# 사용상의주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로, 사용상의 주의사항을 충분히 이해하고, 용법·용량을 엄격히 따라야 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 안된다.

1) 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기상실, 겹보임, 흐린 시야와 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다.

2) 과민반응

다른 보툴리눔 독소제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부기, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제로써 리도카인을 사용한 경우로 원인물질이 신뢰성 있게 규명되지는 않았다. 이 약 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

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

4) 다른 보툴리눔 독소제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.

5) 상호대체 불가능

보툴리눔 독소제제마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(Unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자

2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자 (중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등)

3) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

4) 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강될 우려가 있다.

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 증강될 우려가 있다.

4. 이상사례

1) 일반사항

다른 보툴리눔 독소제제로 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 이상사례가 드물게 보고되었다. 이러한 이상사례와 보툴리눔 독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

다른 보툴리눔 독소제제에서 다음과 같이 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 연관성은 불명(Unknown) 이었다 : 피부발진 (여러모양의 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

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

2) 미간 주름

이 약은 만 19세 이상 65세 이하의 중등증 이상의 미간주름을 가진 276명을 대상으로 다기관에서 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조로 안전성이 평가되었다. (이 약 시험군: 139명, 대조군: 137명).

인과관계에 상관없이 발현된 이상사례는 시험군에서 21.58%(30/139명, 37건), 대조군에서 19.71%(27/137명, 34건) 발현하였다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 8.63%(12/139명, 12건), 대조군에서 5.84%(8/137명, 8건) 발현되었다.

대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며, 중증은 시험군에서 1건 보고되었으나, 약물이상반응은 아니였다.

중대한 이상사례(SAE)는 시험군에서 0.72%(1/139명, 1건)였으나 중대한 약물이상반응은 아니었다. 대조군에서 발현된 중대한 이상사례는 없었다.

이 약의 이상사례 및 약물이상반응의 발현빈도는 다음 표와 같으며, 발현빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 흔하게 (1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만)

<표> 미간주름 개선 제3상 임상시험에서 이 약 투여군(139명)에서 보고된 이상사례 및 약물이상반응

| 발현빈도 | 기관계 대분류 | 이상사례<br>(30/139명, 37건) | 약물이상반응<br>(12/139명, 12건) |
|---|---|---|---|
| 흔하게<br>(1% 이상<br>10% 미만) | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 메피스토 징후<br>[2.88%(4/139명, 4건)] | 메피스토 징후<br>[2.88%(4/139명, 4건)] |
| | 각종 신경계 장애 | 두통<br>[4.32%(6/139명, 6건)] | 두통<br>[2.88%(4/139명, 4건)] |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 예방접종 부위 통증<br>[5.76%(8/139명, 9건)], 발열<br>[1.44%(2/139명, 2건)] | - |
| | 근골격 및 결합 조직 장애 | 근육통<br>[2.16%(3/139명, 3건)] | - |
| 흔하지 않게<br>(0.1% 이상<br>1% 미만) | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 피부 열상<br>[0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 주사 부위 지각 이상<br>[0.72%(1/139명, 1건)], 주사 부위 통증<br>[0.72%(1/139명, 1건)],<br>주사 부위 소양증<br>[0.72%(1/139명, 1건)] | 주사 부위 지각 이상<br>[0.72%(1/139명, 1건)],<br>주사 부위 통증<br>[0.72%(1/139명, 1건)],<br>주사 부위 소양증<br>[0.72%(1/139명, 1건)] |
| | 각종 눈 장애 | 눈 건조<br>[0.72%(1/139명, 1건)] | 눈 건조<br>[0.72%(1/139명, 1건)] |
| | 각종 신경계 장애 | 실신<br>[0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | | 혈액 크레아티닌 증가 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 임상검사 | [0.72%(1/139명, 1건)], 혈액 요소 증가 [0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | 근골격 및 결합 조직 장애 | 등허리 통증 [0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | 두드러기 [0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | 대사 및 영양장애 | 고지혈증 [0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | 생식계 및 유방 장애 | 자궁 경부 이형성 [0.72%(1/139명, 1건)] | - |
| | 각종 혈관 장애 | 고혈압 [0.72%(1/139명, 1건)] | - |

†MedDRA(v24.0)

5. 일반적 주의

1) 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람 알부민을 함유하고 있다. 사람 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 제조공정중에서 적절한 측정법을 사용하여 기증자나 기증부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어 있다.

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

3) 미간 주름

주사 부위에 감염 또는 피부질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 영구 연부조직 증강술(Permanent soft tissue augmentation), 안면거상술(Face lifting), 보형물(Implant), 지방 이식 등의 치료의 병력이 있는 경우, 안면신경마비 또는 안검하수 기왕력이 있는 경우, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 경우 등에는, 이러한 환자들이 제3상 임상시험에서 제외되었으므로, 주의를 요한다.

이 약의 주사 간격은 3개월보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효용량을 사용하여야 한다.

6. 약물상호작용

1) 일반적으로 보툴리눔 독소제제에서 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물 (투보쿠라린계 근이완제)과 병용시 보툴리눔 독소제제의 약효가 증가될 수 있다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(Spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다.

이 약 투여환자에 폴리믹신(Polymyxin), 테트라사이클린(Tetracycline), 린코마이신(Lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

2) 다른 보툴리눔 신경독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

3) 보툴리눔 독소제제 투여 후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 없다.

이 약에 대한 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 수행한 배·태자 발생독성시험에서 랫드는 1, 3, 9 U/kg/일의 용량으로 13일(임신 6~18일)동안 매일 근육투여시 3 U/kg/일 투여군 모체에서 임신기간 사료섭취량의 유의한 감소, 체중감소 또는 체중증가억제, 증체량 및 보정체중의 감소가 관찰되었고, 9 U/kg/일 투여군 태자에서 태자체중감소, 왜소태자의 발생률 증가, 골격 기형 발생률의 증가와 뒷발 1 및 2 지골의 골화점 수의 유의한 감소, 태자의 내부장기검사 결과 기형소견이 관찰되었다. 토끼는 0.1, 0.2,0.4 U/kg/일의 용량으로 13일(임신 6~18일)동안 매일 근육투여시 0.4 U/kg/일 투여군 모체에서 근긴장 저하, 임신기간 증체량의 유의한 감소가 관찰되었다.

이 약물 투여 후 임신 시, 환자에게 랫드와 토끼에서 관찰된 독성을 알려야 한다.

임신 또는 수유 중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 미간주름의 개선에 대해서 만 18세 이하의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 미간주름 개선 임상에서 만 66세 이상의 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성

동물 및 임상에서 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

11. 적용상의 주의

이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 이 약에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여되어야 한다. 용해된 이 약은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특이할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 보존제 가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명의 환자에게만 사용하도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 냉장보관 (2～8℃)해야 한다. 용해시킨 이 약은 24시간 동안 냉장보관 (2～8℃)할 수 있다.

유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 또는 제품과 직접 접촉한 용품은 의료폐기물로 폐기되어야 한다. 독소의 불활성화가 필요한 경우(예. 유출) 의료폐기물로 폐기 전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

13. 환자를 위한 정보

이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려는 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키거나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상사례는 투여 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 탈신경되었을 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.

보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보툴리눔 독소제제의 효과를 감소시킬 수 있다.