

사용상의주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 A 형 독소이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 엄수하여야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 눈주변의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 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, 목심, 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. 경부근육긴장이상 치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 이상반응이 일어난 사례가 있다.

1.2 과민 반응

다른 보툴리눔독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 두드러기, 연조직의 부기, 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, 근위축성측색경화증, 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 경부근육긴장이상 환자 치료 시 흔히 보고되는 이상반응이다. 이러한 환자 중에서 드물게 삼킴곤란이 위중하여 위영양관을 필요로 한 경우도 있었다. 삼킴곤란이 나타난 후에 연하성폐렴으로 발전하여 사망한 예가 보고되었다.

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 다른 보툴리눔독소 제제에서 사시치료에 적용 시 눈주변에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향받기 쉬운 눈주변의 압력을 낮추기 위해 적절한 기구를 장치하는 것이 권고된다. 또한 주사바늘이 안구에 침투된 사례도 일어난다. 이런 상황을 진단하기 위해 검안경 검사법을 이용해야 한다. 하나 내지 그 이상의 외안근 마비를 유도하여 spatial disorientation, 이중시야, past-pointing을 일으킬 수 있다. 이환된 눈을 덮어주면 이런 증상들을 경감시킬 수 있다.

1.7 눈꺼풀경련

안료근에 보툴리눔독소 제제를 주사후, 특히 제 7신경장애 환자에게 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막이식이 요구되는 무수정체 안구에서 이런 효과로 인해 각막 뚫림이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 위험을 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막 상피 결함이든지 철저한 치료가 필요하다. 처치방법으로는 보호용 점안제, 연고, 치료제 소프트렌즈 또는 안대 내지 다른 수단에 의한 눈가림 등이 있다.

1.8 상호대체 불가능

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

1.9 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사

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

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

호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소 $\geq 15\%$)와 상기도 감염은 위약 대비 빈번하게 보고되었으며, 호흡기장애가 있는 신경인성 배뇨근 과활동성 환자 일부에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소 $\geq 15\%$)가 보고되었다.

1.11 상지경직 치료 성인환자에서 기관지염과 상기도감염

상지경직 치료환자들 중 위약군보다 다른 보툴리눔독소 제제군에서 기관지염이 보다 빈번하게 보고되었다. 폐기능이 감소된 환자에서 상지경직을 치료했을 때, 위약군보다 다른 보툴리눔독소 제제군에서 상기도 감염이 보다 빈번하게 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

2.1 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자

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

2.3 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

2.4 경부근육긴장이상에 사용시 중증의 호흡기능장애 환자

2.5 배뇨근내 주사시 방광기능장애 환자 중 급성 요로감염이 있는 환자와 급성 요폐가 있으며 일상적으로 청결 간헐적도뇨를 행하지 않는 환자

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. 약물이상반응

4.1 일반사항

보툴리눔독소로 치료 후 때때로 삼킴곤란, 폐렴 그리고/또는 심각한 무기력 또는 아나필락시스와 관련이 있는 사망이 드물게 보고되었다. 또한 때로는 치명적인 결과에 이르기에도 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(다형 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일 이내에 이상반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 부기, 주사부 열감, 주사부위 및 인접한 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근육긴장이상 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 미간주름

20세 이상 65세 이하의, 중등도 이상의 미간주름을 가진 168명을 대상으로 다기관에서 이중맹검, 활성대조, 평행연구로 유효성 및 안전성이 평가되었다(이노톡스 치료군 84명, 보톡스 대조군 84명). 이상반응은 시험군에서 22.62%(19/84명, 30건), 대조군에서 17.86%(15/84명, 27건)에서 보고되었다. 이 약 치료군의 2% 이상에서 보고된 이상반응은 다음과 같다 : 피부염(2.38%), 요통(2.38%), 결막염(2.38%). 또한 대조군의 2% 이상에서 보고된 이상반응은 다음과 같다 : 소양증(2.38%), 타박상(2.38%). 다른 보툴리눔 제제의 중등도 이상의 미간주름을 가진 313명을 대상으로 다기관에서 이중맹검, 활성대조, 평행연구로 유효성 및 안전성이 평가되었다(메디톡스 치료군 156명, 보톡스 대조군 157명). 이상반응은 시험군에서 26.92%, 대조군에서 22.29%에서 보고되었다. 가장 빈번히 보고된 치료와 연관된 이상반응은 눈꺼풀 처짐(시험군 5/156명, 3.21%, 대조군 3/157명, 1.91%)이었다. 양쪽 군에서 나타난 8건의 눈꺼풀 처짐은 모두 경증이었으며 일시적이었다. 이 약 치료군의 1% 이상에서 보고된 이상반응을 빈도 순으로 나열하면 다음과 같다 : 비인두염(4.49%), 눈꺼풀처짐(3.21%), 두통(1.92%), 고혈당증(1.28%), 관절 염좌(1.28%), 농뇨(1.28%), 안검질환(1.28%). 대부분의 이상반응의 중증도는 경증-중등증이었으며 일시적이었다.

4.3 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 793명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.79%(38/793명, 총 40건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응 보고는 없었다.

예상하지 못한 이상사례와 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 1.01%(8/793명, 8건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.76%(6/793명, 6건)
때때로 (0.1 ~5% 미만)	감염 및 기생충 감염	비인두염	비인두염
	피부 및 피하조직 장애	눈썹 처짐	눈썹 처짐
	눈 장애	안검염	
	신경계 장애	머리 불편	

5. 일반적 주의

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

5.2 미간주름

보툴리눔 독소제제를 눈둘레근에 주사할 때 나타나는 눈깜빡임의 감소는 특히 제7신경 장애인자에서 각막노출, 지속적 상피 결손, 각막 궤양현상을 초래할 수 있다.

주사 부위에 감염 또는 피부질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 얼굴성형술(face lifting), 반영구보형물(permanent implant) 등의 치료의 병력이 있는 경우, 얼굴신경마비 또는 눈꺼풀경련 병력이 있는 경우, 손으로 주름을 찼을 때 주름이 퍼지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 경우 등에는, 이러한 환자들 제 3상 안전성 유효성 임상에서 제외되었으므로, 주의를 요한다.

이 약의 주사 간격은 3개월 보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

6. 약물상호작용

6.1 다른 보툴리눔독소 제제에서 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육·신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)과 함께 복용 시 보툴리눔독소 제제의 약효가 증가하였다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 함께 복용은 금기이다. 이 약 투여환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 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 수태한 마우스와 랫드에서 기관발생기 동안 근육주사했을때 NOEL(No Observed Effect Level)이 4U/kg이었으며, 고용량(8 또는 16U/kg)은 태아 체중감소와/또는 골화지연이 나타났다. 토끼를 대상으로 한 용량 설정연구에서 0.125U/kg/일(수태 6~18일째) 및 2U/kg/일(수태 6~13일째)을 매일 투여시, 중증의 생식독성, 유산 및 치명적인 기형이 나타났으며, 고용량에서는 태아사망을 일으킨다. 토끼가 이 약물에 매우 예민한 종으로 나타났다. 이 약물 투여후 임신시, 환자에게 토끼에서 관찰된 유산 또는 치명적인 기형을 포함한 위험을 알려야 한다. 보툴리눔독소가 유즙중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙중에 분비되므로 수유부에 투여시 세심히 관찰해야 한다. 임신중 또는 수유중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 미간주름의 개선에 대해서 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형발생성, 동물 독성

동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 행해지지 않았다.

다른 보툴리눔 독소제제에서 동물독성에 관한 연구의 결과는 다음과 같다.

방광주변부에 잘못 주사된 경우를 평가하기 위한 연구에서, 전립샘 요도와 상부 직장예 총 6.8 U / kg투여시(1회 투여) 4마리 중 한 마리의 수컷 원숭이에서 방광결석이 관찰되었다. 수컷 또는 암컷 원숭이에게 36 U / kg(인체용량의 약 12배)까지 1회 또는 4회 반복하여 방광 내 직접 주사 시 또는 암컷 랫드에 100 U / kg(인체용량의 약 33배)까지 1회 투여 시 방광결석은 관찰되지 않았다.

10. 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 근육 위약효과를 반전시키지는 않는다.

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

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 제품은 냉장보관(2 ~ 8 °C)해야 한다. 유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 또는 제품과 직접 접촉한 용품은 의료폐기물로 폐기되어야 한다. 개봉한 제품은 다른 환자에게 사용하지 않으며, 독소의 불활성화가 필요한 경우(예. 유출) 의료폐기물로 폐기전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

12. 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.

이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육 내에 주입되었을 때, 이 약은 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 되돌릴 수 있는 것임을 증명하여 주고 있다.