

사용상의주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 A 형 독소이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 염수하여야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 눈주변의 해부, 수술에 의해 변성된 해부, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안 된다.

1.1 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 목쉼, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 겹보임, 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. 메디톡신주의 경부근긴장이상 임상시험에서 연하곤란, 발성장애 및 시력변화가 보고되었으나 모두 중대하지 않은 이상반응이었다.

1.2 과민 반응

다른 보툴리눔독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 두드러기, 연조직의 부종, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제로서 리도카인을 사용한 경우로서 원인물질이 신뢰성 있게 규명되지는 않았다. 이 약 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

1.3 신경근질환이 있는 경우

말초운동신경질환(예, 근위축성측삭경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제의 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔독소를 투여 시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

1.4 삼킴곤란

삼킴곤란은 모든 보툴리눔독소로 경부근긴장이상 환자 치료 시 흔히 보고되는 이상반응이다. 다른 보툴리눔독소 제제를 투여한 환자 중에서 드물게 삼킴곤란이 위중하여 위영양관을 필요로 한 경우도 있었다. 삼킴곤란이 나타난 후에 연하성폐렴으로 발전하여 사망한 예가 보고되었다. 메디톡신주의 경우 경부근긴장이상 임상시험에서 연하곤란이 보고되었으나 중대하지 않은 이상반응이었다.

1.5 다른 보툴리눔독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상반응이 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.

1.6 눈꺼풀경련

안륜근에 보툴리눔독소 제제를 주사 후, 특히 제 7 신경장애 환자에게 있어서, 감소된 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막이식이 요구되는 무수정체 안에서 이런 효과로 인해 각막천공이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 안검외반의 위해를 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막상피 결함이든지 철저한 치료가 필요하다. 처치방법으로는 보호용 점안제, 연고, 치료제 소프트렌즈 또는 안대 내지 다른 수단에 의한 눈가림 등이 있다.

1.7상호대체 불가능

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

1.8해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사

해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사시 주의하여야 한다. 다른 보툴리눔 독소제제의 침샘, 입-혀-인두 주변, 식도, 위에 주사시 치명적인 결과를 포함한 중대한 유해사례가 보고되었다. 몇몇 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 유의한 쇠약을 가지고 있었다.(이 주사부위들을 포함한 적응증들의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.) 흉곽부위에 다른 보툴리눔 독소제제의 주사시 주사과정과 연관된 기흉이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사시 주의가 요구된다.

1.9호흡기장애 성인 환자의 상지경직 또는 신경인성 배뇨근 과활동성 치료시 폐기능에 미치는 영향

호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔 독소제제의 투여시 폐기능 감소와 상기도 감염이 보고되었으며, 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 보톡스 투여시 폐기능 감소가 보고되었다.

1.10상지경직 치료 성인환자에서 기관지염과 상기도감염

상지경직 치료환자들 중 위약군보다 보툴리눔 독소 투여군에서 기관지염이 보다 빈번하게 보고되었다. 폐기능이 감소된 환자에서 상지경직을 치료했을 때, 위약군보다 보툴리눔 독소 투여군에서 상기도감염이 보다 빈번하게 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

2.1 본제의 성분에 과민증을 가진 환자

2.2 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등)
[근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.]

2.3 경부근긴장이상에 사용 시 증증의 호흡기능 장애 환자

2.4 임신 및 임신하고 있을 가능성 있는 여성 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

3.1 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 [근 이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.]

3.2 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산 네오마이신 등), 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등), 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신(lincosamides)계 항생제, 근이완제(바클로펜 등), 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등), 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등), 벤자미드계 약제(염산티아프리드, 설피리드 등) 등의 근이완작용을 가진 약물을 투여 중인 환자 [근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.]

4. 이상사례

4.1 일반사항

보툴리눔독소로 치료 후 때때로 삼킴곤란, 폐렴 그리고/또는 심각한 무기력 또는 아나필락시스와 관련이 있는 사망이 드물게 보고되었다. 또한 때로는 치명적인 결과에 이르기도 하는 부정맥이나 심근경색을 포함한 심혈관계 이상반응이 드물게 보고되었다. 이러한 이상반응과 보툴리눔독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

다른 보툴리눔독소 제제에서 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있으며, 보툴리눔독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다 : 피부발진(다형홍반, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응이 일반적으로 주사 후 일주일 이내에 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소통증, 국소감염, 염증, 감각이상, 감각저하, 암통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부종창, 홍반, 출혈, 주사부열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 치료 후 감기양증상과 연관된 증상(예. 구역, 발열, 근육통)들이 보고되었다. 주사바늘에 관련된 통증 그리고/또는 불안은 적절한 의학적 조치를 필요로 하는 혈관미주신경 반응(i.e. 저혈압, 실신)을 초래할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근긴장이상 환자에게 이 약을 투여한 후, 투여부위에서 떨어진 근육에서 근육쇠약 또는 전기생리학적 이상과 관련이 없는 전기생리학적지터(jitter, 파형의 순간적인 흐트러짐)의 증가를 나타낼 가능성이 있다.

4.2 눈꺼풀경련

만 18세 이상 75세 이하의 본태성 눈꺼풀경련 환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조약, 제3상 임상시험이 수행되었다. 이 임상시험에서 이상반응 발현율은 메디톡신 치료군에서 16.13%, 대조군에서 27.59% 였다.

총 12건의 이상반응이 임상시험용의약품과 관련있는 것으로 나타났다. 약물이상반응 발현율은 메디톡신 치료군에서 16.13%, 대조군에서 24.14% 였다. 메디톡신 치료군에서 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은 안검 하수와 눈 이물감이었다. 각 투여군에서 발생한 약물이상반응은 아래와 같다.

<표> 본태성 눈꺼풀경련 치료 이중눈가림, 활성대조, 3상 임상시험에서 보고된 약물이상반응 발현율

신체기관별 약물이상반응	메디톡신 (N=31)	대조군 (N=29)
각종 눈 장애		
안검 하수	2 (6.45%)	3 (10.34%)
눈 이물감	2 (6.45%)	
눈 가려움	1 (3.23%)	
눈 부종		2 (6.90%)
눈 건조		1 (3.45%)
눈 통증		1 (3.45%)

4.3 소아뇌성마비

만 2세 이상 만 10세 이하의 소아뇌성마비 환자 119명을 대상으로 경직에 의한 첨족기형 치료시의 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 활성대조, 제3상 임상시험이 수행되었다. 이 임상시험에서 이상반응은 메디톡신 치료군 9명(15.00%), 대조군 9명(15.25%)에서 보고되었다.

대조군에서 경증의 약물이상반응이 1건 보고되었다.

<표> 소아뇌성마비 첨족기형 치료 이중눈가림, 활성대조, 3상 임상시험에서 보고된 약물이상반응 발현율

신체기관별 약물이상반응	메디톡신 (N=60)	대조군 (N=59)
근골격 및 결합 조직 장애 근육 쇠약		1 (1.69%)

4.4 미간주름

무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 제3상 임상시험에서 20세 이상 65세 이하의 대상자 313명이 미간주름 치료를 위해 메디톡신주 또는 대조약 20U를 투여 받았다. 이상반응 발현율은 메디톡신 치료군에서 26.92%, 대조군에서 22.29% 였다.

약물이상반응 발현율은 메디톡신 치료군 10.90%, 대조군 7.64% 였다. 메디톡신 치료군에서 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은 눈꺼풀 처짐이었다. 각 투여군에서 발생한 약물이상반응은 다음과 같다.

<표> 미간주름 치료 이중눈가림, 활성대조, 3상 임상시험에서 보고된 약물이상반응 발현율

신체기관별 약물이상반응	메디톡신 (N=156)	대조군 (N=157)
--------------	-----------------	----------------

각종 눈 장애		
눈꺼풀 처짐	5 (3.21%)	3 (1.91%)
결막염	1 (0.64%)	
눈 건조	1 (0.64%)	
외안근 장애	1 (0.64%)	4 (2.55%)
눈 통증	1 (0.64%)	
눈꺼풀 장애	1 (0.64%)	1 (0.64%)
눈꺼풀 부종	1 (0.64%)	
시야 흐림	1 (0.64%)	
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 불편감	1 (0.64%)	
주사 부위 가려움	1 (0.64%)	1 (0.64%)
국소 종창	1 (0.64%)	
안면 부종	1 (0.64%)	
피부 및 피하 조직 장애		
안와 주위 부종	1 (0.64%)	1 (0.64%)
소양증		
각종 위장관 장애		
치아 지각 과민		1 (0.64%)
감염 및 기생충 감염		
인두염		1 (0.64%)
근골격 및 결합 조직 장애		
척추 협착		1 (0.64%)
각종 정신 장애		
불면	1 (0.64%)	
신장 및 요로 장애		
요도 분비물	1 (0.64%)	
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	1 (0.64%)	
습성 기침	1 (0.64%)	

4.5 근육강직

이중눈가림, 활성대조, 제3상 임상시험에서 20세 이상의 상지 근육경직 환자 196명이 등록되어 메디톡신 또는 대조약을 최대 360U까지 투여받았다. 이상반응 발현율은 메디톡신 치료군에서 39.80%, 대조군에서 41.84% 였다.

약물이상반응 발현율은 메디톡신 치료군에서 4.08%, 대조군에서 8.16% 였다. 메디톡신 치료군에서 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 주사 부위 혈종이었다. 각 투여군에서 발생한 약물이상반응은 다음과 같다.

<표> 상지 근육경직 치료 이중눈가림, 활성대조, 3상 임상시험에서 보고된 약물이상반응 발현율

신체기관별 약물이상반응	메디톡신 (N=98)	대조군 (N=98)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 혈종	2 (2.04%)	1 (1.02%)
말초 부종	1 (1.02%)	
발열		1 (1.02%)
각종 신경계 장애		
발작		1 (1.02%)
두통		2 (2.04%)
반신 불완전 마비		1 (1.02%)
부분 발작		1 (1.02%)
임상 검사		
알라닌 아미노 전이 효소 증가		1 (1.02%)
간 기능 시험 이상		1 (1.02%)
근골격 및 결합 조직 장애		
건염	1 (1.02%)	

근육 쇠약	1 (1.02 %)
-------	------------

4.6 경부근긴장이상

경부근긴장이상 환자를 대상으로 실시한 2건의 임상시험을 통합 분석하여 안전성을 평가하였다. 메디톡신주를 투여 받은 108명에서 이상반응 발현율은 31.48% 였고, 치료와 관련 있는 것으로 보고된 약물이상반응은 25.00% 였다. 각 투여군에서 발생한 약물이상반응은 다음과 같다.

<표> 2건의 경부근긴장이상 치료 임상시험에서 보고된 약물이상반응 발현율

신체기관별 약물이상반응	메디톡신 (N=108)	활성대조군 (N=76)	위약군 (N=34)	
근골격 및 결합 조직 장애 근육 쇠약 근골격 통증 경부 통증 근육통 개구 장애 척추 내 추간판 돌출 근골격 경직 경부 경직 사경	9 (8.33%) 2 (1.85%) 2 (1.85%) 1 (0.93%) 1 (0.93%) 1 (0.93%) 1 (0.93%) 1 (0.93%)	5 (6.58%) 2 (2.63%) 1 (1.32%) 3 (3.95%) 1 (1.32%) 1 (1.32%) 1 (1.32%)		
각종 위장관 장애 연하 곤란 상복부의 불편감 오심	9 (8.33%) 1 (0.93%) 1 (0.93%)	6 (7.89%)		
전신 장애 및 투여 부위 병태 통증 주사 부위통증 액화 통증	4 (3.70%) 2 (1.85%) 1 (0.93%)	5 (6.58%) 1 (1.32%)		
각종 신경계 장애 두통 머리 떨림 어지러움	3 (2.78%) 2 (1.85%)	4 (5.26%) 2 (2.63%)	1 (2.94%)	
감염 및 기생충 감염 비인두염 대상 포진	2 (1.85%) 1 (0.93%)		1 (2.94%)	
각종 정신 장애 우울증 불면 변화된 기분 불안장애	1 (0.93%) 1 (0.93%) 1 (0.93%)		1 (1.32%)	
각종 눈 장애 시력 저하	1 (0.93%)			
호흡기, 흉곽 및 종격 장애 발성 장애	1 (0.93%)			
피부 및 피하 조직 장애 소양증 피부반응	1 (0.93%)		1 (1.32%)	
귀 및 미로 장애 중이 삼출			1(2.94%)	

4.7 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

① 국내에서 6년 동안 본태성 눈꺼풀경련 환자 641명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 및 시판 후 임상 시험결과 이상사례 발현율은 12.5%(80명/641명, 116건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 7.8%(50명/641명, 57건)이며, 눈꺼풀처짐 3.9%(25명/641명, 25건)이 보고되었다. 그 밖에 1% 미만의 약물이상반응으로는 얼굴부기 6건, 악구이상 4건, 발지 3건, 가려움증, 간각이상, 누꺼풀내

림지체, 눈물분비이상, 안통 각 2건, 각막궤양, 겹보임, 부정맥, 눈주위부기, 눈돌림신경마비, 두통, 마비, 어지러움, 자주색반점 각 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.5%(3명/641명, 5건)으로 척추관협착 2건, 다리통증, 심근경색증, 부정맥 각 1건이 보고되었다.

- 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.7%(11명/641명, 11건)이었고, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물 이상반응은 없었다. 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물이상반응은 얼굴부기 6건, 안구이상 2건, 두통, 감각 이상, 어지러움 각 1건이 보고되었다.

② 국내에서 소아뇌성마비의 첨족기형환자 210명 대상으로 실시한 시판 후 임상시험결과 이상사례 발현율은 21.4%(45명/210명, 84건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.4%(3명/210명, 3건)이며, 주사부위염증 1%(2명/210명, 2건)이 보고되었다. 그 밖에 1% 미만의 약물유해반응으로는 근육통 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 1.4%(3명/210명, 3건)으로 폐렴 2건, 요로감염 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

③-1 <20세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선>

국내에서 4년 동안(2011.9.20. ~ 2015.9.19.) 중등도 이상의 미간주름을 가진 812명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 1.60%(13명/812명, 14건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 0.49%(4명/812명, 5건)로, 두통 0.25%(2명/812명, 2건), 눈통증, 주사부위가려움, 주사부위발진 각 0.12%(1명/812명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.74%(6명/812명, 6건)로, 건선, 대상포진, 감기, 주사부위발진, 정맥염, 소화궤양 각 0.12%(1명/812명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.12%(1명/812명, 1건)로, 주사부위발진 0.12%(1명/812명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

③-2 <20세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선>

이 약에 대한 국내 재심사(중등도 이상의 미간주름) 기간 동안 수집된 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989~2015.12.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

④-1 <근육강직 : 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 국소 근육 경직>

국내에서 4년 동안 뇌졸중과 관련된 상지 국소 근육 경직 환자 607명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 6.26%(38명/607명, 62건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물 이상반응 발현율은 1.81%(11명/607명, 12건)이며, 주사부위 통증 0.82%(5명/607명, 5건), 감기, 주사부위 발진이 각각 0.33%(2명/607명, 2건), 발작, 근육통, 목/어깨통증이 각각 0.16%(1명/607명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.66%(4명/607명, 5건)이며 전신쇠약, 흡인성 폐렴, 객혈, 담관염, 뇌경색이 각각 0.16%(1명/607명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 5.11%(31명/607명, 41건)이었고, 감기 0.99%(6명/607명, 7건), 주사부위통증 0.82%(5명/607명, 5건), 흡인성폐렴 0.49%(3명/607명, 3건), 주사부위 발진, 가려움증이 각각 0.33%(2명/607명, 2건), 무좀, 방광염, 요로감염, 역류성식도염, 치은염, 발작, 이상눈운동, 전신쇠약, 하지통증, 외이도염, 탈모, 객혈, 호흡기질환, 목/어깨통증, 수면방해, 우울증, 출림, 담관염, 저칼륨혈증, 식욕감소, 뇌경색, 상세불명의 찰과상이 각각 0.16%(1명/607명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 1.65%(10명/607명, 11건)이며 주사부위 통증 0.82%(5명/607명, 5건), 감기, 주사부위 발진이 각각 0.33%(2명/607명, 2건), 발작, 목/어깨통증이 각각 0.16%(1명/607명, 1건)이 보고되었다.

- 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.66%(4명/607명, 5건)이며 전신쇠약, 흡인성폐렴, 객혈, 담관염, 뇌경색이 각각 0.16%(1명/607명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

④-2 <근육강직 : 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 국소 근육 경직>

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2017.2)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

5. 일반적 주의

5.1 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 함유하고 있다. 인체 혈액 또는 혈장에서 제조된 의약품을 투여할 때 전염성 물질의 전이로 인한 감염질환은 완전히 배제할 수 없다. 이 사항은 역시 지금까지 알려지지 않은 병원물질에 해당될 수 있다. 이러한 감염물질의 전염의 위험을 감소시키기 위해 제조공정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 공여자나 공여부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화 시키는 과정이 포함되어 있다.

5.2 치료하는 질병 자체에 기인하여 기계조작이나 운전 능력에 대한 이 약의 효과는 예견할 수 없다.

5.3 소아뇌성마비

이 약은 표준 치료제와 관련되어 연구된 국소경련 치료제이지 이러한 치료양식(treatment modalities)을 대신하지 않는다. 이 약은 영구적으로 경축된 관절의 움직임 향상에 효과적일 것 같지는 않다.

5.4 미간주름

안면 신경마비의 기왕력이 있거나 눈꺼풀처짐의 증상이 있는 환자, 주사부위에 피부이상이 있거나 감염이 있는 환자, 안면성형술(face lifting), 반영구보형물(permanent implant) 등의 치료의 기왕력이 있거나 흉터가 있는 경우, 손으로 주름을 꾀을 때 주름이 퍼지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 환자 등은 제 3상 임상시험에서 제외되었으므로, 주의를 요한다. 이 약의 주사 간격은 3 개월보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

5.5 근육강직

이 약은 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 이 약은 고정적 경축에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선시키는데는 효과적이지 않다.

5.6 경부근긴장이상

목의 근육량이 적은 환자나 목빗근 양측에 주사를 해야 하는 환자의 경우, 연하곤란의 위험이 증가한다는 보고가 있다. 목빗근에 대한 투여량을 제한하면 연하곤란의 위험을 감소시킬 수 있다. 깨울림근에 주사하는 경우 상기도감염과 연하곤란의 위험이 증가할 수 있다.

6. 약물상호작용

6.1 다른 보툴리눔독소 제제에서 아미노글리코사이드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 균이완제)과 병용 시 보툴리눔독소 제제의 약효가 증가하였다. 아미노글리코사이드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 병용은 특별한 주의를 요한다. 이 약 투여환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline) 및 린코마이신(lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

6.2 다른 보툴리눔 신경독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

임신부, 수유부에서 이 약을 사용할 때의 안전성은 확립되어 있지 않다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 토끼를 대상으로 실험한 결과, 1 일 치료용량인 0.125 U / kg / 일, 2 U / kg 이상을 bolus 투여 시 유산 및 다른 부작용이 나타났다. 그러나 마우스와 랫트에 4 U / kg을 투여하였을 때 나타난 부작용이나 유산은 없었다. 다른 보툴리눔독소 제제 8 ~ 16 U / kg을 마우스와 랫트에 투여한 결과, 태아의 무게가 감소하였으며 설골의 경화가 일어났으나 투여중지 시 정상 회복하였다. 본 약물이 유즙 중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙 중에 분비되므로 수유부에 투여 시 세심히 관찰해야 한다. 임신 중 또는 수유 중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

양성 본태성 눈꺼풀경련의 경우 18 세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

소아뇌성마비 환자의 강직에 의한 첨족기형의 경우 2세 미만 및 11세 이상의 소아에서 별도의 임상을 수행하지 않았으므로 세심한 주의가 요구된다.

뇌졸중과 관련된 상지경직, 미간주름의 개선, 경부근긴장이상 치료의 경우 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

9. 고령에 대한 투여

양성 본태성 눈꺼풀경련, 뇌졸중과 관련된 상지경직, 경부근긴장이상의 경우 65세 이상의 고령자군과 젊은 환자군의 안전성 차이를 확인할 수 있는 임상적인 자료가 충분치 않다.

미간주름의 개선의 경우 65세를 초과하는 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 초기형성, 동물 독성

동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 행해지지 않았다.

다른 보툴리눔 독소제제에서 동물독성에 관한 연구의 결과는 다음과 같다.

방광주변부에 잘못 주사된 경우를 평가하기 위한 연구에서, 전립선 요도와 상부직장에 총 6.8U/kg투여시(단회 투여) 4마리 중 한마리의 수컷 원숭이에서 방광결석이 관찰되었다. 수컷 또는 암컷 원숭이에게 36U/kg(인체 용량의 약 12배) 까지 단회 또는 4회 반복하여 방광내 직접 주사시 또는 암컷 랫트에 100U/kg(인체 용량의 약 33배)까지 단회 투여시 방광결석은 관찰되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여시의 증후와 증상은 주사직후에 분명하게 나타나지 않는다. 사고로 투여되거나 경구 투여한 경우, 전신적인 쇠약 또는 근육마비의 징후 또는 증상을 수 주 동안 의학적으로 관찰해야 한다. 과량투여나 잘못 투여한 것을 바로 인지한 경우 항독소를 사용할 수 있다. 항독소는 항독소 투여시점에 이미 발현된 근육위약효과를 반전 시키지는 않는다.

구강인두와 식도의 근육이 영향 받았을 경우, 흡인이 일어날 수 있고, 이는 흡인성 폐렴으로 발전할 수 있다. 호흡기 근육들이 마비되거나 약화된 경우, 회복시까지 삽관과 보조 호흡이 필요할 수 있다. 기타 일반 보조요법에 더하여, 기관절개술 그리고/또는 장기간의 인공호흡 등이 필요할 수 있다.

이런 환자들은 부가적인 의학적 평가와 입원을 포함한 즉각적인 적절한 조치를 고려하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 메디톡신주는 (-15 ~ -5°C) 또는 냉장보관(2 ~ 8 °C)해야 한다. 용해시킨 메디톡신주는 24시간 동안 냉장보관(2 ~ 8 °C)할 수 있다. 안전한 폐기를 위하여 미사용의 메디톡신주는 소량의 물에 녹인 후 멸균한다. 사용한 용기(바이알, 주사기 등)도 역시 멸균한다. 잔량의 메디톡신주는 hypochlorite 용액(0.5 %)을 사용하여 불활성화 시킨다.

13. 환자를 위한 정보

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

눈꺼풀경련을 가진 환자는 극도로 장기간 좌업을 함으로써 발생할 수 있다. 좌업환자는 본제 투여 후 서서히 주의 깊게 활동을 다시 시작할 수 있도록 주의시켜야 한다. 메디톡신주는 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육 내에 주입되었을 때, 메디톡신주는 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 신경제거 되었을 때 근육은 쇠약해지고 접합부 외에 아세틸콜린 수용체를 발달시킬 수 있다. 신경이 새로 생기고 신경 자극이 근육에 다시 흐를 수 있어 '탈력감'이 가역적이라는 것을 증명하여 주고 있다. 보툴리눔독소의 마비효과는 안검경련과 관련된 과도한 비정상적인 수축을 감소시키는데 유효하다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 목 근육에 주사하였을 때, 보툴리눔독소는 발작적인 연축성 사경(경부근 긴장 이상)의 객관적, 주관적 증상을 모두 경감시켜서 머리 회전각과 어깨가 올라가는 것을 감소시키며, 비대성근육의 크기와 세기를 감소시키고 통증 또한 감소시킨다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 50 프리즘 diopter 이상의 편차, 제한사시, 대측직근의 약

화증상을 나타내는 Duane's syndrome, 수술시 길항근의 과함몰에 의해 일어나는 2 차성 사시에 대한 보툴리눔독소의 효과는 분명치 않거나 추가로 반복주사가 요구될 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 만성마비성 사시에는 보툴리눔독소는 비효과적이고 단지 수술에 의해서만 결막 길항근의 구축을 감소시킬 수 있다. 보툴리눔독소 A 형에 대한 항체가 존재하면 보툴리눔독소 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다. 임상연구에서 6 주 동안 보툴리눔독소 3 용량(총 92 U)을 처치 받은 안검 경련환자 1 명, 실험적으로 한 달 동안 다(多)용량(총 300 U 이상)을 처치 받은 사경 환자수명에서 항체생산에 의해 효과의 감소가 나타났다. 따라서 메디톡신주는 눈꺼풀경련 치료 시 가능한 한 어떤 경우든 1 달 기간 동안 200 U를 초과해서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보

* 경부근긴장이상에 대한 임상시험 정보

경부근긴장이상 환자를 대상으로 실시한 2건의 임상시험에서 메디톡신주를 투여받은 대상자(108명)의 총 투여량에 대한 중앙값은 167.5Unit이었으며 각 근육별(투여부위) 투여용량은 아래와 같다

근육(투여부위)	대상자 수 (명)	임상시험에서 노출된 용량(Unit)		
		중앙값	평균±표준편차	25~75%
Sternocleidomastoid (목빗근)	94	40	47.63±23.45	30~70
Longissimus (가장장근)	11	30	29.27±20.66	30~40
Splenius cervicis (목널판근)	22	50	53.02±22.59	50~65
Levator scapulae (어깨올림근)	41	30	36.62±23.56	30~40
Scalene (목갈비근)	19	20	25.79±16.85	20~30
Splenius capititis (머리널판근)	102	60	63.63±29.63	60~75
Trapezius (등세모근)	53	25	33.42±22.10	25~50
Semispinalis capititis(머리반 가시근)	41	40	44.39±26.49	40~50