

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 착색조직에 변화를 일으키는 것으로 보고되었다. 이것은 홍채와 눈꺼풀의 색소 침착 증가와 속눈썹의 성장 및 색소침착 증가를 포함한다. 이 변화는 영구적일 수도 있다.
- 2) 이 약은 멜라닌 세포내 멜라노솜(색소 과립)의 증가에 의해서 홍채의 갈색 색소를 증가 시켜, 눈의 색깔을 점진적으로 변화시킬 수도 있다. 멜라닌 세포에 대한 장기간 효과, 눈의 다른 부위에서 색소과립 침착이나 멜라닌 세포 손상의 결과는 현재까지 밝혀진 바 없다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월 또는 수년 동안 자각하지 못할 수도 있다. 이 약으로 홍채의 색깔이 변할 수도 있다는 사실을 환자에게 알려 줘야 한다.
- 3) 이 약의 사용과 관련하여 눈꺼풀의 피부가 검게되는 것도 보고되었다.
- 4) 이 약은 점진적으로 속눈썹의 길이, 굵기, 색소침착 및 수의 증가를 일으킬 수도 있다.
- 5) 편측성 치료 시 홍채, 눈꺼풀, 속눈썹의 갈색 색소 증가를 일으켜 두 눈 사이에 이색증이 나타날 수 있으며, 두 눈 사이에 속눈썹의 길이, 굵기, 수 등에 불균형이 일어날 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

타플루프로스트, 벤잘코늄염화물 또는 이 약의 다른 성분에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 염증성, 혈관 신생성, 폐쇄각, 협각 또는 선천성 녹내장 환자(이들에 대한 사용경험이 없다.)
- 2) 무수정체증 환자, 수정체낭 후막 파열 또는 전방 렌즈를 가진 가성무수정체증 환자, 안내렌즈 삽입안 환자, 낭포황반부종 위험인자를 가진 환자(유사약제에서 낭포황반부종을 포함한 황반부종 및 그에 동반한 시력저하를 일으켰다는 보고가 있다.)
- 3) 안내염(홍채염, 포도막염)이 있는 환자(유사약제에서 안압상승이 확인되었다는 보고가 있다.)
- 4) 기관지천식 또는 그 병력이 있는 환자 (천식발작을 악화 또는 유발할 우려가 있다.)
- 5) 신장애 및 간장애 환자(이들에 대해서는 연구된 바가 없다.)
- 6) 임부, 수유부 및 적절한 피임을 하고 있지 않는 가임 여성 등 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

4. 이상반응

가. 일본에서 실시된 4건의 임상시험에서, 총 증례 483례 중 326례(67.5%)에서 이상약물반응(임상검사치 이상변동을 포함)이 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 결막 충혈 151건(31.3%), 속눈썹의 이상 93건(19.3%), 눈소양감 85건(17.6%), 눈자극감 65건(13.5%), 홍채색소 침착 39건(8.1%) 등이었다.

- 1) 중대한 이상약물반응

홍채색소침착(8.1%) : 홍채색소 침착이 나타날 수 있기 때문에 환자를 정기적으로 진찰하고, 홍채색소 침착이 나타난 경우에는 임상증상에 따라 투여를 중지한다.

2) 그 외의 이상약물반응

이상약물반응이 확인된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취한다.

(1) 눈

① 5% 이상: 결막충혈, 속눈썹의 이상(길이, 굵기, 수 등의 증가), 눈소양감, 눈자극감, 이물감, 눈꺼풀의 색소침착, 점상표층각막염 등의 각막상피장해, 눈의 이상감(불편감, 끈적이는 느낌)

② 1~5%: 안통, 눈꺼풀의 다모증, 눈꺼풀의 발적, 눈꼽, 눈부심, 눈꺼풀부종, 눈이 묵직한 느낌, 눈물 흘림, 시야 흐림, 결막부종

③ 0.1~1%: 결막하 출혈

(2) 정신신경계: 두통(1~5%), 어지러움(0.1~1%)

(3) 과민증 : 홍반(1~5%)

(4) 임상검사치 이상변동

① 1~5%: AST(GOT)상승, 뇨단백 양성, 혈청칼륨상승

② 0.1~1%: ALT(GPT)상승, γ -GTP상승, 뇨당 양성, 호산구 증가, 백혈구수 감소, 뇨산상승

나. 그 밖에 유럽 및 미국에서 실시된 임상시험에서 추가로 눈충혈, 안구건조, 속눈썹 변색, 눈분비물, 시력감소, 안정피로, 눈꺼풀염, 전방플레어, 결막여포, 알러지성 결막염, 전방세포, 결막의 색소 침착 등의 이상반응이 보고되었다.

다. 국내 시판 후 조사 결과

1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 이 약을 투여받은 3,555명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.47%(550/3,555명, 총 662건)로 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.56%(20/3,555명, 총 23건)로, 효과없는 약물 0.28%(10/3,555명, 총 13건), 백내장 0.11%(4/3,555명, 총 4건), 시력저하 0.08%(3/3,555명, 총 3건), 망막박리, 뇌경색, 갑상선암이 각 0.03%(1/3,555명, 총 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.03%(1/3,555명, 총 1건)로 효과없는 약물 0.03%(1/3,555명, 총 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(67/3,555명, 총 79건)로, 효과없는 약물 0.34%(12/3,555명, 총 15건), 결막염 0.20%(7/3,555명, 총 7건), 백내장 0.14%(5/3,555명, 총 5건), 눈의 염증 0.11%(4/3,555명, 총 7건), 당뇨병성 망막증 0.06%(2/3,555명, 총 3건), 각막염, 고지혈증, 기침, 눈꺼풀 가려움, 눈부종, 맥립종, 유리체 출혈 각 0.06%(2/3,555명, 총 2건), 가려움, 각막부종, 각막장애, 갑상선암, 구강건조, 노안, 뇌경색, 눈꺼풀 습진, 눈꺼풀고랑 깊어짐, 눈꺼풀처짐, 망막박리, 발진, 불면증, 수정체 이탈, 수포염, 시신경 출혈, 아데노바이러스 결막염, 안구 대상포진, 전신성 발진, 처치 후 감염, 타박상, 탈모증, 편두통, 포도막염, 피부묘기증, 홍채염, 황반 부종, 황반 섬유증이 각 0.03%(1/3,555명, 총 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.68%(24/3,555명, 총 28건)로 결막염 0.11%(4/3,555명, 총 4건), 효과없는 약물 0.08%(3/3,555명, 총 3건), 각막염, 기침, 눈꺼풀 가려움, 눈부종 각 0.06%(2/3,555명, 총 2건), 각막부종, 구강건조, 노안, 눈꺼풀 습진, 눈꺼풀고랑깊어짐, 눈꺼풀처짐, 맥립종, 시신경 출혈, 유리체 출혈, 전신성 발진, 편두통, 홍채염, 황반 부종 각 0.03%(1/3,555명, 총 1건)이 보고되었다.

2) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 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 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

• 안과계: 백내장, 유리체출혈

라. 첨가제: 이 약은 인산염을 포함하고 있다.

상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 국소 점안제의 다회 투여와 관련하여 세균성 각막염이 보고된 예가 있으나 이것은 대부분 안구 상피 표면의 손상이나 각막 질환을 갖고 있는 환자들의 부주의로 용기가 오염된 것이었다. 이약의 용기 끝이나 그 주변은 안 감염을 유발하는 것으로 알려진 세균에 의해 오염될 수 있으므로 눈에 닿지 않도록 한다. 오염된 약물의 투여로 눈의 심각한 손상이나 시력 손실이 발생할 수 있다.
- 2) 이 약을 투여하는 중에 각막상피장해(점상표층각막염, 실모양각막염, 각막미란)가 나타날 수 있기 때문에, 따가움, 소양감, 안통 등의 자각증상이 지속될 경우에는 즉시 진찰을 받도록 환자를 지도해야 한다.
- 3) 이 약의 투여에 의해 홍채나 눈꺼풀에 색소침착에 의한 색깔변화 또는 눈주위의 다모증이 나타나는 경우가 있다. 홍채 색소의 변화는 기본적으로 갈색을 포함한 혼합색(녹색-갈색, 청색/회색-갈색, 황색-갈색)의 홍채를 가진 환자에서 특히 두드러지게 나타날 수 있으며, 암갈색의 단색 홍채의 환자에서도 변화는 확인되고 있다(경고 참조). 국소적인 갈색 색소 침착은 동공주위에서부터 말초 쪽으로 동심원으로 퍼져나가지만, 홍채 전체 또는 일부분이 더욱 갈색으로 변할 수도 있다. 갈색 색소의 증가에 대한 추가 정보가 발표되기 전까지는 임상 상태에 따라서 환자에 대한 정기적인 검사를 실시하여야 하며, 색소 침착의 증가가 확인되면 치료를 중단할 수도 있다. 약물 투여를 중단하면, 눈꺼풀의 색깔변화 및 눈주위의 다모증은 서서히 소실 또는 경감될 가능성이 있지만, 이미 일어난 홍채의 색깔 변화는 영구적일 수도 있다. 홍채의 모반 또는 작란반은 약물에 의해 영향을 받지 않는다.
따라서 이 약을 투여시에는 이러한 증상에 대해서 환자에게 충분히 설명하고, 눈꺼풀의 색깔 변화, 눈주위의 다모증의 예방 또는 경감을 위해 투여시에 약액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우에는 잘 닦아내거나 세안하도록 환자를 지도해야 한다.
- 4) 이 약은 벤잘코늄염화물을 함유하고 있으며, 이 성분은 콘택트렌즈에 흡수될 수 있다. 그러므로, 이 약은 렌즈를 착용하지 않은 상태에서 점적하여야 하며, 점적하고 15분 이상 지난 후에 다시 착용할 수 있다.
- 5) 눈의 외상, 감염, 수술 등이 있을 경우에 환자들은 즉시 다회 투여용 약물 용기를 계속 사용할 것인지 의사에게 문의하여야 한다.
- 6) 안 감염, 특히 결막염과 안검 반응이 나타나면, 환자들은 즉시 의사와 상담해야 한다.
- 7) 이 약을 점안한 후, 일시적으로 시야가 흐려질 수 있기 때문에 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 자동차 운전을 하지 않도록 주의한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 점안 후 전신 농도가 매우 낮기 때문에, 약물상호작용이 예상되지 않는다. 따라서 다른 약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.
- 2) 동일계열의 다른 약물로 단기간 실시한 임상시험에서 안압강하 작용은 베타-아드레날린성 길항제(timolol), 아드레날린 작용제(dipivephrin), 탄산탈수소효소 억제제 (acetazolamide) 병용으로 상승하며, 콜린성 작용제(pilocarpine)에 의해 부분적으로 상승하였다.
- 3) 두 가지 프로스타글란딘 유사체를 눈에 병용투여 했을 때 안압이 역설적으로 증가함이 보고되었으므로 두 종류 이상의 프로스타글란딘이나 이의 유사체 또는 유도체를 병용하는 것은 바람직하지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.
- 2) 젖에 점안투여시 이 약이 유즙중으로 이행되는 것이 보고되었다. 따라서, 수유 중의 여성에 대한 투여를 피하고, 부득이하게 투여할 경우에는 수유를 중지한다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 주의한다.

9. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 없다.)

10. 과량투여시의 처치

과량투여는 보고된 적 없다. 과량투여의 경우 대증요법을 실시한다.

11. 적용상의 주의

- 1) 점안용으로만 사용해야 한다.
- 2) 약액 오염방지를 위해, 점안시 용기의 끝부분이 눈에 직접 닿거나 외부 포장재에 의해 오염되지 않도록 주의한다.
- 3) 외상 또는 감염 등으로 인한 안과질환 환자와 안과 수술환자의 경우에는 특별한 주의가 필요하다.
- 4) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.
- 5) 점안시 약액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우에는 즉시 닦아내거나 세안한다.
- 6) 약물이 전신으로 흡수되는 것을 줄이기 위해, 점안후 코와 눈 사이를 눌러 비루관을 막는 것이 추천된다.
- 7) 다른 점안액과 병용할 경우에는 적어도 5분 이상의 간격을 두고 점안한다.
- 8) 벤잘코늄염화물에 의해 콘택트렌즈가 변색되는 경우가 있으므로, 콘택트렌즈를 착용한 상태에서는 사용하지 않아야 하며, 이 약의 투여 후 적어도 15분이 경과한 후 렌즈를

작용해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 개봉 후 4주가 경과했을 경우 남은 액을 사용하지 않도록 한다.
- 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

13. 기타

- 1) 세균을 이용한 복귀돌연변이시험, 차이니즈 햄스터의 폐세포를 이용한 염색체이상시험 및 마우스를 이용한 소핵시험에서 돌연변이 유발성 또는 염색체이상 유발성은 나타나지 않았다.
- 2) 마우스에게 이 약 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 18개월 동안, 랫드에게 이 약 3, 9, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 24개월 동안 피하투여하였을 때, 발암성은 나타나지 않았다.
- 3) 생식·발생독성 연구는 랫드와 토끼에 정맥투여하여 실시하였다.
 - ① 랫드에게 이 약 10, 30 및 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 을 투여한 경우, 암컷의 수태능력 및 초기 배발생에 대한 영향은 나타나지 않았다.
 - ② 임신한 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 2,000배)에서는 초기형성 및 착상 후 배자사망률의 증가가 확인되었고, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 670배)에서는 태자 발육에 대한 영향(태자체중의 저하 및 흉골 미성숙)이 확인되었다. 임신한 토끼에 이 약을 정맥투여한 경우, 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 6.7배)에서는 유산, 착상후 사망률의 증가, 황체수·착상수의 감소 등이 관찰되었고, 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 2배)에서는 초기형성이 확인되었다.
 - ③ 임신·수유중인 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 67배)에서 어미의 포육불량 및 출생자의 4일 생존율의 저하가 확인되었다.
 - ④ 랫드의 적출자궁을 이용한 실험에서는 임상용량(이 약 0.0015%를 환자의 양쪽 눈에 1회 1방울(30 μL) 점안한 경우의 투여량(0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)) 점안투여시의 추정 혈장중 농도(30 pg/mL 미만)의 약 3.3배, 단백결합률로 환산한 추정 혈장중 비결합형 약물 농도(0.24 pg/mL 미만)의 약 420배에서 자궁수축 작용이 확인되었다.