전문의약품

# 보톡스® 주 50단위

## ( 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 )

**【원료약품 및 그 분량】** – 1바이알 중 –

주 성 분 : 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(Hall균주) (별규) ———— 50 units(U)
안정화제 : 사람혈청알부민(EP) ———— 0.25mg
등장화제 : 염화나트륨(USP) ———— 0.45mg

**【성　　상】** 유백색 내지 미황색을 띤 분말주사제

**【효능 · 효과】**

1. 12세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련이나 제 7신경 장해를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀경련의 치료
2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족 기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료
3. 경부근긴장이상(cervical dystonia)의 징후와 증상의 치료
4. 18세 이상 성인에 있어서, 국소치료에 저항성을 보이고 일상생활의 활동을 방해하는, 지속적인 중증도 원발성 겨드랑이 다한증의 치료
5. 근육경직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직
6. 18세 이상 75세 이하 성인에 있어서 다음 상부안면주름의 일시적 개선 :
   눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름
   눈둘레근(orbicularis oculi) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)
   중등도 내지 중증의 눈가주름과 미간주름의 동시 치료

**【용법 · 용량】**

### 1) 사　시

보톡스가 표적근육내로 전달되도록 주사바늘의 끝으로부터 기록된 전기적 활성을 이용해 외안근에 주사한다. 외과적 노출 혹은 근전도의 측정없이 주사가 행해지면 안된다. 의사는 근전도 기법을 잘 알아야 한다. 적당히 희석된 독소(희석표 참조)를 적용량 보다 약간 많이 1.0㎖ 무균 투베르쿨린 주사기에 채운다. 주사기내 공기방울을 제거하고 근전도 주사바늘, 되도록이면 1½″, 27게이지 주사바늘에 부착시킨다. 주사바늘의 개방성과 주사기–바늘간의 누출을 확인하기 위해 적용량을 초과하는 과량을 적절한 폐기통에 버린다. 본제를 희석내지 이동시키는 경우에 바이알에 넣어지는 주사바늘과 주사기는 무균인 새 것을 사용해야 한다.

본제 적용 수분 전에 국소마취제 혹은 안(眼)충혈제거제를 투여하는 것이 권장된다.

Note : 사시처치시 매 근육 당 0.05~0.15㎖이 주사되어야 한다

**사시용법** : 희석된 본제(희석표 참조)의 표시된 초회투여량은 전형적으로 주사부위 근육의 마비를 일으킨다. 이 증상은 주사 1~2일후 시작되어 그 후 1주일간 강도가 커진다. 마비는 2~6주간 지속된 후 비슷한 기간에 걸쳐 점차로 소실된다. 6개월에 걸쳐 지속되는 과교정은 드물었다. 환자의 ½이 초회량에 의한 마비반응의 부적절 혹은 큰 편차 혹은 restriction과 같은 기계적 인자 혹은 동공배치를 안정화하기 위한 양안동시 움직임의 결여 때문에 차후 주사를 요구할 것이다.

Ⅰ. Unit(이후 약자로 U)로 표시되는 초회 투여량
   작은편차 치료를 위해서는 아래 표시된 저용량을 사용하시오. 단지 큰 편차일 경우만 고용량을 사용하시오.
   A. 수직근 및 20 프리즘 diopter 보다 적은 수평 사시 : 해당 근육에 1.25 ~2.5U 투여
   B. 20~50 프리즘 diopter 사이의 수평 사시 : 해당 근육에 2.5~5.0U 투여
   C. 한달 이상 지속적으로 제6신경 마비 : 내직근으로 1.25~2.5U투여
Ⅱ. 잔류 혹은 재발 사시에 적용되는 차후 투여량
   A. 환자들에서 투여량의 효과를 추정하기 위해 각 주사 7–14일후 재검사가 요구된다.
   B. 표적근육에 적절한 마비가 일어난 후 재주사가 요구될 경우 초회 투여량에 필적하는 양을 적용해야 한다.
   C. 표적근육에 불완전한 마비가 일어난 후 재주사가 요구될 경우 초회 투여량의 2배를 적용할 수 있다.
   D. 이전 투여량의 효과는 주사된 혹은 그곳에 인접한 근육의 실질적인 기능을 보아 이전 투여량의 효과가 사라지기 전에 재주사를 하여서는 안된다.
   E. 어느 근육에나 1회 권장 최대량은 25U

### 2) 눈꺼풀경련

눈꺼풀경련에 희석된 본제(희석표 참조) 적용시 근전도 지시없이 무균의 27–30게이지 주사바늘을 사용한다. 윗눈꺼풀 내측과 외측의 검판전(前) 눈둘레근과 아래눈꺼풀 외측의 검판전(前) 눈둘레근에 초회 투여 권장량은 1.25~2.5U(각 부위에 0.05㎖~0.1㎖)이다. 일반적으로 주사의 초회 효과는 3일내에 나타나고 최고 효과는 1–2주 사이에 일어난다. 각 처치효과는 대략 3개월간 지속되며, 이런 과정은 무한히 반복될 수 있다. 초회 처치로 효과가 불충분–일반적 정의로 2개월 이상 효과가 지속되지 않는 것–하다고 고려되면, 반복 처치기간 동안 투여량을 2배까지 증가시킬 수 있다. 그러나 각 부위당 5.0U 이상 주사함으로 얻어지는 이점은 거의 없는 것으로 보인다. 눈꺼풀경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 빈번히 주사시 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다. 30여일간 투여시 축적량은 200U를 초과해서는 안된다.

### 3) 소아뇌성마비

희석된 본제(희석표 참조) 적용시 무균의 23~26게이지 주사바늘을 사용한다. 경직된 장딴지근의 내 · 외측 heads 두 부분에 각각 투여한다. 편마비의 경우에는 경직된 사지에 총량 4U/kg(체중)의 투여가 권장된다. 양측마비의 경우에는 경직된 양쪽 사지에 총량 6U/kg(체중)을 각각 나누어 투여하는 것이 바람직하다. 임상적인 개선효과는 일반적으로 투여 후 2주 이내에 나타난다. 다음번의 투여는 전투여치의 임상효과가 소실이 된 후 투여해야 하며, 단 이때의 기간은 전투여한 시점에서 최소한 3개월 이후이어야 한다.

### 4) 경부근긴장이상

희석된 본제(희석표 참조)를 가지고 적절한 크기의 주사바늘을 사용하여 투여한다(보통 25, 27 또는 30 게이지). 각각의 type에 대해서 다음 표에 나타난 용량과 주사부위가 추천된다.

| 경부근긴장이상의 분류 | 근 육 군 | 총용량 : 주사부위수 |
|---|---|---|
| Type Ⅰ<br>어깨가 올라간 방향으로<br>머리가 돌아간 경우 | 목빗근<br>어깨올림근<br>목갈비근<br>머리널판근<br>등세모근 | 50–100U : 최소한 2부위<br>50U : 1–2부위<br>25–50U : 1–2부위<br>25–75U : 1–3부위<br>25–100U : 1–8부위 |
| TypeⅡ<br>머리만 돌아간 경우 | 목빗근 | 25–100U : 25U이상 투여시 최소한 2부위 |
| TypeⅢ<br>어깨가 올라간 방향으로<br>머리가 기울어진 경우 | 목빗근<br>어깨올림근<br>목갈비근<br>등세모근 | 뒤쪽 경계부위에 25–100U : 25U 이상 투여시 최소한 2부위<br>25–100U : 최소한 2부위<br>25– 75U : 최소한 2부위<br>25–100U : 1–8부위 |
| TypeⅣ<br>양후측 경부근육의 경련 | 머리널판근과<br>경부근육 | 50–200U : 2–8부위, 양측에 투여 |

각각의 근육을 구별하는 것에 어려움이 있는 경우에는 근전도검사를 실시하면서 주사투여를 해야만 한다. 한 부위의 투여량이 50U를 넘어서는 안 된다. 목빗근에 투여시에는 100U를 넘어서는 안 된다. 삼킴곤란 발생을 최소화하기 위하여 목빗근에 투여시에는 양측에 투여해서는 안 된다. 치료의 첫 단계에서는 총 투여량이 200U를 넘어서는 안 되고 그 후 투여량은 초기투여에 대한 반응도에 따라 적절하게 조절한다. 한 번의 투여시에 300U를 초과해서는 안 된다. 각각의 주사부위에 0.25ml가 넘게 투여되지 않도록 보톡스를 희석하여 사용하도록 한다. 희석액의 농도는 5U/0.1ml와 10U/0.1ml가 되게 하여 적당한 주사량을 고려하도록 한다.

임상적인 개선효과는 일반적으로 투여 후 2주 이내에 나타난다. 최대의 임상적인 효과는 일반적으로 투여 후 6주 정도에 나타난다. 다음번의 투여는 전투여치의 임상효과가 소실이 된 후 투여해야 한다. 투여간격은 10주 이상을 유지하도록 권장하고 있다. 일반적으로 효과의 지속기간은 12주 정도이지만 임상자료에서 보고된 효과의 지속기간은 상당한 편차(2~33주)를 나타내고 있는데 이는 환자 개개인의 증상과 반응도의 차이에서 기인한다. 그러므로 정확한 투여 용량은 각각의 환자 상태에 맞추어서 결정해야만 한다.

### 5) 원발성 겨드랑이 다한증

보톡스를 0.9% 무보존제 무균식염수에 희석한다(50U/2mL). 30 게이지 주사바늘을 사용하여 50U(2.0mL)을 각 겨드랑이의 다한 부위의 여러 곳에 약 1~2cm 간격으로 고르게 나누어 피내 주사한다. 겨드랑이 다한부위는 Minor's iodine–starch 시험과 같은 표준염색기술을 사용하여 결정할 수 있다. 각 용량은 약 2mm 깊이로 피부표면에 45도 각도로 주사바늘 끝 경사면이 위를 향하도록 하여, 누출을 최소화하고 주사물이 피내에 남아있도록 한다. 겨드랑이당 50U 이외의 용량의 사용은 연구되지 않았으므로 추천될 수 없다.

임상적 개선은 일반적으로 주사 후 1주 이내에 나타난다. 겨드랑이 당 50U의 첫 주사를 맞은 환자의 반응 지속기간은 평균 7. 5 개월이었다. 보톡스의 반복 투여는 이전 주사의 임상적 효과가 감소하고, 담당의사가 재치료가 필요하다고 판단될 때 가능하다. 16주 이전에 재주사를 해서는 안된다.

### 6) 상지경직

정확한 용량 및 주사 부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 경직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다. 근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 4~6주 사이에 최대로 관찰되었다.

표. 상지경직의 근육별 용량

| Muscle | Total dosage : Number of sites |
|---|---|
| 위팔두갈래근(Biceps brachii) | 100–200U : up to 4 sites |
| 깊은손가락굽힘근(Flexor digitorum profundus) | 15–50U : 1–2 sites |
| 얕은손가락굽힘근(Flexor digitorum sublimis) | 15–50U : 1–2 sites |
| 요골쪽 손목굽힘근(Flexor carpi radialis) | 15–60U : 1–2 sites |
| 척골쪽 손목굽힘근(Flexor carpi ulnaris) | 10–50U : 1–2 sites |

임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사되었다. 임상시험에서는 환자는 12~16주의 간격을 두고 재투약을 받았다. 재 주사시의 근육 경직의 정도에 따라 용량 및 투여근육의 변경이 있을 수 있다. 멸균된 25–30 게이지의 주사침이 표면근육에 사용되고, 적절한 길이(22 게이지)의 주사침이 깊은 근육조직에 사용 된다. 근전도 검사의 유도와 신경 자극 기술이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

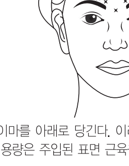
### 7) 미간 주름

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 50U/1.25 mL (4U/0.1 mL)가 되도록 희석한다. 30–33 게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20U/0.5mL을 주사한다.(옆 그림 참고)

눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할 때는 안와 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

본제 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근(Corrugator muscle)과 눈둘레근(Orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근육(depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.



미간주름에 대한 본제의 치료효과는 약 3–4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 본제의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다. 일반적으로 본제 첫 투여는 1, 2일 후에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)을 유도하고, 첫 주 동안 그 강도가 증가한다.

### 8) 외안각 주름 (눈가주름)

외안각 주름은 눈을 깜박이거나 눈을 감을 때 사용되는 눈주변의 눈둘레근 활동에 의해 주로 생긴다. 눈둘레근의 강한 수축은 외안각에서 시작되는 외측의 부채꼴모양 접힘(눈가 주름)을 만든다. 이러한 부채꼴모양의 주름의 분포는 환자별로 다르다. 주사바늘 끝 경사면이 위를 향하도록 하여 눈의 바깥쪽 방향에서 주사한다. 30–33게이지 주사바늘을 사용하여 희석된 보톡스 4U/0.1mL를 눈둘레근 바깥쪽에서 한측당 3곳(총 6곳에 주사)에 주사하여 총 24U/0.6mL (한측당 12U)를 주사한다.

첫 주사 지점(A)은 외안각에서 관자놀이쪽으로 1.5–2.0cm 떨어진 관자놀이쪽 안와가장자리이다. 만약 주름이 외안각에서 위와 아래쪽에 있다면, 아래 그림 1에 따라 주사한다. 주름이 외안각 아래쪽에 있다면, 아래 그림2에 따라 주사한다.

미간주름과 동시 치료시, 눈가주름에 24U, 미간주름에 20U을 투여 (미간주름 용법용량항 및 그림 참고)하여 총 44U을 투여한다. 3개월보다 잦은 빈도의 본제의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

그림 1

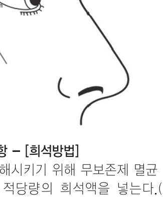
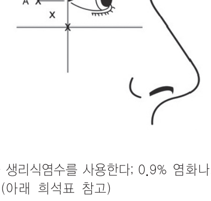


그림 2



### 9) 공통사항 – [희석방법]

본제를 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다; 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다.(아래 희석표 참고)

보톡스에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 이내에 투여되어야 한다.

〈 희 석 표 〉

| 첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨주사) | 용해상태의 농도 (U / 0.1㎖) |
|---|---|
| 0.5㎖ | 10.0 U |
| 1.0㎖ | 5.0 U |
| 1.25 ㎖ | 4.0 U |
| 2.0㎖ | 2.5 U |
| 4.0㎖ | 1.25U |

이 기간동안 용해된 본제는 냉장고(2~8℃)에 저장해야 한다. 용해시킨 본제는 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 제제와 희석액에 보존제를 함유하지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

Note : 이 희석액은 0.1㎖ 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사용량을 증감함에 의해 가능하다; 0.05㎖ (투여량에서 50% 감소) ~ 0.15㎖ (투여량에서 50% 증가)

### 10) 안전한 사용을 위한 안내

적응증별로 추천 용법용량에 따라 투여한다. 초회 투여시, 최소 추천용량을 사용하여야 한다. 성인환자에서 하나 이상의 적응증에 치료시에 최대 축적 용량은 일반적으로 3개월내에는 360U를 넘지 않아야 한다. 보톡스의 안전하고 효과적인 사용은 적절한 제품 보관과 정확한 용량의 선택 그리고 적절한 희석과 주사 기법에 달려있다. 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 안와의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화에 대해 이해하고 있어야 한다. 사시와 상지 경직 치료시 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 하고, 이는 경부근긴장이상의 치료시에도 도움이 된다. 보톡스를 주사할 부위에 염증, 눈꺼풀처짐이 있거나 대상 근육에 과도한 약화 또는 위축이 있을 때 주의하여야 한다.

**【사용상의 주의사항】**

### 1. 경고

보톡스의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법 · 용량을 엄수하여야 한다. 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.

가. 독소 효과의 원거리 확산
   보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 목쉼, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 복시, 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. 경부근긴장이상 치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 증상이 일어난 사례가 있다.
나. 과민반응
   심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부종, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제로써 리도카인을 사용한 경우로 원인물질이 신뢰성 있게 규명되지는 않았다. 보톡스 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.
다. 신경근질환이 있는 경우
   말초운동신경질환(예, 근위축성측삭경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근무력증, Lambert–Eaton 증후군)의 환자에서 보톡스의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔 독소를 투여시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.
라. 삼킴곤란과 호흡곤란
   보톡스 및 기타 보툴리눔 독소 제제는 삼킴곤란이나 호흡곤란을 초래할 수 있다. 기존에 삼킴곤란이나 호흡곤란을 겪고 있던 환자들은 이러한 합병증에 민감할 수 있다. 대부분의 경우는 호흡이나 삼킴을 조절하는 호흡에 관련된 근육 또는 입인두 근육과 관련된 주사부위 근육의 약화로 인해 일어난다. 보툴리눔 독소로 치료 후 중증의 삼킴곤란 합병증으로 인한 사망사례가 보고되었다. 삼킴곤란은 수개월간 지속될 수 있고 영양과 수분 공급을 위해 위영양관을 필요로 할 수 있다. 중증의 삼킴곤란은 흡인을 초래할 수 있고, 삼킴 또는 호흡 기능이 저하된 환자에게 치료시 특별히 더 위험할 수 있다. 보툴리눔 독소 치료는 환기를 보조하는 근육인 목근육을 약화시킬수 있다. 이로 인해 호흡기 장애가 있는 환자들에서 호흡량이 치명적으로 감소할 수 있다. 호흡부전을 포함한 중증의 호흡곤란이 시판 후 사례로 보고되었다. 보툴리눔 독소로 치료받는 환자들은 삼킴, 발성, 호흡장애 등의 문제가 없는지 즉각적인 주의가 필요하다. 이러한 반응들은 보툴리눔 독소 치료 후 수일 또는 수주 내에 나타났다.
마. 보톡스의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다. 보톡스와의 정확한 인과관계는 밝혀지지 않았다.
바. 사시치료에 보톡스 적용 시 안와에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향받기 쉬운 안와의 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.
사. 눈꺼풀경련
   특히 제 7신경장애 환자에게 눈둘레근에 보톡스를 주사 시, 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 무수정체안구에서 이런 효과로 인해 각막천공이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 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.
아. 상호대체 불가능
   보툴리눔 독소 제제 마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.
자. 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사
   해부학적으로 취약한 구조내 또는 주변에 주사시 주의하여야 한다. 보톡스를 침샘, 입–혀–인두 주변, 식도, 위에 주사시 치명적인 결과를 포함한 중대한 이상사례가 보고되었다. 몇몇 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 유의한 쇠약을 가지고 있었다.(이 주사부위들을 포함한 적응증들의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.) 흉곽부위에 보톡스를 주사시 주사과정과 연관된 기흉이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사시 주의가 요구된다.
차. 호흡기장애 성인 환자의 상지경직
   호흡기장애가 있는 상지경직 환자 일부에서 보톡스 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소≥15%)가 보고되었다. 상기도 감염은 위약대비 빈번하게 보고되었다. (아래 카항 참고)
카. 상지경직 치료 성인환자에서 기관지염과 상기도감염
   상지경직 치료환자들 중 위약군보다 보톡스군에서 기관지염이 보다 빈번하게 보고되었다. 폐기능이 감소된 환자에서 상지경직을 치료했을 때, 위약군보다 보톡스군에서 상기도감염이 보다 빈번하게 보고되었다.
타. 중증의 뇌성마비 소아 환자에 보툴리눔 독소 치료 후 때때로 흡인성 폐렴과 관련된 사망이 보고되었다. 유의할만한 신경인성 쇠약, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴 또는 폐질환의 최근병력이 있는 소아환자에게 치료시 주의를 기울여야 한다.
파. 허가외 사용에서의 중대한 약물이상반응
   치명적인 결과와 관련된 몇 가지의 약물이상반응과 과도한 무력감, 연하장애, 흡인성 폐렴을 포함한 중대한 약물이상반응은 허가외 사용에서의 보톡스 투여에서 보고되었다. 이러한 경우에, 약물이상반응들은 독소효과의 원거리 확산과 반드시 관련되어 있지 않았지만 주사부위 및/또는 인접구조에서의 보톡스 투여에 기인하였을 수도 있다. 여러 사례에서, 환자들은 기존에 연하장애 또는 심각한 장애를 가지고 있었다. 보톡스의 허가외 사용과 관련한 약물이상반응의 증가된 위험과 관련된 요소를 확인하기에는 정보가 불충분하였다. 허가외 사용에서의 보톡스의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

### 2. 다음환자에는 투여하지 말 것

가. 본제의 성분에 과민증을 가진 환자
나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근무력증, Lambert–Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등) – 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.
다. 경부근긴장이상에 사용시 중증의 호흡기능장애 환자
라. 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
마. 주사예정부위에 감염이 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

가. 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 – 근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.
나. 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

가. 일반사항

보툴리눔 독소로 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.

보톡스가 판매된 후 다음과 같은 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다 : 피부발진(다형홍반, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응. 일반적으로 주사 후 일주일이내에 약물이상반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 국소 감염, 염증, 감각이상, 감각저하, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 종창, 홍반, 출혈, 주사부 열감, 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 보툴리눔 독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근긴장이상 환자에게 보톡스를 투여한 후, 투여부위에서 떨어진 근육에서 근육쇠약 또는 전기생리학적 이상과 관련이 없는 전기생리학적지터(jitter, 파형의 순간적인 흐트러짐)의 증가를 나타낼 가능성이 있다.

나. 사시

주사부위에 인접한 외안근이 영향을 받아, 특히 고용량 투여시, 눈꺼풀처짐증 또는 수직편차를 일으킬 수 있다. 수평사시 치료를 위해 성인 2,058명에 3,650회 주사 시 유해반응 발생율은 다음과 같다.

| | |
|---|---|
| 눈꺼풀처짐증 15.7% | 수직편차 16.9% |

하나 내지 그 이상의 외안근 마비를 유도하여 공간 방향감각상실(spatial disorientation), 이중시야, 목표한 곳을 지나쳐 보임(past–pointing)을 일으킬 수 있다. 이환된 눈을 덮어주면 이런 증상들을 경감시킬 수 있다. 눈꺼풀처짐증 발생비율은 하직근 주사시 0.9%이고, 상직근주사시 37.7%이었다. 환자 3,104명의 수평(horizontal)근에 5,587회 일련의 주사 후, 6개월간 지속적으로 나타난 유해반응 발생률은 다음과 같다.

| | |
|---|---|
| 눈꺼풀처짐증 0.3% | 2프리즘 디옵터이상의 수직편차 2.1% |

이 환자들에게서 주사과정 그 자체에 의해 9례의 공막천공이 일어났다. 1례에서 초자체 출혈이 일어났으나 그 후 개선되었다. 망막박리나 시력상실의 사례는 없었다. 안구후부출혈이 16사례에서 일어났다. 5분후 망막순환을 회복시키기 위해 안와의 감압이 행해졌다. 눈꺼풀후부 출혈로 인한 시력상실은 없었다. 모양체 신경절 손상과 양립하는 동공변화가 5안에서 일어났다. (Adies pupil) 내사시 치료를 위해 내직근에 보톡스를 투여한 후 전안부 허혈이 발생한 사례가 있다.

다. 눈꺼풀경련

눈꺼풀경련환자를 대상으로 한 연구에서 보톡스를 한 눈에 평균 33U(3~5부위에 주사)씩 투여시 가장 흔한 유해반응은 눈꺼풀처짐증(20.8%), 표층점상각막염(6.3%), 안구건조증(6.3%)이었다. 이러한 유해반응은 중증으로 평가된 눈꺼풀처짐증 한 예를 제외하고 경증 내지는 중등도이었다.

이전의 연구에서 보고된 다른 유해반응은 다음과 같이 발생하였다(발생빈도 순서) : 자극감, 갈라짐(tearing), 토안, 눈부심, 눈꺼풀외반, 각막염, 복시, 눈꺼풀내반, 광범위한 피부발진, 국소주사 후 수일동안 지속되는 눈꺼풀피부의 국소 종창

제7신경 장애환자 2례(1례는 무수정체안구)에서 보톡스를 눈둘레근에 주사시 눈깜박임의 감소로 심각한 각막노출, 지속적 상피결함, 각막궤양이 발생하였다. 무수정체안구 환자에서는 각막천공이 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 눈꺼풀경련환자에게 보툴리눔 독소를 투여 1일 후 급성폐쇄각녹내장이 발생한 사례가 1례 보고되었으며, 레이저홍체절개술과 섬유주절제술 후 4개월 만에 회복되었다. 또한 눈꺼풀경련 치료 후 근무력증의 악화, 국소성 안면신경마비, 실신이 보고되었다. 때때로 무시(霧視), 결막염이 나타날 경우에는 적절한 조치를 취한다.

국내 6년간 사용성적조사결과 총 660례 중 41례(6.2%)에서 유해반응이 발생하였고 주된 유해반응은 눈꺼풀처짐증이 17례(2.6%), 국소적 종창이 5례(0.8%), 유루이상 3례(0.5%), 안구자극감 3례(0.5%), 토안 3례(0.5%), 근육쇠약 3례(0.5%), 안구건조 3례(0.5%)이었고, 미지의 유해반응으로는 주사부위당김 2례(0.3%), 근긴장항진 2례(0.3%), 결막충혈 2례(0.3%), 안통 1례(0.2%)가 발생하였다.

라. 경부근긴장이상

경부근긴장이상 환자를 대상으로 하여 보톡스를 주사하고 안전성을 평가한 이중맹검, 약물공개 임상시험에서 가장 빈번하게 보고되는 유해반응은 삼킴곤란(19%), 상기도감염(12%), 목의 통증 (11%), 및 두통(11%) 이었다. 다른 한 시험에서 환자 2~10%에서 보고 된 유해반응은 빈도순으로 다음과 같았다.: 기침증가, 유행성감기증상, 요통, 비염, 현기증, 과다근육긴장증, 주사부위 통증, 무력증, 구강건조, 언어장애, 발열, 구역 및 졸음, 경직, 저림, 복시, 눈꺼풀처짐, 및 호흡곤란이 보고되었다. 경부근긴장이상 환자에게 보톡스 주사를 사용하여 나타나는 가장 흔한 중대한 유해반응은 삼킴곤란으로서 이 중 약 20%는 호흡곤란이 동반된다. 삼킴곤란은 대부분 경증 내지 중등도로 보고된다. 그러나, 더 위중한 증후와 증상을 나타낼 수도 있다.

또한, 한 여성 환자에게 경부근긴장이상을 치료하기 위하여 보톡스 120U를 주사하고 이틀 후 상완신경총병증이 발전한 경우가 있으며, 발성장애가 발생한 경우가 보고 된 바 있다. 연축성 사경에 있어서 가장 흔한 유해반응은 다음과 같다. : 삼킴곤란, 주사부위의 통증 및 쓰림, 국소적 탈력감과 증후성 전신탈력감 · 권태감. 그러나 권태감은 위약을 투여받은 환자에서도 보고되어졌다. 삼킴곤란과 증후성 전신탄력감 및 국소적 탈력감은 주사한 근육주위로 독소가 퍼짐에 따른 보톡스의 약리의 확장에 기인하고 있다. 이들 투여량과 관련된 유해반응들은 여성에게서 더 흔하다. 그러므로 근육의 크기가 작아질수록 용량을 적절하게 맞추어야 한다. 다른 유해반응으로는 오심, 졸음, 두통, 무감각, 경직, 타박상이 있다.

국내의 재심사 조사결과 총 68례 중 3례(4.4%)에서 유해반응이 발생하였는데 미지의 유해반응인 근육통이 2례(2.9%)였으며 근육경직이 1례(1.5%) 발생하였다.

마. 소아뇌성마비

소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형의 치료에 대해 보톡스의 안전성이 평가되어졌다. 다른 근육주사 과정에서 예상되어졌듯이 이들 환자들에게 주사투여 시 국소적인 통증이 나타났다. 위 모든 치료와 관련된 유해반응들은 정도에 있어서 경증 중등도(mild–to–moderate)이었다.

치료와 관련되어서 가장 흔히 보고되는 유해반응들은 넘어짐, 다리통증, 국소근육약화, 그리고 무력감 등을 포함하고 있다.

연구기간동안 위와 같은 사례들을 최소한 한 번이라도 경험한 환자들의 비율은 아래와 같다.

| 보톡스, n = 215 | |
|---|---|
| 넘어짐 | 9.3 % |
| 다리통증 | 2.3 % |
| 국소근육약화 | 2.3 % |
| 무력감 | 2.3 % |

발목위치와 걸음걸이 자세 및/또는 국소근육약화에 의한 넘어짐이 있을 수 있다. 국소근육약화는 보툴리눔 독소의 예상되는 약리작용으로 대변될 수 있다.

기타 치료관련 유해반응은 환자의 1%에서 보고되었다. : 종아리 경련, 발열, 무릎통증, 치료 후 주사 부위에서 발목통증, 졸음

임상경험으로부터 발생한 이상반응의 빈도는 다음과 같다.(매우 자주(≥1/10) ; 자주 ≥1/100, 〈1/10))

- 매우 자주 : 바이러스 감염, 이염
- 자주 : 근육통, 근무력증, 요실금, 섬망, 보행이상, 권태감, 홍반, 얼얼함.

국내의 재심사 조사결과 총 572례 중 8례(1.4%)의 이상반응이 발생하였는데 주사부위 통증이 4례(0.7%), 발열이 3례(0.5%), 발진이 1례(0.2%) 발생하였으며, 미지의 이상반응은 없었다.

바. 원발성 겨드랑이 다한증

임상시험에서 보고된 약물이상반응을 분류 및 빈도로 나타내면 다음과 같다[자주(≥1/100, 〈1/10) 드문 (≥1/1000, 〈1/100)].

신경계: 두통(자주); 혈관계: 홍조(자주); 위장계: 구역질(드문); 피부 및 피하조직: 다한증(겨드랑이 외 부위에서의 발한)(자주), 소양증(드문); 근골격 및 결합조직: 근육 약화, 근육통, 관절증, 극심한 통증(드문); 일반적 및 투여부위 관련: 주사부위 반응 및 통증(자주), 무력증, 주사부위 부종, 주사부위 통증(드문)

원발성 겨드랑이 다한증의 치료에서, 겨드랑이 이외의 부위에서의 발한이 4.5%의 환자에게서 주사 후 1개월 이내에 보고되었으며 발생부위의 해부학적인 패턴은 나타나지 않았다. 이 중 약 30%의 환자는 4개월 내에 증상이 종료되었다.

팔의 약화가 드물게(0.7%) 보고 되었으며, 경증이고 일시적이었으며, 치료를 필요로 하지 않았으며 후유증 없이 회복되었다. 이 약물이상반응은 치료 또는 주사기술 또는 둘 모두에 관련된 것으로 예상된다. 보고되는 근육 약화의 드문 경우에 신경학적인 검사가 고려되기도 한다. 또한, 피내 주사를 정확하게 하기 위해, 2차 주사를 수행하기 전에 주사 기술을 재평가해 보는 것이 권장된다.

사. 상지경직

뇌졸중과 관련된 상지 경직의 치료를 위해 보톡스를 투여받은 339명에 대해 안전성이 평가되었다. 전반적으로 보고된 대부분의 약물이상반응은 경증 또는 중등도였다.

1–4%의 피험자에서 발생된 치료와 관련있는 것으로 보고된 약물이상반응을 빈도순으로 나열하였다 : 팔의 통증 및 긴장 항진

발열 및 감기증상도 약 1%의 피험자에게서 보고되었다. 1% 미만의 피험자에게서 보고된 치료와 관련있는 약물이상반응을 빈도순으로 나열하였다 : 촉각과민증, 관절통, 무력증, 활액낭염, 피부염, 두통, 주사부위 과민증, 불쾌감, 구역질, 감각 이상증, 기립성 저혈압, 소양증.

뇌졸중과 관련된 하지 경직의 치료를 위해 보톡스를 단회 투여 받은 82명에 대해 안전성이 평가되었다. 보고된 치료 관련 약물이상반응은 다음과 같다 : 사고에 의한 상해(1.2%), 불균형(1.2%), 감각 이상증(1.2%). 보고된 약물이상반응은 경증 또는 중등도였다.

이중맹검 상태에서 보톡스를 주사받은 56명의 피험자 중 44명이 공개라벨 연구에서 두 번째 주사를 받았다. 부가적으로 보고된 치료 관련 약물이상반응은 : 긴장 항진(4.5%), 무력증(2.3%), 두통(2.3%), 운동과잉증(2.3%) 이었다.

아. 미간 주름

미간주름 개선에 대한 보톡스의 사용을 평가하기위한 18세에서 75세의 피험자를 대상으로 한 무작위배정, 위약대조 임상시험에서 보톡스 치료군(N=405)에서 1%이상 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

〈표〉 미간주름 치료 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 위약군과 비교하여 보톡스 투여군에서 높은 빈도(≥1%)로 보고된 약물이상반응

| 신체 기관별 약물이상반응 | 보톡스 (N=405) | 위약군 (N=130) |
|---|---|---|
| 일반적 장애와 투여부위 상태<br>안면통증 | 6 (1%) | 0 (0%) |
| 신경계 장애<br>안면마비 | 5 (1%) | 0 (0%) |
| 눈 장애<br>눈꺼풀처짐 | 13 (3%) | 0 (0%) |
| 근골격계 및 결합조직 장애<br>근육약화 | 6 (1%) | 0 (0%) |

자. 눈가 주름

눈가주름 개선에 대한 보톡스의 사용을 평가하기 위한 18세에서 75세의 피험자를 대상으로 한 두 개의 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 주사 후 90일 이내에 보톡스 치료군(N=526)에서 1% 이상 발생한 약물이상반응은 아래와 같다.

〈표〉 눈가주름 치료 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 위약군과 비교하여 보톡스 투여군에서 높은 빈도(≥1%)로 보고된 약물이상반응

| 신체 기관별 약물이상반응 | 보톡스 24U (N=526) | 위약 (N=530) |
|---|---|---|
| 눈 장애<br>눈꺼풀 부종 | 5 (1%) | 0 (0%) |

차. 면역원성

모든 단백질 치료제가 그렇듯이, 보톡스 치료에도 면역원성의 가능성이 있다. 보툴리눔 독소 치료는 중화항체 생성을 초래할 수 있으며, 이는 독소의 생물학적 활성을 불활성화시켜 이후 치료의 유효성을 감소시킬 수 있다.

3개의 눈가주름 임상시험에서 보톡스 치료군 916명(24U 517명, 44U 399명)의 샘플을 취하여, 항체생성을 분석하였다. 916명 중 14명(1.5%)이 결합항체를 보였으며, 중화항체가 생성된 피험자(0%)는 없었다.

이 자료는 피험자의 마우스 프로텍션 분석법 시험 결과를 중화 활성 양성 또는 음성으로 반영하였다. 이 시험 결과는 분석의 민감도와 특이성에 높은 의존도를 보인다. 게다가 관찰된 항체(중화항체 포함) 양성 발생률은 시험 방법, 샘플의 취급, 샘플 채취 시기, 병용약물, 기저질환 등의 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 보톡스의 항체 생성률과 다른 제품의 항체 생성률 비교는 오인의 여지가 있다.

중화항체 생성의 결정적 요인은 명확히 밝혀지지 않았다. 일부 연구의 결과에서 보다 빈번한 주기 또는 고용량의 보툴리눔 독소 주사가 항체 생성을 증가시킨다는 보고가 있었다. 항체생성 가능성은 최소 유효 용량을 가장 긴 치료주기로 주사했을 때 최소화할 수 있다.

카. 해외 시판 후 사례

보툴리눔 독소 치료 후 삼킴곤란, 폐렴 그리고 또는 기타 유의할만한 쇠약 또는 아나필락시스 등과 때때로 연관된 사망에 대한 자발보고가 있었다. [1. 경고항의 나. 라. 참조]

부정맥, 심근경색, 일부 치명적인 결과를 포함한 심혈관계 이상사례가 보고되었다. 이 환자들 중 일부는 심혈관질환의 위험인자들을 가지고 있었다. 이 사례들과 보툴리눔 독소 주사와의 정확한 연관성은 밝혀지지 않았다.

발작의 발생 또는 재발도 보고되었는데, 전형적으로 이러한 사례의 발생에 취약한 환자들이었다. 이 사례들과 보툴리눔 독소 주사와의 정확한 연관성은 밝혀지지 않았다.

눈꺼풀경련에 보톡스 사용에서 폐쇄각 녹내장이 매우 드물게 보고된 바 있다.

미간주름 혹은 눈가주름에의 보톡스 사용에서 토끼눈증이 보고된 바 있다.

눈 주위에 보톡스 사용 후 눈꺼풀 부종이 보고된 바 있다.

복통, 눈썹탈모를 포함한 탈모, 거식증, 흡인폐렴, 상완신경총병증, 탈신경/근육 위축, 설사, 복시, 구강건조, 말더듬증, 발성장애, 호흡곤란, 안면마비, 안면부전, 다한증, 청각장애, 지각감퇴, 국소무감각, 권태감, 근육약화, 근육통, 중증근무력증, 구역, 지각이상, 말초신경병증, 가려움증, 발열, 신경근병증, 호흡저하/호흡부전, 피부발진(다형홍반, 건선양 피부염, 건선형 발진 등 포함), 사시, 실신, 이명, 현훈, 흐린시야, 시각장애, 구토, 안구건조와 국소 근육단일수축/불수의근 수축의 약물이상반응들이 보톡스의 시판 후 사용에서 확인되었다. 이 반응들은 불명확한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 이것의 빈도를 확실히 추정하거나 약물노출과의 인과관계를 수립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

타. 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 4년 동안 원발성 겨드랑이 다한증 환자 55명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사에서 이상사례는 보고되지 않았다.

② 국내에서 4년 동안 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 국소근육경직 환자 237명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사에서 이상사례 발현율은 2.5%(6명/237명, 7건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 두통 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례는 소화불량 2건, 변비 1건, 기면 1건, 파킨슨증후군 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

③ 국내에서 4년 동안 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름 환자 423명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사에서 이상사례 발현율은 1.2%(5명/423명, 11건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.2%(5명/423명, 10건)이었고, 투여부위 이상 9건, 눈꺼풀처짐 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례는 없었다.

④ 국내에서 4년 동안 눈둘레근 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름 환자 667명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 1.65%(11명/667명, 14건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 0.29%(2명/667명, 2건)이며, 주사부위통증 0.29%(2명/667명, 2건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.15%(1명/667명, 1건)이며, 급성신부전 0.15%(1명/667명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.44%(3명/667명, 4건)이었고, 결핵, 작열감, 손발톱질환, 급성신부전이 각각 0.15%(1명/667명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 확인되지 않았다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.15%(1명/667명, 1건)이며, 급성신부전 0.15%(1명/667명, 1건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 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

가. 보톡스는 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 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 공여자나 공여부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어 있다.

나. 보톡스 치료 후 무력증, 근육 약화, 어지러움 그리고 시력 장애가 보고되었고 이는 운전 또는 기계조작을 위험하게 할 수 있다.

다. 사시

보톡스는 만성 마비성 사시에 있어, 수술적 치료와 병행하여 길항근의 수축을 줄이는 용도 이외에는 비효과적이다. 50프리즘 디옵터 이상의 편위, 제한 사시, 외직근 약화가 있는 Duane's syndrome, 그리고 길항근의 과도한 후전술에 의한 이차성 사시에 대한 보톡스의 효과는 분명치 않다. 사시 치료 효과를 증진시키기 위하여, 추가로 반복주사가 요구될 수 있다.

라. 눈꺼풀경련

보툴리눔 독소의 항콜린 작용 때문에, 해부학적으로 좁은 각을 가진 환자들을 포함한 폐쇄각 녹내장 위험 환자들을 치료시 주의하여야 한다.

마. 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. 어깨올림근에 주사하는 경우 상기도감염과 연하곤란의 위험이 증가할 수 있다.

바. 소아 뇌성마비

보톡스는 표준 치료제와 관련되어 연구된 국소경련 치료제이지 이러한 치료양식(treatment modalities)를 대신하지 않는다.

보톡스는 영구적으로 경축된 관절의 움직임 향상에 효과적일 것 같지는 않다.

사. 원발성 겨드랑이 다한증

2차 다한증(예:갑상선 기능 항진증, 크로뮴친화 세포 종(갈색세포종))의 잠재적인 원인을 배제하기 위해 병력, 신체검사 및 특별한 추가조사가 수행되어야 한다. 이는 내재된 질환의 진단 그리고/또는 치료 없이 다한증의 증상만을 치료하는 것을 피할 수 있게 한다.

아. 상지경직

보톡스는 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 보톡스는 고정된 경축에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선시키는데는 효과적이지 않다.

자. 상부안면 주름 (미간 주름, 눈가 주름)

주사할 부위에 염증이 있거나 눈꺼풀처짐 또는 과도한 약화나 위축이 있을 때 주의하여야한다.

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

## 6. 약물상호작용

가. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)와 병용시 보톡스의 약효가 증가한다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다. 보톡스 투여환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 린코마이신(lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

나. 다른 보툴리눔 신경독소 혈청형을 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.

다. 보톡스 투여후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬수도 있다.

## 7. 임부, 수유부에 대한 투여

보톡스의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구 또는 보톡스 투여와 연관된 발달상의 위험에 대한 시판 후 조사 자료는 없다. 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 보톡스에 매우 예민한 종으로 나타났다. 보톡스 투여 후 임신시, 환자에게 토끼에서 관찰된 유산 또는 치명적인 기형을 포함한 위험을 알려야 한다. 본 약물이 유즙 중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙 중에 분비되므로 수유부에 투여시 세심히 관찰해야 한다. 임신 중 또는 수유 중에는 보톡스의 사용이 권장되지 않는다.

## 8. 소아에 대한 투여

눈꺼풀경련 또는 사시치료의 경우 12세미만의 소아(경부근긴장이상의 경우 16세미만)에 대한 보톡스의 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

상지 경직, 미간주름 및 눈가 주름의 개선 및 원발성 겨드랑이 다한증 치료의 경우 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

1001명의 경직 환자를 대상으로한 위약대조 보톡스 임상시험들에서 35.3%의 환자는 65세 이상이었고 10.3%는 75세이상이었다. 전반적으로 고령자군과 젊은 환자군에서 안전성에는 차이가 없었다. 보톡스의 각 효능효과를 대상으로 한 임상시험들에서 전반적으로 고령자군과 젊은 환자군에서 안전성에는 차이가 없었다. 기타 보고된 임상경험에서도 고령자군과 젊은 환자군에서의 차이가 확인되지 않았으나, 일부 고령자의 보다 큰 민감도를 배제할 수 없다.

### 미간주름

두 개의 미간주름 최초 임상시험에서 치료반응비율은 65세 이상 피험자보다 65세 미만 피험자에서 높게 나타났다.

### 눈가주름

두 개의 눈가주름 임상시험에서 치료반응비율은 65세 이상 피험자보다 65세 미만 피험자에서 높게 나타났다.

## 10. 발암성, 돌연변이 유발성, 최기형성

동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 행해지지 않았다.

## 11. 과량투여시의 처치

과량투여시의 증후와 증상은 주사직후에 분명하게 나타나지 않는다. 사고로 투여되거나 경구투여한 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 반전시키지는 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 기계호흡 등이 필요할 수 있다. 이런 환자들은 부가적인 의학적 평가와 입원을 포함한 즉각적인 적절한 조치를 고려하여야 한다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 보톡스는 냉동(−20~−5℃) 또는 냉장보관(2~8℃)해야 한다. 용해시킨 보톡스는 24시간동안 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 폐기전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

## 13. 환자를 위한 정보

보톡스의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상반응의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상반응은 치료 후 몇 시간 내에 또는 수 주 후에 나타날 수 있다. 장기간 눈꺼풀경련을 가진 환자는 활동성이 떨어진 상태일 수 있다. 이런 환자의 눈꺼풀경련에 본제 투여 후 서서히 활동을 다시 시작할 수 있도록 주의시켜야 한다.

보톡스는 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육내에 주입되었을 때, 보톡스는 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 탈신경 되었을 때 근육은 쇠약해지고 접합부 외에 아세틸콜린 수용체를 발달시킬 수 있다. 신경이 새로 생기고 신경자극이 근육에 다시 흐를 수 있어 '탈력감'이 가역적이라는 것을 증명하여 주고 있다. 보톡스의 마비효과는 눈꺼풀경련과 관련된 과도한 비정상적인 수축을 감소시키는데 유효하다. 목근육에 주사하였을 때, 보톡스는 발작적인 연축성 사경(경부근긴장이상)의 객관적, 주관적 증상을 모두 경감시켜서 머리 회전각과 어깨가 올라가는 것을 감소시키며, 비대성근육의 크기와 세기를 감소시키고 통증 또한 감소시킨다.

보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보톡스 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다. 임상연구에서 6주 동안 보톡스 3용량(총 92U)을 처치 받은 눈꺼풀 경련환자 1명, 실험적으로 한달동안 다(多)용량(총 300U 이상)을 처치 받은 사경 환자 수 명에서 항체생산에 의해 효과의 감소가 나타났다. 따라서 보톡스는 사시와 눈꺼풀경련 치료 시 가능한 한 어떤 경우든 1달 기간동안 200U를 초과해서는 안된다.

**【저장방법】**
냉동(−20~−5℃) 또는 냉장(2~8℃) 보관

**【포장단위】** 1바이알/상자 (바이알(50단위))

**【유효기간】**
제조일로부터 36개월. 용해 후 냉장(2～8℃)에서 24시간

**※ 육안으로 보이는 이물이 있거나 손상된 제품은 사용하지 마십시오.**

※ 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 소비자 상담 전화번호 : 02-3019-4500

※ 의약품의 부작용으로 인하여 질병에 걸리거나 장애가 발생하거나 사망한 경우, 의약품 부작용 피해구제는 한국의약품안전관리원에서 신청할 수 있습니다.

---

설명서 최근 개정일 : 2020년 9월
제품의 사용기한 : 외부 용기 표기 참조
사용기한은 연월일 순으로 표기

제 조 원 : Allergan™
Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland

수입·판매원 : 한국엘러간(주)
서울시 서초구 서초대로 411 GT타워
동관 14층

원액제조소 : Allergan Sales, LLC (Bioscience Laboratories, BSL) / 503 Vandell Way, Suite E, Campbell, CA 95008 USA

※ 이 설명서 작성일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

© 2020 Allergan. All rights reserved.
All trademarks are the property of their respective owners.