類的中毒預估劑量(由靈長類研究得知)。應告知病人或照顧者一旦發生吞嚥、言語或呼吸障礙時，應即刻求醫。若發生用藥過量時，可由毒物諮詢中心取得更多的資訊。

10 藥理特性

治療類別：神經肌肉阻斷劑

10.1 作用機轉

BOTOX[®] (A型肉毒桿菌毒素)純化神經毒素複合體係經由與運動神經末梢的接受器位置結合，進入神經末梢，以抑制乙醯膽鹼(acetylcholine)的釋放，而阻斷神經肌肉的傳導；當BOTOX[®]以治療劑量作肌肉注射時，BOTOX[®]以化學方式使該肌肉產生局部去神經化作用，結果導致局部肌肉麻痺；當肌肉受到以化學方式去神經化時，肌肉萎縮，而可能發展出神經接合器以外的乙醯膽鹼接受器，如此可證明神經確可經由出芽(sprout)，而重新對肌肉達到以神經支配其動作，此缺點為具可逆性。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 斜視

BOTOX[®]用於治療斜視時，推定投予BOTOX[®]經由誘發被注射肌肉萎縮而延長，相對地減低該肌肉拮抗肌的收縮而影響成對肌肉。

10.2.2 眼瞼痙攣

注射BOTOX[®]對肌肉造成麻痺效應可用於減少眼瞼痙攣引起的肌肉過度異常收縮，一般來說眼瞼痙攣病人接受治療後病情改善平均約需12.5週，才需要再度接受治療。

10.2.3 痙攣性斜頸(頸肌張力不足)

當BOTOX[®]注射於頸部肌肉時，BOTOX[®]係由痙攣性斜頸(頸肌張力不足)的客觀徵象以及主觀症狀，兩方面來提供病情的緩解，改良效果包括減少疼痛/不適、減少頭部的旋轉、減少肩膀的抬高、減低肥厚肌肉的尺寸及強度，以及對功能性失能病況的改善；基於早期用於未曾接受治療的病人的文獻報告結果，頸肌張力不足病人初期接受BOTOX[®]治療後，有40%至58%的症狀顯著改善。

10.2.4 痙攣(幼年型腦性麻痺所致)

BOTOX[®]注射於腓腸肌產生腳踝位置的改善(馬蹄形足的減少)以及隨後因腳跟接觸地板的增加，而獲得步態的改善。

10.2.5 原發性腋窩多汗症

BOTOX[®]用於多汗症之作用機轉係經由局部阻斷自主神經系統交感神經膽鹼激性神經纖維支配的汗腺，而抑制膽鹼激性驅使過量排汗；此種效果係經由將肉毒桿菌毒素施打在於皮膚真皮的汗腺附近而達成此項目的，因此用於此種適應症的注射乃皮內注射。多汗症之典型治療方式係於患部區域，以網格狀圖案作多重皮內注射進行治療。治療目標係將排汗減少至病人可忍受的生理正常程度，完全無汗並非治療目標。

10.2.6 皺眉紋

BOTOX[®]注射於皺眉肌及/或鼻眉肌時BOTOX[®]減弱下方肌肉過度活化的收縮，減輕皺眉紋的嚴重程度，因而改善面貌外觀。

10.2.7 魚尾紋

魚尾紋是指靠近太陽穴的眼角所生出的傾斜皺紋，明顯、深陷、呈輻射狀，是眼輪匝肌側邊纖維收縮直接導致的結果。注射BOTOX[®]可改善該部位嚴重皺紋問題。

10.2.8 抬頭紋

水平抬頭紋與額肌長期的動作有關。據受過訓練的觀察人員指出，注射BOTOX[®]改善嚴重水平抬頭紋的情況可維持高達24週。

10.2.9 成人中風後之手臂痙攣

BOTOX[®]對於病情的改善部分包括：減低肌肉張力，肌肉活動範圍增加，且用於某些病人，BOTOX[®]可減少因痙攣狀態導致病人的病廢、失能等。

10.2.10 膀胱失調(膀胱過動症以及因脊髓病變引發的逼尿肌過動)

膀胱注射後，BOTOX[®]會抑制乙醯膽鹼的釋放，進而影響到逼尿肌作用的中樞傳出路徑(efferent pathways of detrusor activity)。

10.3 臨床前安全性資料



一單位(U) BOTOX[®]相當於小鼠腹腔注射，所得致死劑量中間計算值(LD₅₀)。所使用的檢定方法係特別為愛力根公司所生產的BOTOX[®]設計。由於這種LD₅₀檢定方法的具體細節，如載體、稀釋方式和實驗室操作程序不盡相同，BOTOX[®]的生物活性單位無法與其他廠牌的肉毒桿菌(或是其他毒素使用不同檢定方法)相比較或是換算。因此，不同物種對於不同血清型的肉毒桿菌毒素的敏感性，不應以動物之劑量活性關係來外推人類的使用劑量。BOTOX[®]的特定活性相當於神經毒素蛋白質複合體的20單位/毫微克。

10.3.1 致癌性、突變發生、生育力受損

尚未於動物體進行長期研究來評估注射BOTOX[®]的致癌可能性，BOTOX[®]的結構上與任何已知致癌原並不相關，重複注射BOTOX[®]後並無累積性不良反應的臨床證據。

BOTOX[®]於試管試驗中不具有基因突變活性，於試管試驗及活體試驗不具有致分裂能力；大鼠接受4 U/kg(雄性)以及8 U/kg(雌性)肌肉注射劑量的BOTOX[®]並不影響生育能力，更高劑量會導致生育力降低，也出現中毒徵候。

11 藥物動力學特性

在人體進行藥動學研究並不適用於BOTOX[®]。

使用大鼠進行藥物分布研究指出¹²⁵I-A型肉毒桿菌毒素複合體注射腓腸肌後，肌肉擴散緩慢，接著全身性代謝以及尿液排泄快速；肌肉的放射性標記物質含量降低的半衰期約為10小時；於注射部位放射性標記物與大型蛋白質結合，而於血漿放射性標記物大部分結合於小分子，顯示該物質之全身性代謝迅速；給藥的24小時以內，60%的放射性物質排泄於尿液中。肌肉注射¹²⁵I-A型肉毒桿菌神經毒素複合體至兔上眼瞼近端內側，進行自動放射性攝影結果也顯示於肌肉的擴散緩慢。

使用離體大鼠神經突觸體片段進行試管試驗指出肉毒桿菌毒素對膽鹼激性末梢有高度親和力，於膽鹼激性末梢，毒素結合至突觸前膜；儘管毒性對神經末梢有高度親和力，但有間接證據顯示，經過放射性標記的毒素，係以逆行性方式向上運送至脊索，當注射高劑量加放射性標記的毒素至貓腓腸肌時，後來於脊索偵測到放射性物質的組織學證據，且位於注射部位同側；未知放射性物質是否仍然與肉毒桿菌毒素結合，但資料顯示，毒素由注射部位經由神經突觸前吸收，以及逆行性沿軸索的輸送等作用。

12 臨床試驗資料

12.1 痙攣性斜頸(頸肌張力不足)

在最近的試驗研究報告先前曾經接受BOTOX[®]注射治療頸肌張力不足的有效病人，病人痊癒而由研究中退出顯示，對任何一段治療期而言預期均約有91%的病人改善。

12.2 痙攣(幼年型腦性麻痺所致)

對M-反應((M-response))及H-反射幅度((H-reflex))進行神經生理研究證實BOTOX[®]可產生部分的，但可逆的腓腸肌去神經化的觀點，接受安慰劑治療病人的肌電圖則未見明顯變化。

12.3 原發性腋窩多汗症

對320位病人進行雙盲、有安慰劑對照組的臨床試驗研究中，經由客觀的測量重量評估，有反應率者於第1週為95%，而於第4週研究結束時為93.8%。

12.4 皺眉紋

有對照組的臨床試驗研究中，作用效果的開始快速，許多人效果至少可維持4個月。

12.5 魚尾紋

在有對照組的臨床試驗中，注射BOTOX[®]至眼窩外側可立即見效(BOTOX[®]在注射7天後進行的第1個評估時出現明顯的效果)，改善該部位的嚴重皺紋問題持續17週之久。

12.6 抬頭紋

在注射後2星期，試驗主持人認為84-95%接受BOTOX[®]治療的受試者具有反應，有75-80%的受試者感覺抬頭紋的情況獲得改善(額肌4處注射16或24 U)。高劑量的BOTOX[®]效果也比較好而且比較持久。

12.7 成人中風後之手臂痙攣

對339位個別病人以雙盲、開放標籤方式進行研究，觀察BOTOX[®]用於治療中風所引起的上肢痙攣功效的評比，發現BOTOX[®]注射上肢肌肉，可減輕痙攣狀態的客觀徵候、與減少痙攣狀態的主觀症狀。

12.8 下肢痙攣

在試驗6：一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中，評估了BOTOX[®]治療下肢痙攣的療效與安全性。試驗6包含468位(233位病人接受BOTOX[®]治療，235位病人接受安慰劑)中風後踝關節痙攣(改良式Ashworth量表之踝關節得分至少為3分)，且為至少中風後三個月的病人。以總劑量BOTOX[®] 300單位或安慰劑進行肌肉注射，分別注射於腓腸肌、比目魚肌和脛後肌，另以額外上限為100單位(劑量總計400單位)選擇性注射於屈拇長肌、屈趾長肌、屈趾短肌、伸拇長肌和股直肌(見表7)。注射時，需輔以肌電圖導引或神經刺激術，以正確地定位肌肉。病人持續追蹤12週。

表7：試驗6之試驗藥物劑量與注射部位

注射之肌肉	BOTOX [®] (單位)	注射部位數
強制性注射之踝關節肌肉		
腓腸肌(內側頭)	75	3
腓腸肌(外側頭)	75	3
比目魚肌	75	3
脛後肌	75	3
選擇性注射之肌肉		
屈拇長肌	50	2
屈趾長肌	50	2
屈趾短肌	25	1
伸拇長肌	25	1
股直肌	100	4

共同主要試驗指標為第4週和第6週時，改良式Ashworth量表(modified Ashworth Scale, MAS)踝關節得分相較於基準期的平均變化，以及第4週和第6週時，治療反應醫師整體評估

(CGI)的平均值。CGI利用一項9分等級的量表，透過病人的生活情形來評估治療反應(-4分代表非常顯著的惡化，+4分代表非常顯著的進步)。

以MAS和CGI作為共同主要療效評估的結果顯示，BOTOX[®]和安慰劑組具有統計學上的顯著差異(見表8)。

表8：試驗6之共同主要療效指標結果(意向治療群體)

踝關節足底屈肌相較於基準期的平均變化(以改良式Ashworth量表評分)	BOTOX [®] 300至400單位 (N=233)	安慰劑 (N=235)
第4週和第6週的平均	-0.8*	-0.6
試驗主持人臨床整體印象評估的平均得分		
第4週和第6週的平均	0.9*	0.7

*相較於安慰劑組呈現顯著差異(p<0.05)

相較於安慰劑，接受BOTOX[®]治療的病人，於第2、4和6週時觀察到的踝關節蹠屈肌MAS得分(見圖4)與CGI(見圖5)，相較於基準期均有顯著進步。

圖4：試驗6之改良式Ashworth量表踝關節得分 - 依據回診週別相較於基準期的平均變化

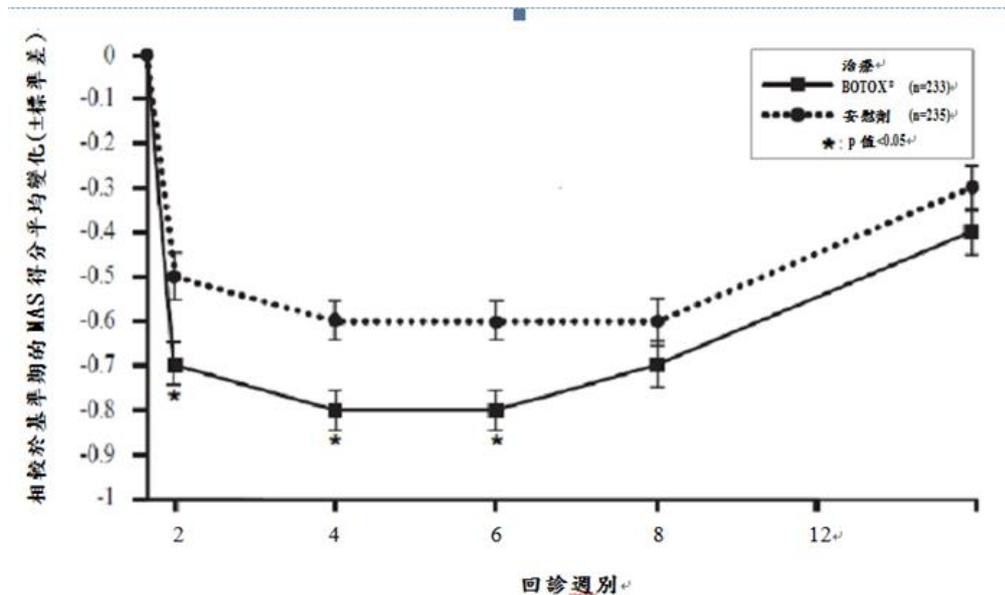
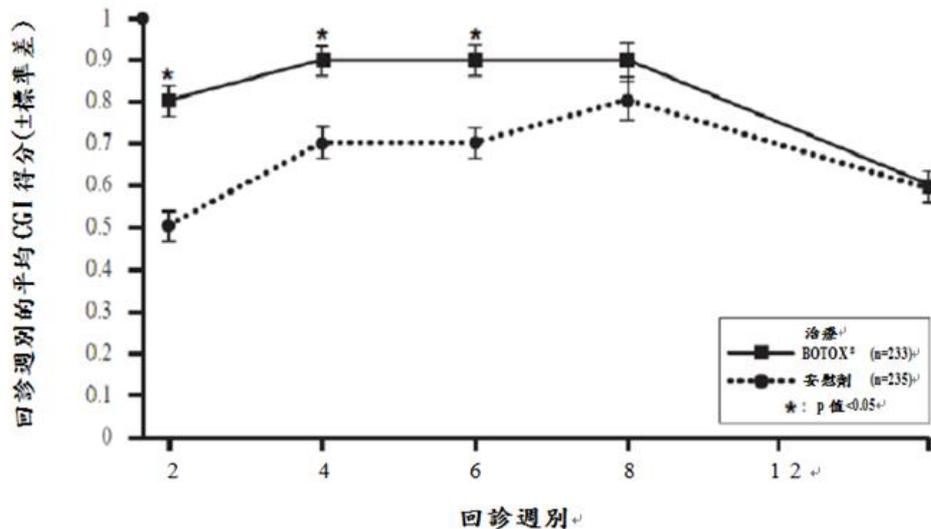


圖5：試驗6之醫師臨床整體印象量表 - 依據回診週別的平均得分



12.9 慢性偏頭痛

已在兩項隨機分配、多中心、為期24週、2個注射療程、安慰劑對照的雙盲研究針對BOTOX[®]進行評估。研究1與研究2納入罹患慢性偏頭痛的成人，其皆未使用任何併用的頭痛預防性治療，同時在28天基期期間，頭痛持續至少4小時以上的天數 ≥ 15 天且 $\geq 50\%$ 為偏頭痛/極可能偏頭痛。在這兩項研究中，病人經隨機分配於2個療程的雙盲試驗階段接受安慰劑或155單位至195單位的BOTOX[®]注射劑，每12週注射1次。研究期間，病人可使用急性頭痛治療。在主要療效變數方面，相較於安慰劑，BOTOX[®]治療自基期以來的改善效果具統計顯著性(參見表9)。

表9：研究1及研究2第24週的主要療效變數

每28天的療效	研究1		研究2	
	BOTOX (N = 341)	安慰劑 (N = 338)	BOTOX (N = 347)	安慰劑 (N = 358)
頭痛日頻率自基期以來的變化	-7.8*	-6.4	-9.0*	-6.7
頭痛日頭痛總累計時數自基期以來的變化	-107*	-70	-134*	-95

*對照安慰劑組呈顯著差異($p \leq 0.05$)

相較於接受安慰劑治療的病人，接受BOTOX[®]治療的病人頭痛日頻率自基期以來的平均降幅顯著較大；在研究1第4週至第24週的大部分時間點(圖6)，以及研究2第4週至第24週的所有時間點(圖7)皆然。

圖6：研究1頭痛日數自基期以來的平均變化

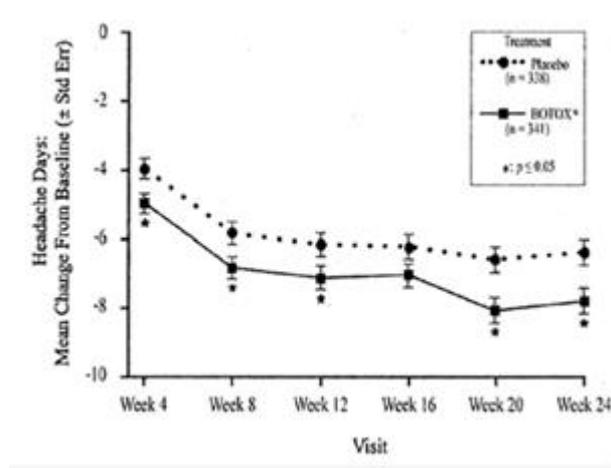
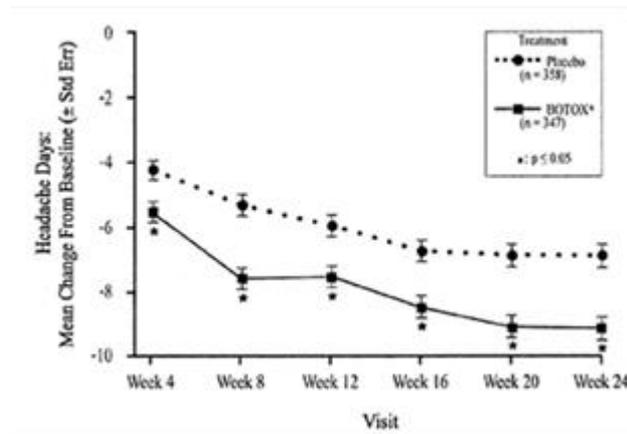


圖7：研究2頭痛日數自基期以來的平均變化



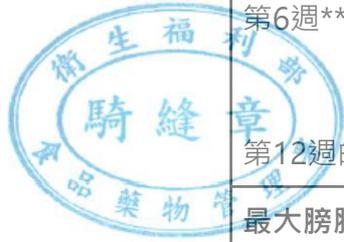
12.10 因脊髓病變引發的逼尿肌過動

膀胱注射後，BOTOX[®]會抑制乙醯膽鹼的釋放而影響逼尿肌活動的傳導途徑。針對因脊髓病變伴隨之逼尿肌過動而致尿失禁且可自行排尿或使用導尿管的病人，曾進行兩項雙盲、安慰劑對照、隨機分配、多中心的臨床試驗。總計有691位對於抗膽鹼藥物反應不足或無法耐受的脊髓損傷(胸椎第一節(T1)或該節以下損傷)或多發性硬化症病人納入試驗。這些病人經隨機分配接受200單位的BOTOX[®] (N=227)、300單位的BOTOX[®] (N=223)或安慰劑 (N=241)。

在這兩項試驗中，均於主要療效時間點的第6週發現，相較於安慰劑，BOTOX[®] (200單位)可顯著改善主要療效指標(每週尿失禁事件頻率相對於基期之變化)。同時亦觀察到最大膀胱容量增加，以及最大逼尿肌壓力減少(於首次非自主性逼尿肌收縮時)。這些主要與次要指標的結果均呈列於以下兩個表格與兩個圖示。

試驗亦顯示，相較於200單位，BOTOX[®] 300單位並未帶來額外的效益。
第1項試驗的關鍵性主要與次要指標的基期值及該指標相較於基期之變化

	BOTOX [®] 200 單位	安慰 劑	治療差異*	P值*
每週尿失禁事件頻率^a				
次數(N)	134	146		
平均基期值	32.3	28.3		
第2週的平均變化*	-15.3	-10.0	-5.3	—



第6週**的平均變化*	-19.9	-10.6	-9.2 (-13.1,-5.3)	p<0.00 1
第12週的平均變化*	-19.8	-8.8	-11.0	—
最大膀胱容量^b (mL)				
N	123	129		
平均基期值	253.8	259.1		
第6週**的平均變化*	135.9	12.1	123.9 (89.1,158.7)	p<0.00 1
首次非自主性逼尿肌收縮時的最大逼尿肌壓力^b (cmH₂O)				
N	41	103		
平均基期值	63.1	57.4		—
第6週**的平均變化*	-28.1	-3.7	-24.4	

* 平均變化、治療差異及p值係根據最後觀察值前推法(LOCF)分析，該分析採用共變數分析(ANCOVA)模型，以基期每週指標為共變數，並以治療組別、加入試驗時的病因(脊髓損傷或多發性硬化症)、篩選時併用的抗膽鹼藥物治療及試驗主持人作為因子。

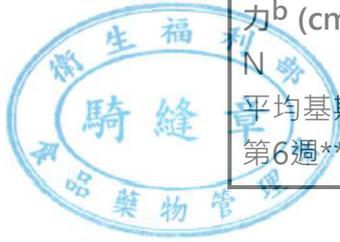
** 主要時間點

a 主要指標

b 次要指標

第2項試驗的主要與次要指標的基期值及該指標相較於基期之變化

	BOTOX [®] 200 單位	安慰劑	治療差異*	P值*
每週尿失禁事件頻率^a				
次數(N)	91	91		
平均基期值	32.7	36.8		
第2週的平均變化*	-18.0	-7.9	-10.1	—
第6週**的平均變化*	-19.6	-10.8	-8.8 (-14.5, -3.0)	p=0.00 3
第12週的平均變化*	-19.6	-10.7	-8.9	—
最大膀胱容量^b (mL)				
N	88	85		
平均基期值	239.6	253.8		
第6週**的平均變化*	150.8	2.8	148.0 (101.8, 194.2)	p<0.00 1
首次非自主性逼尿肌收縮時的最大逼尿肌壓				



力 ^b (cmH ₂ O)				
N	29	68		
平均基期值	65.6	43.7		
第6週**的平均變化*	-28.7	2.1	-30.7	-

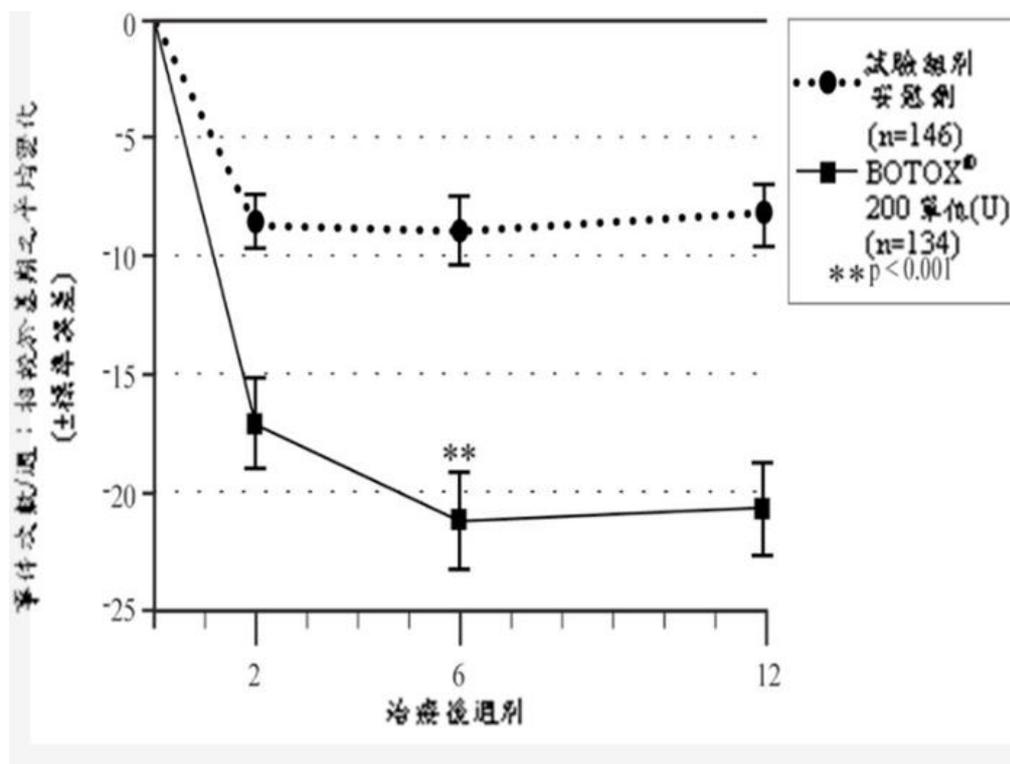
* 平均變化、治療差異及p值係根據最後觀察值前推法(LOCF)分析，該分析採用共變數分析(ANCOVA)模型，以基期每週指標為共變數，並以治療組別、加入試驗時的病因(脊髓損傷或多發性硬化症)、篩選時併用的抗膽鹼藥物治療及試驗主持人作為因子。

** 主要時間點

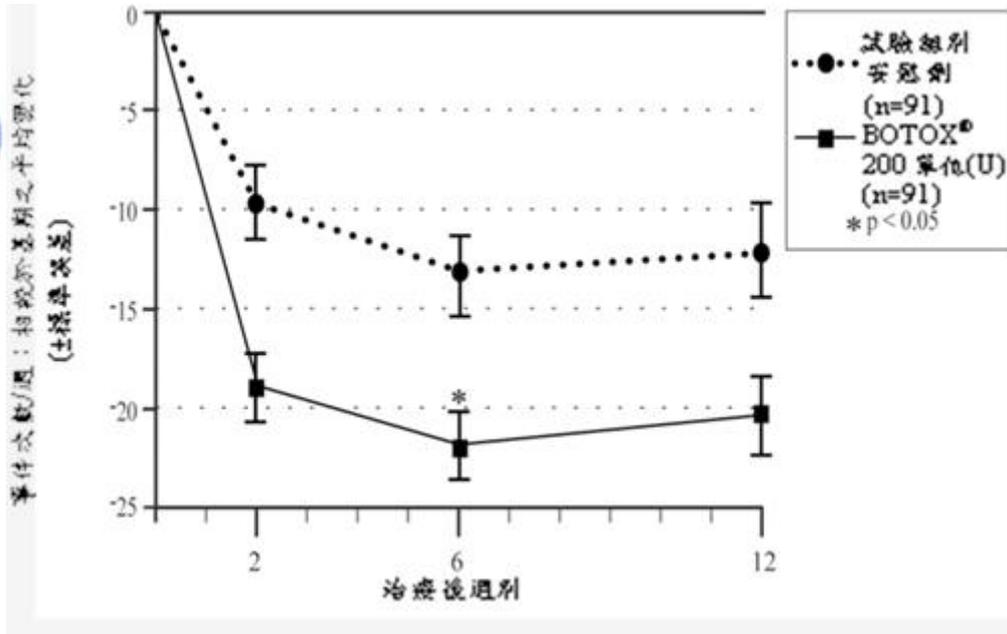
a 主要指標

b 次要指標

第1項試驗第1個治療週期期間的每週尿失禁事件頻率相較於基期平均變化



第2項試驗第1個治療週期期間的每週尿失禁事件頻率相較於基期之平均變化



此兩項樞紐性試驗中，根據病人的再治療資格(patient qualification for re-treatment)，200單位劑量組的反應持續時間中位數為295至337天(42至48週)，而安慰劑組為96至127天(13至18週)。持續參與開放標籤延伸試驗並僅接受BOTOX[®] 200單位治療的病人(N=174)，出現療效反應期的中位數為253天(約36週)。再治療資格係根據藥物對於尿失禁事件頻率失效的情形而定(第1項試驗失效50%；第2項試驗失效70%)。

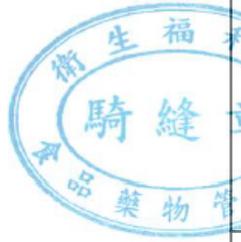
一項475位針對因脊髓病變引發的逼尿肌過動的樞紐性試驗(300U和200U)，並未發現分析樣本中存有抗體。在藥物研發計畫提供檢體進行分析的病人中(包括開放標籤延伸試驗)，300位僅接受BOTOX[®]200單位劑量的3位(1.0%)病人，以及258位至少接受一劑300單位的5位(1.9%)病人，出現中和抗體。這8位中的4位病人，仍持續獲得臨床效益。

針對基期末進行導尿且至少接受一劑抗膽鹼劑，卻無法獲得適當控制的神經性逼尿肌過動症所導致的尿失禁多發性硬化症(MS)病人，所進行的一項安慰劑對照、雙盲性、核准後試驗(試驗3)。將這些病人隨機分配至接受BOTOX[®]100單位(n=66)或安慰劑(n=78)。

在第6週主要療效時間點，可觀察到BOTOX[®] (100單位)相較於安慰劑，在基期每日尿失禁頻率的主要療效變項上，呈現明顯改善，包括乾式膀胱過動症的病人。並可觀察到尿路動力參數及尿失禁生活品質問卷(I-QOL)呈現明顯改善，包括迴避侷限行為、社會心理衝擊和社交尷尬等(請見下表)。

基期時的主要與次要指標，以及試驗3自基期以來的變化

	BOTOX [®] 100 Units (N=66) BOTOX [®] 100單位(N=66)	Placebo (N=78) 安慰劑 (N=78)	p-values p值
Daily Frequency of Urinary Incontinence* 尿失禁的每日頻率*			
Mean Baseline 基期平均值	4.2	4.3	
Mean Change at Week 2	-2.9	-1.2	p<0.001



第2週的平均變化值 Mean Change at Week 6 ^a	-3.3	-1.1	p<0.001
第6週的平均變化值 ^a Mean Change at Week 12	-2.8	-1.1	p<0.001
第12週的平均變化值			
Maximum Cystometric Capacity (mL) 最大膀胱容積(mL)			
Mean Baseline 基期平均值	246.4	245.7	
Mean Change at Week 6 ^b 第6週的平均變化值 ^b	+127.2	-1.8	p<0.001
Maximum Detrusor Pressure during 1st 第1期間的最大逼尿肌壓力			
Involuntary Detrusor Contraction (cmH₂O) 逼尿肌不自主收縮(cmH ₂ O)			
Mean Baseline 基期平均值	35.9	36.1	
Mean Change at Week 6 ^b 第6週的平均變化值 ^b	-19.6	+3.7	p=0.007
Incontinence Quality of Life Total Score^{c,d} 尿失禁生活品質總分 ^{c,d}			
Mean Baseline 基期平均值	32.4	34.2	
Mean Change at Week 6 ^b 第6週的平均變化值 ^b	+40.4	+9.9	p<0.001
Mean Change at Week 12 第12週的平均變化值	+38.8	+7.6	p<0.001

* 第6週內的乾式膀胱過動症病人(無尿失禁)百分比為53.0% (100單位BOTOX®組)和10.3% (安慰劑)

a 主要指標

b 次要指標

c I-QOL總分量表介於0分(問題最多)到100分(完全沒問題)。

d 依據神經性逼尿肌過動症病人報告的4到11分最小重要差異(MID)概估值，預先指定I-QOL總分的MID值為11分。

以病人申請再次治療為依據，BOTOX®100單位劑量組在試驗3的療效反應期中位數為362天(約52週)，相較之下，安慰劑組為88天(約13週)。

12.11 膀胱過動症

針對有尿失禁、尿急與頻尿等症狀的膀胱過動症病人進行了2項雙盲、安慰劑對照、隨機分配、多中心、為期24週的第3期臨床試驗。共有1105位無法以抗膽鹼治療有效處置症狀(反應不佳或無法耐受其副作用)的病人，經隨機分配至接受100單位的BOTOX® (n = 557)或安慰劑(n

= 548)兩種治療之一。

在2項試驗中，主要時間點第12週時，與安慰劑組相較，BOTOX® (100 U)組尿失禁事件每日頻率自基期以來的變化達到顯著的改善，包括dry patient(未發生尿失禁的病人)的比例。使用治療效益量表時，2項試驗中BOTOX®組通報正面治療反應(其病況已『大幅改善』或『改善』)的病人比例均顯著高於安慰劑組。另外，也觀察到頻尿、尿急與夜尿的每日頻率相較於安慰劑組有顯著的改善。每次排尿排出的尿量亦顯著增加。第2週開始，在所有膀胱過動症症狀中均觀察到顯著的改善。

BOTOX®治療後健康相關生活品質的改善顯著高於安慰劑治療，其測量方式為尿失禁生活品質(I-QOL)問卷(包括迴避[avoidance]及限制行為[limiting behavior]、社會心理衝擊，以及社交尷尬)與金氏健康問卷(KHQ) (包括尿失禁衝擊、角色限制、社交限制、生理限制、人際關係、情緒、睡眠/精力以及嚴重程度/因應措施)。

共有839位病人在長期延伸試驗中接受評估。針對所有的療效指標，病人接受再治療時出現的反應一致。

根據病人提出的再治療要求，BOTOX®治療後的反應持續時間中位數為169天(約24週)。病人必須於3天內發生至少2次尿失禁事件，才符合再治療的資格。持續參與開放標籤延伸試驗並僅接受BOTOX®100單位治療的病人(N=438)，出現療效反應期的中位數為212天(約30週)。

在樞紐試驗中，提供檢體進行分析的615位病人中，無(0%)任何病人對BOTOX®產生血清中和抗體。在樞紐性試驗第3期和開放標籤延伸試驗提供檢體進行分析的954位接受

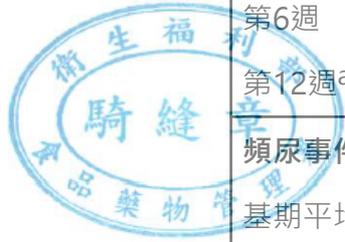
BOTOX® 100單位劑量的病人中，並無(0.0%)任何病人出現中和抗體，且260位後續至少接受一劑150單位的病人中，只有3位(1.2%)出現中和抗體。這3位病人中，有1位仍持續獲得臨床效益。

在BOTOX®安慰劑對照登錄臨床試驗的1242位膀胱過動症病人中，41.4% (n = 514)年齡在65歲以上，14.7% (n = 182)年齡在75歲以上。在這些試驗中，除了安慰劑組和BOTOX®治療組中65歲以上的病人，比年輕病人有較高的泌尿道感染發生率外，65歲以上的病人相較於年輕病人，在接受BOTOX®治療後的安全性，並未觀察到整體差異性。相似的，在安慰劑對照組樞紐臨床試驗中，亦未觀察到這些年齡族群間的療效差異。

樞紐性試驗的結果如下所示：

表10. 基期時的主要與次要療效指標，以及樞紐性試驗合併資料自基期以來的變化

試驗指標 時間點	Botox® 100單位 (N=557)	安慰劑 (N=548)	P值
尿失禁事件的每日頻率*			
基期平均值	5.49	5.39	
第2週的平均變化值	-2.85	-1.21	< 0.001
第6週的平均變化值	-3.11	-1.22	< 0.001
第12週的平均變化值 ^a	-2.80	-0.95	< 0.001
使用治療效益量表測量出的正面治療反應比例(%)			
第2週	64.4	34.7	< 0.001



第6週	68.1	32.8	< 0.001
第12週 ^a	61.8	28.0	< 0.001
頻尿事件的每日頻率			
基期平均值	11.99	11.48	
第2週的平均變化值	-1.53	-0.78	< 0.001
第6週的平均變化值	-2.18	-0.97	< 0.001
第12週的平均變化值 ^b	-2.35	-0.87	< 0.001
尿急事件的每日頻率			
基期平均值	8.82	8.31	
第2週的平均變化值	-2.89	-1.35	< 0.001
第6週的平均變化值	-3.56	-1.40	< 0.001
第12週的平均變化值 ^b	-3.30	-1.23	< 0.001
尿失禁生活品質總分			
基期平均值	34.1	34.7	
第12週的平均變化值 ^{bc}	+22.5	+6.6	< 0.001
金氏健康問卷：角色限制			
基期平均值	65.4	61.2	
第12週的平均變化值 ^{bc}	-25.4	-3.7	< 0.001
金氏健康問卷：社交限制			
基期平均值	44.8	42.4	
第12週的平均變化值 ^{bc}	-16.8	-2.5	< 0.001

* 第12週時，BOTOX[®]組中乾病人(無尿失禁)的百分比為27.1%，安慰劑組則為8.4%。

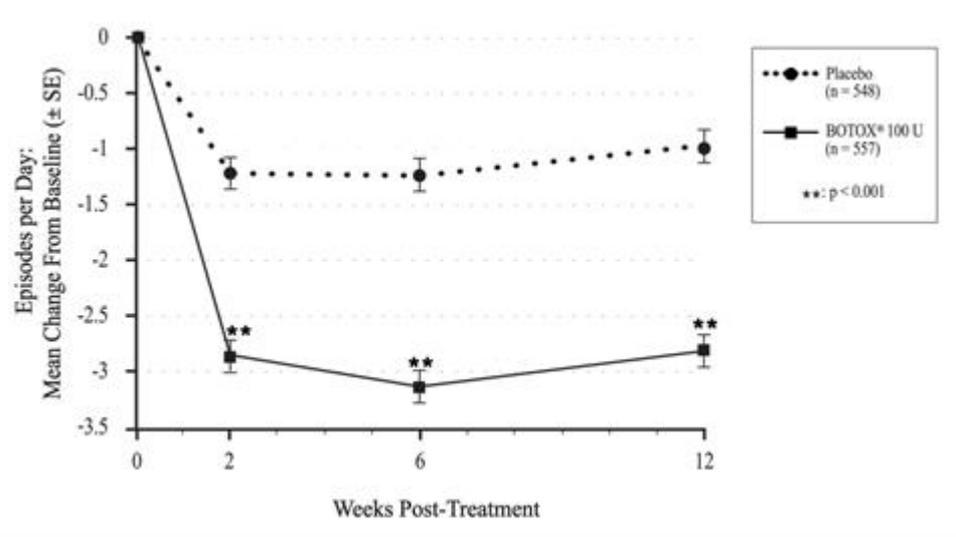
BOTOX[®]組中達到自基期以來尿失禁事件數減少至少75%及50%的病人比例分別為46.0%及60.5%，而安慰劑組則分別為17.7%及31.0%。

a 共同主要指標

b 次要指標

c 預先定義的自基期以來最小限度重要變化為I-QOL +10分及KHQ -5分

圖8：樞紐性試驗合併資料中，第1週期治療期間尿失禁事件每日頻率自基期以來的平均變化



13 包裝及儲存

13.1 包裝

BOTOX[®]玻璃小瓶上有防偽標籤雷射膜，在燈光或螢光燈光下將小瓶於指間輕輕前後搖晃，可在彩虹色塊的水平線條間看到「Allergan」字樣，即為真品(請注意在標示批號及有效日期的區域並無雷射標籤膜)。如果您未看到彩虹色塊的線條或「Allergan」字樣，請立即與艾伯維公司聯繫。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

真空乾燥製品可儲存於2-8°C冷藏、或-5°C至-20°C冷凍。經過調製的BOTOX[®]必須是澄清、無色且不含顆粒物質。

15 其他

15.1 丟棄注意事項

任何小瓶包括已過有效期限的小瓶或給藥設備，如同所有醫療廢棄物必須小心拋棄，未用過的小瓶可加入少量水調製後高壓滅菌，任何未使用的小瓶或設備(例如針筒)須經過高壓滅菌(120°C歷30分鐘)或用剩的BOTOX[®]使用稀鹽酸溶液(0.5%)去活化達5分鐘。

譯自 CCDS V20.0 TW1

製造廠

: Allergan Pharmaceuticals
Ireland

製造廠地址：CASTLEBAR ROAD, WESTPORT COUNTY MAYO,
IRELAND

藥商

: 瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣
分公司

地址：台北市民生東路三段49、51號15樓

電話：(02)25039818