

사용상의주의사항

1. 경고

1) 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력쇠약, 원기상실, 목뭉침, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 겹보임(복시), 흐린 시야와 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다. 호흡곤란이나 삼킴곤란 등의 증상은 생명을 위협할 수 있으며 실제로 독소가 퍼져 사망한 사례보고가 있다. 경련성 뇌성마비 치료 어린이가 특히 고위험군에 속한다. 하지만 경련성 뇌성마비나 다른 증상을 치료한 어른의 경우도 같은 증상을 보일 수 있다. 경부근육긴장이상 치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 약물이상반응이 일어난 사례가 있다.

2) 이 약은 신경근 전달에 있어 현저한 결함이 있는 환자의 경우 증상이 있거나 없거나 면밀한 감독 하에 주의 깊게 투여되어야 한다(예, 중증근무력증). 이러한 환자들에서는 약물에 대한 과민성의 증가로 치료 용량에서 과도한 근육 약화가 초래될 수 있다. 기저 신경 질환이 있는 환자들에서 이러한 약물이상반응의 위험이 증가된다.

3) 보툴리눔독소 A형 또는 B형을 투여 받은 후 때때로 삼킴곤란, pneumopathy의 상황 및/또는 중증의 무력증을 보이는 환자에서 사망 건이 매우 드물게 보고되었다.

4) 신경근 전달에 결함 또는 삼킴 또는 호흡에 어려움을 미치는 질환을 가진 환자들은 이러한 약물이상반응을 경험할 위험이 더 높다. 이러한 환자들에서는 전문가의 통제 하에 투여되어야 하며 치료의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여되어야 한다.

5) 이 약은 삼키거나 호흡하는데 문제가 있는 환자에게는 주의해서 투여해야 한다. 이 약의 투여로 관련 근육에 이 약이 퍼질 경우 더 악화될 수 있다. 이 약이 폐로 흡인되는 경우가 드물게 발생하며, 이는 만성 호흡기질환을 갖고 있는 환자를 치료할 때의 위험요인이다.

6) 이 약의 추천 용량 및 투여 빈도를 초과하여 사용하지 않는다.

7) 환자와 그 보호자에게 삼킴, 말하기, 호흡기 질환에 문제가 있는 경우에 즉각적인 의학적 치료를 받아야 할 것을 경고하여야 한다.

8) 소아뇌성마비 환자에게 투여할 경우, 이 약은 반드시 2세 이상의 소아에게 투여하여야 한다.

9) 이 약은 고정 구축(fixed contracture)을 실시한 환자의 경직 치료에 사용할 수 없다.

10) 이 약은 근육주사하므로 연장된 출혈시간, 감염 또는 주사 부위 염증을 가진 환자의 경우 엄격하게 필요한 경우에만 투여하여야 한다.

11) 이 약은 단일 환자 치료를 위해 일회성으로만 사용해야 한다. 제품의 제조 및 투여 과정 및 사용되지 않은 조제 용액의 불활성화와 폐기에 특별한 주의가 요구 된다.

12) 이 약은 소량의 사람알부민을 함유하므로 사람 혈액 또는 혈액 추출물 투여에 따르는 바이러스 감염의 전이에 대한 위험을 전적으로 배제할 수는 없다.

13) 이 약을 투여 받은 환자에서 드물게 보툴리눔독소 항체형성이 관찰되었다. 임상적으로 중화항체는 치료반응이 현저히 감소하고/감소하거나 지속적으로 용량을 증가시켜야하는 경우를 통해 감지되었다.

14) 보툴리눔독소 A형 함유 제품에 알레르기 반응의 병력이 있는 환자에 주사할 경우에는 세심하게 주의해야 하며 치료의 유익성에 대한 알레르기 반응의 위험성을 고려해야 한다.

15) 원 질환의 진단 및/또는 치료없이 다한증의 증상적 치료를 피하기 위하여 2차 다한증의 잠재적 원인(예, 갑상샘항진증)이 먼저 평가되어야 한다.

16) 경성사경 및 소아뇌성마비로 인한 강직 치료시 해당 증상의 진단과 치료에 경험이 있고 주사테크닉을 교육 받은 전문의에 의해서만 이루어져야 한다.

17) 치료용량으로 투여받은 환자들에서 과도한 근육약화가 관찰될 수 있다. 이러한 약물이상반응의 발생위험은 최소 유효용량을 사용하고 추천용량을 초과하지 않음으로써 감소될 수 있다.

18) 상호대체 불가능

보툴리눔독소 제제 마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

19) 이 약을 미간주름, 눈꺼풀경련, 반측안면경련 치료에 사용했을 때 안구 건조가 보고되었다. 이 약을 포함하여 보툴리눔 독소를 사용하는 경우 눈물 생성 감소, 눈 깜박임 감소 및 각막 장애가 발생할 수 있다.

20) 과도한 약화나 위축이 보이는 근육에 이 약을 사용하는 경우 주의가 필요하다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자.

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상사례

주사부위에서 멀리 떨어진 신체부위로 독소효과의 분포로 인한 약물이상반응이 관찰되었다(매우 드물게 치명적일 수 있는 과도한 근육약화, 삼킴곤란, 흡인/흡인성 폐렴)(경고항 참고).

매우 자주 $\geq 1/10$: 자주 $\geq 1/100$, $< 1/10$: 때때로 $\geq 1/1,000$, $< 1/100$: 드물게 $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$: 매우 드물게 $< 1/10,000$

1) 일반적인 사항

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 28 %가 이상사례를 경험하였다.

눈꺼풀경련, 반측안면경련, 사경 및 뇌성마비 또는 뇌졸중에 따른 경직을 포함하여 다양한 환자군에서 다음과 같은 약물이상반응이 관찰되었다.

(1) 신경계 : 드물게 신경통근육위축

(2) 피부 및 피하조직 : 때때로 가려움, 드물게 피부발진

(3) 전신 및 투여부위 : 자주 전신 쇠약, 피로감, 감기유사증상, 주사부위 통증 및 타박상

또한, 개별 용법에 따라 특이적인 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

2) 눈꺼풀경련 및 반측안면경련

(1) 신경계 : 자주 얼굴근육약화, 때때로 얼굴(안면)마비

(2) 눈 : 매우 자주 눈꺼풀처짐, 자주 겹보임(복시), 눈마름, 눈물, 드물게 눈근육마비

(3) 피부 및 피하 조직 : 자주 눈꺼풀 부기(부종), 드물게 눈꺼풀속말림

이러한 약물이상반응은 이 약을 너무 깊게 또는 잘못된 위치에 투여할 때 발생한 것으로 일시적으로 근접한 근육을 마비시켰기 때문이다.

3) 경성사경

(1) 신경계 : 자주 두통, 어지럼, 얼굴마비

(2) 눈 : 자주 시야혼탁, 시력감퇴, 때때로 겹보임(복시), 눈꺼풀 처짐

(3) 호흡기계 : 자주 발성장애, 호흡이상, 드물게 흡인

(4) 소화기계 : 매우 자주 삼킴곤란, 입안(구강)건조

(5) 근골격계 및 결합조직 : 매우 자주 근육약화, 자주 목 통증, 근골격 통증, 근육통, 팔다리(사지) 통증, 근골격 경직, 때때로 근 위축, 턱 이상

삼킴곤란의 경우 용량 관련성이 있는 것으로 나타났고 흉골유돌근(sternomastoid muscle)에 투여할 때 자주 발생하였다. 이러한 경우 증상이 없어질 때까지 부드러운 음식이 필요할 수 있다.

이러한 약물이상반응은 2 ~ 4주 안에 회복될 것으로 여겨진다.

4) 팔 경직

(1) 소화기계 : 자주 삼킴곤란

(2) 근골격계 및 결합조직 : 자주 팔 근육 약화

(3) 부상, 중독 및 관련 합병증 : 자주 사고로 인한 부상/넘어짐

5) 소아뇌성마비환자의 강직

(1) 소화기계 : 자주 설사

(2) 근골격계 및 결합조직 : 자주 다리근육 약화, 근육통

(3) 신장 및 비뇨기계 : 자주 요실금

(4) 전신 및 투여부위 : 자주 보행이상

(5) 부상, 중독 및 관련 합병증 : 자주 넘어져서 다친 부상

넘어져서 다친 부상 및 보행이상은 관련 근육의 지나친 약화 또는 이 약이 보행 및 균형과 관련된 다른 근육으로 국소적으로 전이된 것에 기인할 수 있다.

6) 미간주름

(1) 정신신경계 : 매우 자주 두통, 자주 얼굴마비(대부분 이마마비), 때때로 어지럼

(2) 눈 : 자주 눈피로, 처짐(하수) 눈꺼풀 부기(부종), 눈물흘림 증가, 눈마름(안구건조), 눈주위 근육의 단일수축, 때때로 시각장애, 시야흐림, 겹보임(복시), 드물게 눈(안구)운동 이상

(3) 피부 및 피하조직 : 때때로 가려움, 발진, 드물게 두드러기

(4) 전신 및 주사부위 : 매우 자주 주사부위 반응(예, 붉은반점(홍반), 부기(부종), 자극, 발진, 가려움, 둔감, 통증, 불편, 따가움, 멍)

(5) 면역계 : 때때로 과민반응

6) 외국의 시판 후 조사

다음은 이 약의 시판 후 사용 중 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 따라서 빈도는 추정할 수 없음(Not known)으로 본다.

(1) 면역계: 과민반응

(2) 신경계: 감각저하

(3) 근골격계 및 결합조직: 근육위축

8) 국내에서 실시한 시판 후 조사결과, 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 조사대상자 643명 중 28명 (4.4 %)에서 35건이 보고되었다. 이상사례별 중증도는 경증이 68.6 % (24건)으로 가장 많았고 중등도가 31.4 % (11건)이며 중증은 없었다. 이 중, 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 눈꺼풀처짐 8건, 주사 부위 통증 3건이 있었고, 그 밖에 눈마름, 토안, 쇠약, 주사부위불편, 얼굴신경마비, 어지럼 등이 보고되었다.

4. 상호작용

보툴리눔독소의 효과는 신경근 기능을 직접적 혹은 간접적으로 방해하는 약물에 의해 증강될 수 있다(예, 아미노글리코시드, 쿼라레 유사 비탈분극성 억제제). 따라서 이러한 약물들을 보툴리눔독소 투여환자에게 투여시 주의 기울여야 한다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상사례는 치료 후 몇 시간 내에 또는 수 주 후에 나타날 수 있다.

2) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 근육약화 또는 시야장애의 잠재적 위험이 있으므로, 이런 약물이상반응이 발생할 경우 일시적으로 운전 및 기계조작 능력을 저해할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에서 이 약 사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물 연구에서는 고용량에서 모체 독성을 초래하는 생식 독성이 관찰되었다.

이 약의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여한다. 임부에게 처방 시 주의를 기울여야 한다.

2) 수유부 : 이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 동물에서 이 약이 유즙으로 이행되는지에 관한 연구는 이루어지지 않았다. 수유 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아뇌성마비 환자의 강직에 의한 척측기형 치료의 경우, 2세 이상의 소아에게만 사용되어야 한다. 시판 후 조사에서 아주 드물게 독소효과의 원거리 확산이 주로 뇌성마비를 동반한 소아 환자에게서 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 추천되는 용량보다 더 많은 용량을 사용하였다.

허가 받지 않은 용법으로(예, 목 주변) 사용한 경우를 포함하여 심각한 소아마비 증상에 보툴리눔 독소를 투여한 후, 소아에서 흡인성 폐렴과 관련된 사망 건이 드물게 자발 보고가 되었다. 현저한 신경쇠약, 삼킴곤란, 또는 최근에 흡인성 폐렴이나 폐질환을 동반하고 있는 소아환자를 치료할 때에는 각별한 주의가 필요하다. 건강 상태가 좋지 않은 환자를 치료할 때에는 유익성이 위험성을 상회할 때에만 투여해야 한다.

8. 과량 투여시의 처치

과량 투여시 광범위하고 심각한 신경근 마비가 초래될 수 있다. 과량투여로 혈류로 들어가는 혈중신경독소의 위험성을 증가시킬 수도 있으며 경구 투여한 보툴리눔 독소증의 효과와 관련된 합병증을 유발할 수 있다(예, 삼키기 및 발성). 과량투여시 호흡근육들이 마비될 수 있으므로 호흡 보조술이 필요할 수 있으며, 적절한 조치를 취한다.

과량 투여된 경우, 환자에게 과도한 근육 약화 또는 근육마비의 증상이 나타나는지 여러 주 동안 의학적으로 관찰해야 한다. 필요한 경우 대증적 치료를 시작하여야 한다. 과량 투여의 증상은 투여 후 즉시 나타나지 않을 수도 있다.

9. 적용상의 주의

바늘을 꽂기 전에 노출된 고무마개를 알코올로 닦는다. 멸균한 23 또는 25게이지 바늘을 이용한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 개봉되지 않은 바이알은 2 ~ 8 ℃에 보관해야 한다.
- 2) 이 약은 주입이 이루어지는 병원에서 반드시 냉장고에 보관하여야 하며, 환자가 보관하도록 제공해서는 안 된다.
- 3) 조제한 용액은 사용 전에 냉장고(2 ~ 8 ℃)에서 8시간까지 보관할 수 있다. 그러나, 이 제품은 항균제를 함유하지 않으므로, 미생물학적 관점에서 조제 후 즉시 사용하는 것이 권장된다.
- 4) 이 약은 얼려서는 안 된다.
- 5) 환자 치료 후, 바이알 또는 주사기에 남아있는 약은 차아염소산용액(1 % chlorine)으로 불활성화 시킨다.

11. 전문가를 위한 추가 내용

1회 치료 사이클을 초과한 눈꺼풀경련의 치료에서 이 약의 대체 용량에 대해 임상시험으로 조사하였다.

효과는 각 치료군과 위약군간 눈꺼풀 경련 장애 스케일에서 유래된 PNA (Percentage of Normal Activity: 정상활동의 백분율) 수치 차이의 평균으로 측정되었다. 눈꺼풀경련에서 용량 의존적 개선이 이 약의 용량이 증가함에 따라, 위약군 대비 모든 치료군에서 우월함이 뚜렷하였다.

방문	디스포트40단위 (N=30)	디스포트 80단위 (N=31)	디스포트 120단위 (N=31)
4주차 치료군과 위약군간 베이스라인에서 PNA 수치 변경 평균 의 의 차	31.2 %	41.3 %	48.5
8주차 치료군과 위약군간 베이스라인에서 PNA 수치 변경 평균 의 의 차	36.0 %	48.3 %	55.0 %
12주차 치료군과 위약군간 베이스라인에서 PNA 수치 변경 평균 의 의 차	36.0 %	36.3 %	50.0 %
16주차 치료군과 위약군간 베이스라인에서 PNA 수치 변경 평균 의 의 차	10.5 % *	24.2 %	31.3 %

*p value > 0.001

이 약의 40단위, 80단위, 120단위 치료군에서 베이스라인에서 PNA 수치 변경 평균은 4주, 8주 12주차에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다.

16주차에서 대조군에 비해 이약의 80단위, 120단위 치료군에서도 통계적 유의차가 관찰되었고 이것은 80단위와 120단위 용량에서 반응기간이 더 길다는 것을 시사한다.

	통계	위약 (N=26)	디스포트 40단위 (N=30)	디스포트 80단위 (N=31)	디스포트 120단위 (N=31)
TEAEs 환자	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
눈과 관련된 TEAEs 환자	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)