사용상의주의사항

1. 경고

1) 질병의 악화: 이 약은 속효성 기관지확장제가 필요한, 급성 기관지 연축을 포함하는 급성 천식 증상의 치료에 사용되어서는 안된다. 천식 증상 완화를 위해 속효성 기관지확장제를 이전보다 자주 사용한다면 이는 천식 조절의 악화를 의미하고 환자는 임상의의 검토를 받아야 한다. 이 약의 치료 중단 이후 천식 증상이 재발할 수 있으므로, 환자는 임상의의 감독 없이 이 약 치료를 중단해서는 안된다.

이 약의 치료 기간 동안 천식 관련 이상사례 및 천식 증상 악화가 발생할 수 있다. 환자는 치료를 지속해야 하나, 이 약으로 치료를 시작한 이후 천식 증상이 여전히 조절되지 않거나 악화되는 경우 의학적 조언을 구해야 한다.

2) 과민반응: 이 약 투여 이후 즉각적인 과민반응이 관찰되었다. 알레르기 반응을 나타내는 징후, 특히 혈관부종 (호흡곤란, 연하곤란, 혀/입술/얼굴 부종 포함), 두드러기 또는 피부 발진이 발생하는 경우 이 약 투여를 즉시 중단하고 다른 요법으로 대체해야 한다.

3) 역설적 기관지연축: 다른 흡입 치료와 마찬가지로, 이 약 투여는 치명적인 역설적 기관지연축 (paradoxical bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 역설적 기관지연축이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단 하고 다른 요법으로 대체해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응을 보이는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 현재 심혈관계 질환을 앓고 있거나 과거 병력이 있는 환자 (관상동맥 질환, 급성 심근경색증, 심 부정맥, 고혈압, 심부전, QT간격 연장 등)

2) 경련성 장애 환자

3) 갑상선중독증을 보이는 환자

4) 베타2 효능약에 비정상적으로 반응하는 환자

5) 저칼륨혈증 환자

6) 당뇨병 환자

7) 폐 결핵 환자 또는 만성 감염, 치료되지 않은 감염증이 있는 환자

4. 이상반응

1) 이 약의 안전성 프로파일은 이 약 150/80, 150/160 또는 150/320 마이크로그램으로 1 일 1 회, 12주 또는 52 주까지 치료 받은 총 2497 명의 성인 또는 청소년 천식 환자에 대한 3 건의 3 상 임상시험 자료에 근거하였다. 이 약과 관련된 가장 흔한 약물 이상반응은 두통이었다.

이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 수록되었으며, 빈도는 52주 임상시험 PALLADIUM에 근거한다 (표 1). 12주 임상시험 (QUARTZ)에서는 혈관부종, 근육통, 발진 또는 빈맥이 관찰되지 않은 것을 제외하고 유사한 이상반응 프로파일이 관찰되었다. 각 기관계 분류에서 이상반응을 발현 빈도 및 중증도에 따라 내림차순으로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다 (CIOMS III): 매우 흔함 (≥ 1/10); 흔함 (≥ 1/100에서 < 1/10); 흔하지 않음 (≥ 1/1,000에서 < 1/100); 드묾 (≥ 1/10,000에서 < 1/1,000); 매우 드묾 (< 1/10,000).

표1. 52주 PALLADIUM 임상시험에서 약물이상반응의 추정된 누적 발생률(%)

약물이상반응	어택트라 브리즈헬러		모메타손 푸로에이트		빈도 범주 [두 군 간 더 높은 빈도에 근거함]
	1 일 1 회 150/160 마이크로그램 중간 용량 비율 (%) [발생 수] (95 % CI) N = 437	1 일 1 회 150/320 마이크로그램 고용량 비율 (%) [발생 수] (95 % CI) N = 443	1 일 1 회 400 마이크로그램 중간 용량 비율 (%) [발생 수] (95 % CI) N = 443	1 일 2 회 400 마이크로그램 고용량 비율 (%) [발생 수] (95 % CI) N = 440	
감염					
칸디다증*[1]	0.48 [2] (0.10, 1.63)	0.25 [1] (0.02, 1.34)	1.25 [5] (0.48, 2.75)	0.71 [5] (0.20, 1.94)	흔하지 않음
면역계 장애					
과민반응*[2]	1.20 [6] (0.46, 2.64)	1.88 [8] (0.89, 3.53)	2.26 [10] (1.12, 4.10)	0 [0]	흔함
혈관부종*[3]	0.47 [2] (0.10, 1.58)	0 [0]	0.48 [2] (0.10, 1.62)	0.48 [2] (0.10, 1.62)	흔하지 않음
대사 및 영양 장애					
고혈당증*[4]	0.98 [4] (0.33, 2.36)	0.97 [5] (0.33, 2.33)	1.52 [6] (0.63, 3.13)	0.23 [1] (0.02, 1.21)	흔하지 않음
신경계 장애					
두통*[5]	5.29 [25] (3.42, 7.73)	6.22 [39] (4.18, 8.82)	5.84 [33] (3.85, 8.40)	5.75 [37] (3.79, 8.27)	흔함
심장 장애					
	0.23 [1]	0.73 [3]	0.25 [1]	0.25 [1]	

빈맥*[6]	0.25 [1] (0.02, 1.25)	0.75 [3] (0.21, 2.00)	0.25 [1] (0.02, 1.31)	0.25 [1] (0.02, 1.32)	흔하지 않음
호흡, 흉부 및 종격 장애					
입인두 통증*[7]	1.92 [9] (0.91, 3.60)	3.11 [14] (1.74, 5.10)	2.87 [14] (1.57, 4.81)	2.41 [10] (1.24, 4.24)	흔함
발성장애	1.64 [7] (0.73, 3.22)	1.86 [9] (0.88, 3.49)	0.69 [3] (0.19, 1.88)	0.68 [4] (0.19, 1.88)	흔함
피부 및 피하 조직 장애					
발진*[8]	0 [0]	0.93 [4] (0.31, 2.23)	0.51 [2] (0.10, 1.71)	0 [0]	흔하지 않
가려움증*[9]	0.25 [1] (0.02, 1.32)	0.48 [2] (0.10, 1.62)	0.71 [3] (0.20, 1.96)	0 [0]	흔하지 않음
근골격 및 결합 조직 장애					
근골격 통증*[10]	4.53 [24] (2.83, 6.83)	2.65 [11] (1.41, 4.54)	2.16 [9] (1.07, 3.91)	2.62 [17] (1.39, 4.50)	흔함
근육 연축	0.47 [2] (0.10, 1.58)	0.47 [2] (0.10, 1.57)	0 [0]	0.72 [3] (0.20, 1.96)	흔하지 않음

* 3 건의 제 3 상 시험에서 관찰된 선호 용어 (PT, Preferred Term)에 대한 분류.

[1] 구강 칸디다증, 구인두 칸디다증.

[2] 약물 발진, 약물 과민반응, 과민반응, 발진, 홍반 발진, 소양성 발진, 두드러기.

[3] 알레르기성 부종, 혈관부종, 눈 주위 부종, 눈꺼풀 부종.

[4] 혈중 글루코오스 증가, 고혈당증.

[5] 두통, 긴장성 두통.

[6] 심박수 증가, 빈맥, 동성 빈맥, 심실상성 빈맥.

[7] 구강 통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 인후 자극, 연하통.

[8] 약물 발진, 발진, 홍반 발진, 소양성 발진.

[9] 항문 가려움증, 안구 가려움증, 코 가려움증, 가려움증, 생식기 가려움증.

[10] 등의 통증, 근골격 통증, 근육통, 목의 통증, 근골격 가슴 통증.

2) PALLADIUM 임상시험에서 약물과의 인과관계가 분명히 밝혀지지 않은 이상사례 중 가장 흔한 것은 천식(악화) (26.9%), 비인두염(12.9%), 상기도감염(5.9%), 기관지염(5.0%)이었다.

5. 일반적 주의

1) 심혈관계 영향: 베타2효능약을 함유하는 다른 의약품과 같이, 이 약은 일부 환자에서 맥박수, 혈압 및/또는 관련 증상의 증가와 같은 임상적으로 유의할 만한 심혈관계 영향을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생하는 경우, 치료를 중단해야 할 수 있다. 이 약은 심혈관 질환 (관상동맥 질환, 급성 심근경색, 심 부정맥, 고혈압), 경련 질환 또는 갑상선중독증을 보이는 환자, 그리고 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자에서 주의 하에 사용되어야 한다.

베타2 효능약이 T 파의 편평화, QT 간격의 연장, 및 ST 분절 하강과 같은 심전도(ECG)의 변화를 일으키는 것으로 보고되었지만, 이러한 사항의 임상적 유의성은 알려진 바 없다. 따라서 지속성 베타2 효능약(LABA) 혹은 이 약과 같이 LABA를 함유하는 복합제는 QT 간격의 연장을 보이거나 의심되는 환자, QT 간격에 영향을 미치는 약물로 치료받은 환자에게 주의하여 사용하여야 한다.

2) 저칼륨혈증: 베타2 효능약은 일부 환자에서 유의할 만한 저칼륨혈증을 유발할 수 있는데, 이는 심혈관계에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다. 혈청 칼륨의 감소는 대개 일시적이고, 보충을 필요로 하지 않는다. 중증 천식 환자에서 저칼륨혈증은 저산소증이나 심 부정맥의 위험을 증가시킬 수 있는 병용 치료에 의해 악화될 수 있다 (5. 상호작용 참조). 이 약 임상시험에서, 권장되는 치료 용량에서의 임상적으로 유의한 저칼륨혈증은 관찰되지 않았다.

3) 고혈당증: 고용량 베타2 효능약 및 코르티코스테로이드 흡입은 혈당을 증가시킬 수 있다. 이 약으로 치료를 시작할 때, 당뇨병 환자들의 경우 혈당을 더 면밀하게 모니터링하여야 한다.

4) 스테로이드의 전신작용: 흡입 코르티코스테로이드제 투여에서, 특히 고용량을 장기간에 걸쳐 사용 시 전신작용이 발생할 수 있다. 이러한 작용은 경구 코르티코스테로이드제를 투여하는 경우보다 발생 가능성이 훨씬 적으며, 환자 개인별 그리고 코르티코스테로이드 제제 별로 다양할 수 있다.

발생 가능한 전신작용은 쿠싱증후군, 쿠싱양증후군, 부신기능 저하, 성장지연, 골 무기질 밀도 감소, 백내장, 녹내장 및 드물게 정신·행동 영향(정신운동 과잉 항진, 수면장애, 불안, 우울, 공격성)을 포함하므로 흡입 코르티코스테로이드의 용량은 천식 증상 조절 유지에 효과적인 가장 적은 용량으로 정하는 것이 중요하다. 시야흐림 등의 시각 장애가 발생한 경우 백내장, 녹내장, 드물게 중심성장액맥락망막병증 등 전신 또는 국소 코르티코스테로이드 사용에 따라 보고된 안질환에 대해 안과의사의 진찰을 받아야 한다. 이 약은 폐 결핵 환자 또는 만성감염, 치료되지 않은 감염증이 있는 환자에서 주의하여 투여되어야 한다.

6. 상호작용

이 약의 특이적인 상호작용 시험은 수행된 바 없다. 잠재적인 상호작용 정보는 각 성분의 단독 요법에 근거한다.

이 약은 흡입 투여 후 혈장 농도가 낮기 때문에, 임상 용량에서 이 약으로 인하여 발생하는 임상적으로 유의한 약동학적 약물 상호작용은 없을 것으로 여겨진다. 항정 상태(steady-state) 조건에서 경구 흡입된 인다카테롤 및 모메타손 푸로에이트의 병용 투여는 어느 활성 성분의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

1) QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약품: 베타2 효능약을 함유하는 다른 의약품과 마찬가지로 이 약이 QT 간격에 미치는 영향이 심화될 수 있기 때문에, 모노아민 산화효소 억제제 (MAO 억제제), 삼환계 항우울제 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약품으로 치료 중인 환자에서 주의하여 투여되어야 한다. QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약품은 심실 부정맥의 위험도 증가시킬 수 있다.

2) 레보도파, 레보티록신, 옥시토신은 베타2-교감신경작용약물에 대한 심장내성에 장애를 일으킬 수 있다.

3) 교감신경작용약물 : 다른 교감신경작용 약물(단독 또는 병용 요법의 일부)과의 병용투여는 인다카테롤의 이상반응을 증강시킬 수 있다.

4) 저칼륨혈증 치료제: 메틸잔틴 (methylxanthine) 유도체, 스테로이드 또는 비-칼륨-보존 이뇨제와의 병용 치료는 베타2효능약으로 발생 가능한 잠재적 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다.

5) 베타 차단제: 베타 차단제는 베타2 효능약의 효과를 약화시키거나 길항 할 수 있다. 그러므로, 이 약은 베타 차단제를 사용해야만 하는 강력한 이유가 있지 않은 이상, 함께 투여될 수 없다. 필요한 경우 심장 선택적인 베타 차단제가 선호될 수 있으나, 이 역시 반드시 주의 하에 투여되어야 한다.

6) CYP3A4 및 P-당단백질 억제제와의 상호작용: CYP3A4 및 P-당단백질(P-gp) 억제는 치료 용량에서의 이 약의 안전성에 영향을 미치지 않는다. 인다카테롤의 청소율(CYP3A4 및 P-gp) 또는 모메타손 푸로에이트의 청소율(CYP3A4)에 영향을 미치는 핵심 요소의 억제는 인다카테롤 또는 모메타손 푸로에이트의 전신 노출을 2배까지 증가시킨다. 흡입 투여 이후의 혈장 농도가 매우 낮기 때문에, 모메타손 푸로에이트의 임상적으로 유의할 만한 약물 상호작용의 가능성은 낮다. 그러나, 강력한 CYP3A4 억제제 (예. 케토코나졸, 이트라코나졸, 넬피나비어, 리토나비어, 코비시스타트)와 병용 투여될 때, 모메타손 푸로에이트의 전신 노출이 증가될 가능성이 있다.

7) 그 밖의 지속성 베타2 효능약: 이 약과 지속성 베타2 효능약을 함유하는 다른 의약품과의 병용 투여는 연구된 바 없고 이상반응을 심화시킬 수 있기 때문에 권고되지 않는다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부: 약물 관련 위험을 알리기 위한 목적으로서 이 약 또는 그 개별 성분 (인다카테롤 및 모메타손 푸로에이트)의 임부 사용에 대한 자료는 불충분하다. 토끼를 대상으로 한 동물 시험에서 한개의 특정 골격 변이 건

수 증가와 관련된 생식독성이 나타났다. 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려진 바 없다. 임신한 마우스, 랫드 및 토끼를 통한 동물 생식 시험에서, 모메타손 푸로에이트는 태자 기형 발생률 증가 그리고 태자 생존 및 성장 감소를 유발하였다.

이 약은 임부에 대해 예상되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 정당화하는 경우에만 사용되어야 한다.

(1) 질병 관련 모체 및/또는 배아, 태아 위험성: 잘 조절되지 않는, 또는 중등도로 조절되는 천식을 보이는 여성에서, 모체 및 미숙아의 전자간증, 출생 시 과소체중아 및 임신 주수 대비 작은 신생아와 같은 일련의 출생 전후 부정적 결과에 대한 위험성이 증가한다. 천식이 있는 임부는 면밀하게 모니터링 되어야 하고 최적의 천식 조절을 유지하기 위해 필요에 따라 약물이 조절되어야 한다.

(2) 분만 및 출산: 베타2 효능약을 함유하는 다른 의약품과 마찬가지로, 인다카테롤은 자궁 평활근의 이완 효과로 인해 분만을 억제할 수 있다.

2) 수유부: 사람 모유 내 인다카테롤 또는 모메타손푸로에이트의 유무, 수유 아동에 대한 영향, 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 모메타손 푸로에이트와 유사한 그 밖의 흡입 코르티코스테로이드제는 모유로 이행된다. 인다카테롤 (대사체 포함) 및 모메타손 푸로에이트는 수유 중인 랫드의 모유에서 검출되었다.

모유 수유로 받는 발달 및 건강상의 이점은 이 약을 필요로 하는 산모의 임상적 필요성과 수유 아동이 이 약 또는 모체의 기저상태로부터 받는 모든 잠재적 이상반응과 함께 고려되어야 한다.

3) 수태능: 동물을 대상으로 한 생식 시험 및 그 밖의 자료는 수컷이나 암컷의 수태능에 대한 영향을 보이지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 과량투여가 의심되는 경우 일반적인 지지 요법과 대증 치료가 시작되어야 한다.

과량투여는 개별 성분의 약리학적 작용과 관련된 징후, 증상 또는 이상반응을 일으킬 수 있다(예를 들어, 빈맥, 떨림, 심계항진, 두통, 오심, 구토, 졸음, 심실 부정맥, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당증, 시상하부 뇌하수체 부신 축 기능의 억제). 베타2 아드레날린 영향을 치료하기 위해 심장선택적 베타 차단제의 사용이 고려될 수 있으나, 이러한 베타2차단제의 사용은 기관지연축을 유발할 수 있기 때문에 임상의의 감독 하에 각별한 주의 하에 사용되어야 한다. 심각한 경우 입원이 필요할 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 흡입용으로만 사용하고 캡슐을 삼켜서는 안된다. 환자에게 이 약을 올바르게 투여하는 방법을 교육하고, 호흡의 개선을 경험하지 못한 환자의 경우 캡슐을 흡입하지 않고 삼켜왔는지 여부를 확인하여야 한다.

2) 이 약은 반드시 첨부된 이 약의 브리즈헬러 흡입기를 사용하여 투여하며, 각각 새로운 처방으로 제공된 새 흡입기를 사용한다.

3) 이 약은 매일 동일한 시간대에 투여하도록 하며, 이는 하루 중 시간에 관계 없이 정한다.

4) 캡슐을 습기와 빛을 피해 항상 블리스터 안에 보관하고, 사용 직전에 개봉한다.

5) 흡입 후 물로 입을 헹구고, 헹군 물은 삼키지 않는다.

6) 투여를 놓친 경우 같은 날에 최대한 빨리 투여한다. 하루에 1회를 초과하여 투여하지 않는다.

7) 브리즈헬러(흡입기) 사용 방법

①1단계: 흡입기 뚜껑을 위로 당겨 분리하여 흡입기를 연다. 블리스터 한 개를 뜯은 후 보호 필름을 벗기고 캡슐을 꺼낸다. 이 때 캡슐을 호일 쪽으로 눌러서는 안 되며, 캡슐을 삼켜서도 안 된다. 캡슐을 넣은 다음 흡입기를 닫는다. 절대 흡입구에 바로 캡슐을 넣지 않는다.

②2단계: 흡입기를 똑바로 세우고 측면 버튼을 동시에 완전히 눌러 캡슐을 뚫는다. 캡슐이 뚫릴 때 “딱” 소리가 나야 하며, 캡슐은 한 번만 뚫어야 한다. 눌렀던 측면 버튼에서 손을 뗀다.

2단계에서 캡슐을 뚫는 동작이 한번을 초과하였을 때 캡슐이 부서질 확률이 높다.

③3단계: 숨을 완전히 내쉰다. 이때, 흡입구로 숨을 내쉬어서는 안 된다. 흡입기를 잡고 흡입구를 입에 넣은 다음 그 주위를 입술로 꽉 문다. 이 때 측면 버튼을 눌러서는 안 된다. 약물을 깊이 흡입한다. 가능한 한 깊고 빠르게 호흡한다. 흡입하는 동안 윙 하는 소리가 나며, 약물의 맛을 느낄 수 있다. 최대 5초 동안 숨을 참는다. 1회 투약이 끝나면 물로 입을 헹구고 헹군 물은 뱉는다.

윙 하는 소리가 들리지 않을 때 : 캡슐이 캡슐 챔버에 고정되어 있을 수 있다. 이 경우 브리즈헬러를 열고 브리즈헬러를 톡톡 두드려 캡슐을 느슨하게 한다. 이 때 양 버튼을 눌러서는 안된다. 3단계를 반복하여 이 약을 흡입한다.

④4단계: 캡슐이 비어 있는지 확인한다. 흡입기를 열어서 캡슐 안에 분말이 남아 있는지 확인한다. 캡슐 안에 분말이 남아 있는 경우, 흡입기를 닫고 3단계를 반복한다. 비어있는 캡슐을 쓰레기통에 버린다. 흡입기를 닫고 뚜껑을 씌운다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 25 °C 이하의 장소에 습기와 빛을 차단하여 보관한다.