안전성유효성검토서

(■최초, □변경)

2008년 11월 10일

담당자	연구관	과 장
이연희	김준규	손여원

① 회 사 명	한화제약(김남학)	② 문서번호	접수번호 : 2008007437 접수일자 : 2008.06.23
③ 제 품 명	제오민주	④ 구분	독소류 및 톡소이드류, 전문 분류번호 : 6320
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알중 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 (별규) 100 unit		
⑥ 성 상	흰색의 동결건조분말이 무색투명한 바이알에 든 분말주사제		
⑦ 효능·효과	18세 이상 성인의 주로 회선 형태의 경부근 긴장이상 (연축사경)의 증상 치료		
⑧ 용법·용량	다른 보툴리눔 독소 제제의 권장투여량을 이 약의 권장투여량으로 대체하여 사용할 수 없다. 이 약은 보툴리눔 독소 제제의 적용과 EMG와 같은 필수 장비의 사용에 있어 적절한 자격과 경험이 입증된 의사에 의해 사용되어야 한다. 이 약은 재구성 후 근육주사한다. 치료하고자 하는 근육에 대한 최적 투여량과 주사부위의 수는 각 환자에 따라 개별적으로 의사에 의해 선택되어야 한다. 투여량의 적정(titration)이 수행되어야 한다. 바이알의 재구성/희석의 지침은 사용상의 주의사항 중 '폐기 및 취급상의 주의사항'에 따른다. 이 약은 재구성한 후 한 환자에 대하여 한 주사기간 동안만 사용하여야 한다. **※ 연축사경의 치료** 연축사경에 있어, 이 약의 투여량은 각 환자의 머리와 목의 상태, 통증의 위치, 근육 비대, 환자의 체중 그리고 치료 반응에 따라 맞추어야 한다. 적절한 무균의 바늘 (예, 25~30 gauge/0.30-0.50 mm)이 표피의 근육에 주사하기 위해 사용되고, 22 gauge/0.70 mm 주사바늘은 보다 깊은 근육조직에 주사하기 위해 사용될 수 있다. 각각의 주사부위에 0.25 mL이 넘지 않도록 한다. 희석액의 농도는 5 U/0.1 mL과 10 U/0.1 mL가 되게 하여 적당한 주사량을 고려한다. 연축사경의 치료 시, 본제는 일반적으로 흉쇄유돌근, 견갑거근, 사각근, 두판상근,		

그리고/또는 승모근에 본제를 투여된다. 이 리스트는 머리의 위치조절에 관여하고 그로인해 치료가 요구되는 모든 근육을 포괄하지는 않는다. 단일근육의 분리에 어려움이 가중된다면 근전도 지침 (electromyographic guidance)을 사용하여 주사해야 한다. 적절한 투여량을 선택할 때, 근육량과 비대 또는 위축 정도가 고려되어야 한 요소이다.

< MRZ 60201-0013 임상시험 시 사용 근육에 따른 투여량 (units) >

근육명	근육총수	평균(U)	표준편차(U)	중앙값(U)
두판상근 (Splenious capitis mm.)/ 반가시근 (Semispinalis mm.) (좌측 및 우측)	286	47.7	27.84	50.0
승모근 (Trapezius mm.) (좌측 및 우측)	201	35.6	23.66	30.0
흉쇄유돌근 (Sternocleidomastoideus mm.) (좌측 및 우측)	210	40.0	17.61	40.0
견갑거근 (Levator scapulae mm.) (좌측 및 우측)	71	27.0	18.22	20.0
사각근 (Scalenus mm.) (좌측 및 우측)	38	23.1	14.89	20.0

치료의 첫 단계에서는 총 투여량이 200 U를 넘어서는 안 되고 그 후 투여량은 초기투여에 대한 반응도에 따라 적절하게 조절한다. 한 번의 투여 시에 300 U를 초과해서는 안 된다. 또한 한부위의 투여량이 50 U를 넘어서는 안 된다.

다수의 주사부위에 이 약을 주사함으로써 긴장이상 근육의 자극된 적용범위가 좀 더 균일하게 되며, 이는 특히 큰 근육에 유용하다. 주사부위의 최적의 수는 화학적으로 탈신경되기 위한 근육의 크기에 달려 있다.

흉쇄유돌근에 양측 주사 또는 100 U를 초과하여 투여할 때 부작용 (특히 삼킴곤란, 언어장애발생)의 위험성이 증가할 수 있으므로 양측 주사 및 100 U를 초과하여 주사하지 말아야 한다.

최초 효과 발현의 중앙값은 주사한 후 7일 내에 관찰된다. 각 치료 효과는 약 3~4개월간 지속되지만, 유의하게 더 길거나 더 짧게 지속될 수 있다. 각 치료 시기 사이의 간격은 최소 10주이어야 한다.

⑨ 저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃보관 유효(사용)기간 : 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	혐기성세균인 클로스트리듐 보툴리늄에서 추출된 보툴리늄 A형 독소로 혈구응집소 복합체 단백질을 제거한 정제된 A형 독소로 안정화제로 1mg의 HSA와 4.7 mg sucrose를 첨가하였음- 말단의 콜린신경계에 작용하여 아세틸콜린 분비를 억제시켜 근육의 약화를 유도하고 이는 근 과다 수축이나 경직의 치료에 응용되어진다.

⑪ 약리작용기전	운동신경의 말단에서 근육으로 연결되는 부위에 작용하며 아세틸콜린의 분비를 억제하여 근육마비 혹은 이완 유도
⑫ 국내외 사용현황	2005.05.31. - 제조국(독일) 허가 2007 ~ - 영국 외 유럽 9개국 허가 (총 12개국 허가됨)
⑬ 관련조항	생물학적제제등허가및심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2007-37호, 2007.6.12) 제19조제1항
⑭ 검토결과	시정적합

<시정사항>- 제오민주, (주)한화제약

□ 효능·효과

18세 이상 성인의 주로 회선 형태의 경부근 긴장이상 (연축사경)의 증상치료

□ 용법·용량

다른 보툴리눔 독소 제제의 권장투여량을 이 약의 권장투여량으로 대체하여 사용할 수 없다.

이 약은 보툴리눔 독소 제제의 적용과 EMG와 같은 필수 장비의 사용에 있어 적절한 자격과 경험이 입증된 의사에 의해 사용되어야 한다.

이 약은 재구성 후 근육주사한다.

치료하고자 하는 근육에 대한 최적 투여량과 주사부위의 수는 각 환자에 따라 개별적으로 의사에 의해 선택되어야 한다. 투여량의 적정(titration)이 수행되어야 한다.

바이알의 재구성/희석의 지침은 사용상의 주의사항 중 '폐기 및 취급상의 주의사항'에 따른다.

이 약은 재구성한 후 한 환자에 대하여 한 주사기간 동안만 사용하여야 한다.

*** 연축사경의 치료**

연축사경에 있어, 이 약의 투여량은 각 환자의 머리와 목의 상태, 통증의 위치, 근육 비대, 환자의 체중 그리고 치료 반응에 따라 맞추어야 한다.

적절한 무균의 바늘 (예, 25~30 gauge/0.30-0.50 mm)이 표피의 근육에 주사하기 위해 사용되고, 22 guage/0.70 mm 주사바늘은 보다 깊은 근육조직에 주사하기 위해 사용될 수 있다. 각각의 주사부위에 0.25 mL이 넘지 않도록 한다. 희석액의 농도는 5U/0.1 mL과 10U/0.1 mL가 되게 하여 적당한 주사량을 고려한다.

연축사경의 치료 시, 본제는 일반적으로 흉쇄유돌근, 견갑거근, 사각근, 두판상근, 그리고/또는 승모근에 투여된다. 이 리스트는 머리의 위치조절에 관여하고 그로 인해 치료가 요구되는 모든 근육을 포괄하지는 않는다. 단일근육의 분리에 어려움이 가중된다면 근전도 지침(electromyographic guidance)을 사용하여 주사해야 한다. 적절한 투여량을 선택할 때, 근육량과 비대 또는 위축 정도가 고려되어야 할 요소이다.

<MRZ 60201-0013 임상시험 시 사용 근육에 따른 투여량 (units)>

근육명	근육총수	평균 (U)	표준편차(U)	중앙값(U)
두판상근 (Splenius capitis mm.)./	286	47.7	27.84	50.0

반가시근 (Semispinalis mm.) (좌측 및 우측)				
승모근 (Trapezius m.) (좌측 및 우측)	201	35.6	23.66	30.0
흉쇄유돌근 (Sternocleidomastoideus mm.) (좌측 및 우측)	210	40.4	17.61	40.0
견갑거근 (Levator scapulae mm.) (좌측 및 우측)	71	27.0	18.22	20.0
사각근 (Scalenus mm.) (좌측 및 우측)	38	23.1	14.89	20.0

치료의 첫 단계에서는 총 투여량이 200U을 넘어서는 안되고 그 후 투여량은 초기투여에 대한 반응도에 따라 적절하게 조절한다. 한번의 투여시에 300U을 초과해서는 안된다. 또한 한부위의 투여량이 50 U를 넘어서는 안된다.

다수의 주사부위에 이 약을 주사함으로써 긴장이상 근육의 자극된 적용범위가 좀 더 균일하게 되며, 이는 특히 큰 근육에 유용하다. 주사부위의 최적의 수는 화학적으로 탈신경되기 위한 근육의 크기에 달려 있다.

흉쇄유돌근에 양측 주사 또는 100 U를 초과하여 투여할 때 부작용(특히 삼킴곤란, 언어장애발생)의 위험성이 증가할 수 있으므로 양측 주사 및 100 U을 초과하여 주사하지 말아야 한다.

최초 효과 발현의 중앙값은 주사한 후 7일 내에 관찰된다. 각 치료 효과는 약 3~4개월간 지속되지만, 유의하게 더 길거나 더 짧게 지속될 수 있다. 각 치료 시기 사이의 간격은 최소 10주이어야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주사부위로부터 먼 부위에 보툴리눔 독소의 확산과 관련된 부작용이 보고되었다. 몇몇 사례에서 삼킴곤란, 폐렴, 그리고 또는 유의한 신경쇠약을 유발하며, 그 결과 때때로 사망을 일으킬 수 있다.
2) 치료용량으로 치료된 환자들이 과도한 근육쇠약을 경험할 수 있다. 삼킴곤란을 포함하여

신경장애가 있는 환자들은 이러한 부작용의 위험성이 증가한다. 이러한 환자들은 보툴리눔 독소 제제를 전문가의 감독하에 사용하여야 하며 치료의 이익이 위험성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다. 삼킴곤란과 흡인이 있는 환자는 치료에 특별한 주의가 필요하다.

3) 삼키기, 말하기, 또는 호흡곤란이 발생하는 경우 환자나 보호자는 즉각적인 의학적 처치를 받을 수 있어야 한다.

4) 보툴리눔 독소 A형의 주사 후에 아나필락시스 반응이 드물게 일어난다. 아드레날린 및 기타 의료조치들이 아나필락시스를 치료하기 위해 적용되어야 한다.

5) 이 약을 투여하기 전에 의사는 반드시 환자에 대한 해부학적 지식과 이전의 외과적 시술에 기인하는 해부학적 변화를 알고 있어야 한다. 경동맥과 폐의 끝과 같은 예민한 신체구조에 근접한 부위에 주사할 경우에 더욱 특별한 주의를 요한다. 이 약은 최초로 치료하는 환자들과 장기 치료환자에서는 사용경험이 제한적이다.

2. 금기 (다음 환자에는 투여하지 말 것)

1) 이 약의 활성성분인 보툴리눔 독소 A형 또는 첨가제에 과민한 경우

2) 근육운동의 일반적 장애 환자 (예: 중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군)

3) 주사하고자 하는 부위에 감염이 있는 환자

4) 경부근긴장이상에 사용시 중증의 호흡기능장애 환자

5) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약 사용에 주의를 요하는 경우는 아래와 같다.

1) 어떠한 형태이든 출혈장애가 일어날 경우

2) 항응고제 치료를 받는 환자

3) 근위축성측삭경화증 또는 말초 신경근 이상을 초래하는 다른 질병을 앓고 있는 환자

4) 치료하고자 하는 근육이 약화나 위축을 보인 경우

5) 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등)을 투여중인 환자

6) 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오 마이신 등), 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등), 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신계 항생제, 항콜린제 (브롬화부틸스코폴라민, 염화 트리헥시페니딜 등), 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등), 벤자미드계 약물(염산티아프리드, 설피리드 등) 등의

근이완 작용을 가진 약물을 투여중인 환자

4. 약물유해반응

보툴리눔 독소 A형을 잘못된 위치에 주사할 경우 인접한 근육을 일시적으로 마비시킬 수 있다. 과용량 주사시, 주사 부위로부터 떨어져있는 근육의 마비를 유발시킬 수 있다. 일반적으로 유해반응은 주사 후 첫 1주 내에 발생하며 사실상 일시적이다. 주사부위에 국소통증이나, 압통, 및 출혈이 있는 경우에는 사용을 제한하여야 한다.

*** 유해반응 빈도에 따른 분류**

임상시험에 근거하여 유해반응의 빈도는 아래와 같다. 유해반응의 빈도에 대한 카테고리는 다음과 같다.

- 매우 흔함 (≥1/10)
- 흔함 (≥1/100, <1/10)
- 흔하지 않음 (≥1/1,000, <1/100)
- 드묾 (≥1/10,000, <1/1,000)
- 매우 드묾 (<1/10,100)

< 연축사경 >

이 약의 사용으로 보고된 유해반응은 아래와 같다.

<u>신경계 질환</u>

흔하지 않음: 두통, 떨림

<u>안질환</u>

흔하지 않음: 눈의 통증

<u>호흡기, 흉곽 및 종격 질환</u>

흔하지 않음: 언어(발성)장애

<u>위장관 질환</u>

흔함: 삼킴곤란

흔하지 않음: 설사, 구갈, 구토, 장염

피부 및 피하조직 질환

흔하지 않음: 발진, 홍반, 가려움, 발한 증가

근골격계 및 결합조직 질환

흔함: 근육약화, 동통

흔하지 않음: 골격통, 근통

일반적 장애 및 주사부위 상태

흔하지 않음: 무력증, 주사부위 염증, 주사부위 압통

* 부가적으로, 이 약과의 비교임상시험에서 대조약으로 사용된 다른 보툴리눔 독소 A형 제제에서 나타난 이상반응 및 빈도는 아래와 같으며, 이 이상반응은 이 약의 사용에 의해서도 나타날 수 있다.

신경계 질환

흔함: 어지러움, 저린감, 졸음

안질환

흔하지 않음: 복시, 눈꺼풀처짐

호흡기, 흉곽 및 종격 질환

흔함: 비염, 상기도 감염

흔하지 않음: 호흡곤란, 음성변성

위장관 질환

흔함: 구역, 구강 건조

피부 및 피하조직 질환

흔함: 피부궤양

근골격계 및 결합조질 질환

흔함: 경직, 과다근육긴장증

일반적 이상 및 주사부위의 상태

매우 흔함: 통증, 국소무력감

흔함: 전반적인 무력, 독감유사증상, 쇠약

흔하지 않음: 발열

연축사경의 치료는 의료처치를 필요로 하는 삼킴곤란을 일으킬 수 있다. 삼킴곤란은 주사 후 2~3주간 지속될 수 있으나, 3개월 동안 지속된 하나의 증례가 보고되었다. 삼킴곤란은 투여용량에 의존적임을 보였다. 보툴리눔 독소 A형 제제를 이용한 임상시험에서 치료시기 당 총 투여량이 200 U 이하인 경우에서 삼킴곤란은 적은 빈도로 발생하였다.

< 일반적 사항>

보툴리눔 독소 A형을 함유한 다른 제제에서 아래와 같은 부가적인 정보가 보고된 바 있다.

1) 주사부위에서 먼 거리에서 독소의 확산과 연관된 부작용은 매우 드물게 보고되었다. (과도한 근육약화, 삼킴곤란 및 흡인폐렴은 몇 경우에 치명적인 결과를 보임)
2) 삼킴곤란은 무엇보다 경부 근육조직 외의 부위에 주사한 다음에 보고되었다.
3) 때로는 치명적인 결과에 이르기도 하는 부정맥이나 심근경색을 포함한 심혈관계 이상반응이 드물게 보고되었다. 이러한 유해반응과 보툴리눔 독소 A형과의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.
4) 목과 등의 경축 및 중증의 통증을 보이며 11주 이상 지속되는 말초신경병증의 한 례가 다른 보툴리눔 독소 A형 제제를 4 회 주사한 후의 남성에서 보고되었다.
5) 다른 보툴리눔 독소 A형 제제로 경부근 긴장이상의 치료를 받은 여성환자가 주사 2일 후에 위팔(상완) 신경총병증 (brachial plexopathy)을 보였으며 이 증상은 5개월 후에 회복되었다.
6) 다형홍반, 두드러기, 건선유사 발진, 가려움 및 알러지 반응이 다른 보툴리눔 독소 A형 제제 주사의 사용에 의해 보고된 바 있으나, 보툴리눔 독소와의 연관성은 확실하지 않다.
7) 다른 보툴리눔 독소 A형 제제의 주사 후에, EMG는 원거리의 근육에서 흔들림 (jitter)이

증가하는 것을 보여준다. 이는 근육약화나 또는 다른 형태의 전기생리적인 이상과 연관되지는 않는다.

5. 일반적인 주의사항

1) 이 약은 추천되는 일회 용량을 초과하여 사용될 수 없으며, 주사사이의 간격을 단축할 수 없다.
2) 보툴리눔 독소 A형의 임상적 효과는 반복주사에 의해 증가되거나 감소될 수 있다. 가능한 이유로는 재구성기술, 주사간격의 선택, 주사된 근육 및 생물학적 시험으로부터 확인된 독소활성이 최저치로의 변화의 차이 또는 이차적 무반응 등이 있다.
3) 보툴리눔 독소의 빈번한 사용은 치료에 내성을 일으킬 수 있는 항체생성을 유도할 수 있다.
4) 이 약의 주사에 의해 과거에 운동불능 또는 정주 (앉는 자세)를 갖는 환자들은 서서히 활동성이 회복됨을 고려해야 한다.
5) 이 약은 사람의 혈액에서 유래한 알부민을 함유하고 있다. 인체 혈액 또는 혈장에서 제조된 의약품을 사용할 때는 감염을 방지하기 위한 표준측정법 (공여자의 신중한 선택, 개개 공여물에 대한 검색 및 감염의 특별한 표지자에 대한 혈장풀 및 바이러스의 불활성/제거를 위한 효과적인 제조공정의 단계를 포함)이 세워지나, 그럼에도 불구하고 사람 혈액이나 혈장으로부터 제조된 의약품을 사용할 때는 감염유발물질의 전달 가능성이 완전히 배제될 수는 없다. 이 사항은 또한 알려지지 않거나 또는 급성의 바이러스나 다른 병원체에 적용될 수 있다. 유럽약전의 규격으로 확립된 과정에 의해 제조된 알부민에서 바이러스 전염이 보고된 바는 없다.

*** 연축사경**

연축사경의 치료를 위해 이 약을 주사하는 환자는 흡인과 호흡곤란의 위험성과 함께 경증에서 중증의 삼킴곤란이 일어날 수 있음을 알아야 한다. 이는 위경장튜브 (gastric feeding tube)와 같은 의학적 중재가 요구될 수 있다.

삼킴곤란은 주사 후 2내지 3주까지 지속될 수 있으나 기간이 5개월까지 지속된 예가 한 례에서 보고되었다. 흉쇄유돌근의 주사용량을 100 U 이하로 제한함으로써 삼킴곤란의 발생은 감소할 수 있다. 목근육량이 적은 환자나 흉쇄유돌근의 양측에 주사가 필요한

환자에서 더 위험성이 크다. 삼킴곤란의 발생은 식도근육조직으로의 확산된 신경독성의 결과로서 이 약의 약리학적인 효과의 확산에 의한 것이다.

6. 약물상호작용 또는 기타의 상호작용

1) 이론적으로, 보툴리눔 독소의 효과는 아미노글리코사이드 항생제 또는 다른 근신경 전달에 영향을 미치는 약물 (예, 튜보큐라린형 근육이완제)에 의해 증강된다.
그러므로 아미노글리코사이드 또는 스펙티노마이신과 이 약의 병용은 특별한 주의를 요한다. 필요하다면 근이완제의 초회 용량을 줄이거나, 지속형보다는 중등도 작용성 근이완제 (예; vecuronium 또는 atracurium)를 사용하는 등, 말초근육이완제는 주의해서 사용해야 한다.
2) 4-Aminochinolines는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.
3) 이 약 투여 환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린 (tetracycline), 린코마이신(lincomycin) 등의 사용은 신중해야 한다.
4) 다른 보툴리눔 독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여한 경우 신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부에서 이약을 사용할 때의 안전성은 확립되지 않았다. 다만, 토끼를 대상으로 1.25 U/kg, 2.5U/kg, 5U/kg을 임신 3, 18, 28일째 3회 투여한 결과 한 배당 태아수나 유산에 있어서 독성을 보인다.
임부에 있어서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
2) 이 약이 유즙중에 분비되는지 알려지지 않았다. 수유부에 대한 이약의 사용은 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 그러므로 추가적인 자료가 적용 가능할 때까지 18세 이하 연령군에 대한 사용은 권장되지 않는다.

9. 발암성 및 유전독성

동물에서 발암 및 유전독성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

10. 과량 투여 시의 처치

과량투여의 증상

보툴리눔 독소 A형의 용량증가는 주사부위에서 원거리의 신경근의 마비를 보일 수 있다. 과량 투여 시의 증후와 증상은 주사 직후에 분명하게 나타나지 않으며 전신적인 쇠약, 눈꺼풀처짐, 복시, 삼키기 또는 말하기 장애 또는 흡인폐렴의 원인이 되는 호흡기 근육의 마비를 일으킨다.

과량투여시의 처치

과량투여의 경우, 환자는 수 일 동안 의학적으로 관찰해야 한다. 중독증상이 나타날 경우, 일반적인 보존적 처치가 가능하도록 입원이 필요하다. 호흡근의 마비가 발생할 경우 개선될 때까지 삽관 및 보조적 호흡법이 요구된다.

과량투여나 잘못 투여한 것을 바로 인지한 경우 항독소를 사용할 수 있다. 항독소는 투여시점에 있어서 이미 발현된 근육위약효과를 반전시키지는 않는다.

11. 적용상의 주의사항

초회 주사 후 1달 이내에 아무런 치료 효과가 발생하지 않으면 다음과 같은 조치를 취해야한다:

- 주사된 근육에 대한 독소 효과의 임상적 검증 (예; 전문 시설이 있는 곳에서의 근전도 검사)
- 무반응에 대한 사유 분석 (예; 주사부위 근육의 불충분한 분리, 너무 낮은 투여량, 주사 기술의 미숙, 고정된 경축, 지나치게 약한 길항제, 항체 발생의 가능성)
- 보툴리눔 독소 A형 치료가 적절한 치료 방법인가의 검토
- 초회 치료 동안 아무런 부작용이 발생하지 않았다면, 다음의 조건 하에서 추가적으로 주사할 수 있다 : (1) 가장 최근 치료반응의 실패에 대한 분석을 통한 용량 조절 (2) 근전도 지침 (3) 초회 및 반복 치료 사이의 권장 간격이 초과되지 않음.

최초 주사에 실패한 환자는 1차 무반응자로 간주된다. 항체 발생에 의한 2차 무반응자가 다른 보툴리눔 독소 A형 제제의 치료보다 이 약의 치료에서 더 낮은 빈도로 발생한다고 조사된 바는 없다. 무반응자의 경우에는 대체 치료가 고려되어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 사용전에 무균의 보존제가 없는 0.9% 생리식염수로 재구성한다. 재구성 및 희석은 특히 무균을 기대할 수 있는 우수한 지침에 따라 수행되어야 한다.

유출되는 것을 방지하기 위하여 plastic-lined paper 타월 위에 희석된 바이알과 주사기를 놓고 사용하는 것이 좋은 방법이다. 적절한 량의 용매 (희석표 참조)를 주사기에 주입한다. 바늘을 주입하기 전 70% 알코올로 바이알의 고무막 부분을 깨끗이 소독한다. 용매를 바이알 내로 부드럽게 주입한다. 바이알에 용매를 주입할 때 진공상태가 유지되지 않는 바이알은 폐기되어야 한다. 재구성된 이 약은 부유물이 없는 무색의 용액이다.

위에서 기술한 재구성 용액이 뿌옇게 보이거나 뿌연 침전물 또는 부유물이 있을 경우 사용하지 말아야 한다.

권장되는 희석방법은 아래의 표와 같다.

희석액의 첨가량 (주사용 0.9% 생리식염수)	0.1 mL당 unit용량
0.5 mL	20 U
1.0 mL	10 U
2.0 mL	5 U
4.0 mL	2.5 U
8.0 mL	1.25 U

Note: 이 희석액은 0.1mL주사를 기준으로 계산하며 투여량의 증감은 주사 용량을 증감함에 의해 가능하다; 0.05 mL(투여량에서 50%감소) ~ 0.15 mL(투여량에서 50%증가)

주사를 위해 용해시킨 제제는 2-8℃로 24시간 보관된 후에는 주사에 사용되지 않더라도 폐기되어야 한다.

안전한 폐기를 위하여 사용되지 않은 바이알은 소량의 물에 재구성한 후 고압 멸균한다. 사용한 용기(바이알, 주사기 등)도 역시 고압 멸균하여야 하며 잔량의 제제는

수산화나트륨용액 (0.1 N NaOH)을 사용하여 불활성화 시킨다.

13. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

1) 이 약은 운전이나 기계조작에 경중등도의 영향을 미칠 수 있다.

2) 이 약으로 치료되는 질환의 특성상 운전이나 기계조작 능력은 감소될 수 있다. 효과발현의 지연, 이 약의 치료 효과 그리고/또는 유해약물반응으로 인해 운전이나 기계조작 능력이 감소될 수 있으므로, 이 약에 의해 영향을 받은 환자는 능력이 완전히 회복될 때까지 운전이나 기계조작을 피해야 한다.

□ 저장방법 및 사용기간

1) 밀봉용기, 2~8℃에서 제조일로부터 36개월 보관

2) 재구성액: 희석액이 담긴 바이알은 2-8℃로 24시간까지 냉장 보관할 수 있다. 본제에는 항균제가 포함되어 있지 않으므로, 희석액 조제 후 즉시 사용할 것을 권장한다.