

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014 년 7 월 일

담당자	연구관	과 장
조일영	강주혜	손수정

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)글락소스미스클라인	② 문서번호	20130108189(13.6.28.) 20130108200(13.6.28.)
③ 제 품 명	렐바100엘립타 렐바200엘립타	④ 구분	전문, 수입, 흡입제, 분류번호: 220
⑤ 원료약품분량 (주성분)	렐바100: 플루티카손프로에이트(미분화) 100mcg, 빌란테롤트리페나테이트(미분화) 40mcg (빌란테롤로서 25mcg) 렐바100: 플루티카손프로에이트(미분화) 200mcg, 빌란테롤트리페나테이트(미분화) 40mcg (빌란테롤로서 25mcg)		
⑥ 성 상	흰색가루가 충전된 포장이 흡입기에 장착된 흡입제		
⑦ 신청효능·효과	렐바100엘립타	렐바200엘립타	
	<p>1. 흡입용 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않고 필요시 속효성 베타2-효능약을 사용하는 환자에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 소아 및 성인의 정기적인 천식 치료</p> <p>2. 정기적인 기관지 확장제 치료에도 불구하고 악화된 이력이 있는 성인에서 예측 정상(기관지 확장제 사용 후) FEV1 수치가 70% 미만인 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상 치료</p>		
⑧ 신청용법·용량	렐바100엘립타	렐바200엘립타	
	<p>1. 천식</p> <p>1) 성인 및 12세 이상의 소아 플루티카손프로에이트 100μg + 빌란</p>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>테롤 25μg을 1일 1회 흡입하거나 또는 플루티카손푸로에이트 200μg + 빌란테롤 25μg을 1일 1회 흡입한다.</p> <p>이 약 흡입 시, 환자는 대개 15분 내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 시에도 지속적으로 사용해야 한다. 이 약의 투여 기간 동안 증상이 발생하면, 즉각적인 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 사용해야 한다.</p> <p>저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상의 소아에서는 이 약의 시작용량으로 100/25μg이 권장된다. 만약 환자가 이 약 100/25μg으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/25μg으로 용량을 증가할 수 있다.</p> <p>환자는 정기적으로 의사의 진단을 받아 최적의 용량을 유지할 수 있도록 해야 하며 의학적 조언 없이 환자 임의로 용량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 천식 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최저용량으로 한다.</p> <p>고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상 소아에서는 이 약 200/25μg이 권장된다. 이 약의 최대 권장 용량은 1일 1회 200/25μg이다.</p> <p>2) 12세 미만 소아 12세 미만 소아의 천식 치료에 대한 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>2. 만성폐쇄성폐질환</p>	<p>테롤 25μg을 1일 1회 흡입하거나 또는 플루티카손푸로에이트 200μg + 빌란테롤 25μg을 1일 1회 흡입한다.</p> <p>이 약 흡입 시, 환자는 대개 15분 내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 시에도 지속적으로 사용해야 한다. 이 약의 투여 기간 동안 증상이 발생하면, 즉각적인 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 사용해야 한다.</p> <p>저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상의 소아에서는 이 약의 시작용량으로 100/25μg이 권장된다. 만약 환자가 이 약 100/25μg으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/25μg으로 용량을 증가할 수 있다.</p> <p>환자는 정기적으로 의사의 진단을 받아 최적의 용량을 유지할 수 있도록 해야 하며 의학적 조언 없이 환자 임의로 용량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 천식 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최저용량으로 한다.</p> <p>고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상 소아에서는 이 약 200/25μg이 권장된다. 이 약의 최대 권장 용량은 1일 1회 200/25μg이다.</p> <p>2) 12세 미만 소아 12세 미만 소아의 천식 치료에 대한 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>2. 고령자(> 65세)</p>
--	--	---

	<p>1) 성인 플루티카손 푸로에이트 100μg + 빌란테롤 25μg을 1일 1회 흡입한다. 이 약 흡입 시, 환자는 대개 16-17분 내에 폐 기능 개선을 경험한다.</p> <p>2) 소아 만성폐쇄성폐질환 소아 환자에서 이 약의 사용경험은 없다.</p> <p>3. 고령자(> 65세) 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>4. 신장애 환자 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>5. 간장애 환자 경증, 중등도 및 중증의 간장애 환자에서는 플루티카손푸로에이트의 전신 노출(Cmax 및 AUC)이 증가하였다. 간장애 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응의 위험이 증가할 수 있으므로 간장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에서 최대 용량은 1일 1회 100/25μg이다.</p>	<p>용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>3. 신장애 환자 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>4. 간장애 환자 경증, 중등도 및 중증의 간장애 환자에서는 플루티카손푸로에이트의 전신 노출(Cmax 및 AUC)이 증가하였다. 간장애 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응의 위험이 증가할 수 있으므로 간장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에서 최대 용량은 1일 1회 100/25μg이다.</p>
<p>⑨ 저장방법 및 사용(유효)기간</p>	<p>기밀용기, 25℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월</p>	
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 신물질(미분화 빌란테롤트리페나테이트)와 기허가품목 아바미스나잘스프레이(플루티카손푸로에이트)의 투여경로(비강→흡입) 및 효능군(알레르기성 비염→천식, COPD)을 변경하여 복합제로 개발하고자 함 • ICS(inhaled corticosteroid) / LABA(long acting beta₂ agonist)는 악화이력이나 중증의 기도 제한이 있는 COPD 환자 및 ICS 단독요법이 충분하지 않은 중등도~중증의 지속성 천식환자에 대한 치료제로 확립되어 있음 * 근거: 천식 치료지침 [Global Initiative for Asthma (GINA), 2011] 및 COPD 치료지침 [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011] • 현행 ICS/LABA 복합제는 1일 2회 투여해야하므로 환자들의 투약 순 	

	응도 개선을 목적으로 1일 1회 복합제를 개발하고자 함			
⑪ 약리작용기전	플루티카손푸로에이트: ICS(inhaled corticosteroid) 빌란테롤트리페나테이트: LABA(long acting beta ₂ agonist)			
⑫ 국내외 사용현황	• 동 품목의 국외 허가 현황			
		FDA	EMA	PMDA
	품목명	BREO ELLIPTA	Relvar Elipta	Relvar Elipta
	성분	플루티카손 푸로에이트 (미분화)/빌란테롤 100 mcg/25mcg	플루티카손 푸로에이트 (미분화)/빌란테롤 100 mcg/25mcg 200 mcg/25mcg	플루티카손 푸로에이트 (미분화)/ 빌란테롤 100 mcg/25mcg 200 mcg/25mcg
	허가일	13.5.10.	13.11.13.	13.5.
효능효과	<p>maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. BREO ELLIPTA is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations.</p> <p>* BREO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma.</p>	<p>① Asthma Relvar Elipta is indicated for the regular treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older where use of a combination medicinal product (long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate: -patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as needed' inhaled short acting beta2-agonists.</p> <p>② COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Relvar Elipta is indicated for the symptomatic treatment of adults with COPD with a FEV1<70% predicted normal (post-bronchodilator) with an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy.</p>	Bronchial asthma (in the case where concurrent use of inhaled corticosteroid [ICS] and long-acting inhaled beta2 agonist is required)	
용법용량	BREO ELLIPTA 100 mcg/25 mcg should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only. After inhalation, the patient should rinse his/her	COPD The recommended dose to treat COPD is one inhalation (92 micrograms of fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol) once daily	Usually for adults, one inhalation of Relvar 100 Elipta (25 µg as vilanterol and 100 µg as fluticasone furoate) should be administered once daily.	

		<p>mouth with water without swallowing to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.</p> <p>BREO ELLIPTA should be taken at the same time every day. Do not use BREO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.</p> <p>No dosage adjustment is required for geriatric patients, patients with hepatic impairment, or renally impaired patients</p>	<p>at the same time each day.</p> <p>Asthma</p> <p>The recommended dose to treat asthma is one inhalation (92 micrograms of fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol) once daily at the same time each day.</p> <p>If you have severe asthma, your doctor may decide that you should use one inhalation of the higher strength inhaler (184 micrograms fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol). This dose is also used once daily at the same time each day.</p>	<p>However, depending on the patient's symptoms, one inhalation of Relvar 200 Ellipta (25 µg as vilanterol and 200 µg as fluticasone furoate) may be administered once daily.</p>
--	--	--	--	---

- 유사한 국내 허가 품목

<단일제>

① (주)글락소스미스클라인, 아바미스나잘스프레이

- 허가: 신약, 08.5.14. (재심사 08.5.14.~14.5.13.)
- 성분: 미분화플루티카손푸로에이트
- 효능효과: 성인 및 2세 이상의 소아에서 계절성 또는 통년성 알레르기 비염 증상의 치료

<복합제>

① (주)글락소스미스클라인, 세레타이드100, 250, 500 디스커스

- 허가: 99.07.24.
- 성분: 플루티카손프로피오네이트(미분화), 살메테롤크시나포산염(미분화)
- 효능효과:
 1. 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 천식의 치료(흡입제-분말 100, 250, 500 µg)
 2. 만성기관지염과 관련된 만성폐쇄폐질환 환자의 기도 폐색 치료를 위한 유지요법(흡입제-분말 250 µg)

	<p>② 한국아스트라제네카(주), 심비코트터부헬러80/4.5, 320/9, 160/4.5 마이 크로그램</p> <ul style="list-style-type: none"> - 허가: 01.02.06. / 03.11.21. / 01.02.06. - 성분: 부데소니드(미분화), 포르모테롤푸마르산염수화물 - 효능효과: 천식환자의 치료 <p>③ 코오롱제약(주), 포스터100/6 에이치에프에이</p> <ul style="list-style-type: none"> - 허가: 08.7.24. - 성분: 베클로메타손 디프로피오네이트, 푸마르산포르모테롤이수화물 - 효능효과: 지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료
⑬ 관련조항	<p>의약품의 품목허가신고심사 규정 제2조제7호 신약</p> <p>[별표1] I. 신약, 2. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품</p>
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>1. 임상시험계획서 심사 이력</p> <p>① (B2C109575) 지속성 천식이 있는 청소년 및 성인 피험자에서 28일 동안 1일 1회 부여한 GW642444M의 유효성 및 안전성을 위약과 비교, 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 용량 확인 시험 (임상관리과-285호, 08.4.21.)</p> <p>② (B2C111045) COPD환자에서 GW642444M와 위약을 비교한 용량 탐색 시험 (임상관리과-423호, 08.6.3.)</p> <p>② (HZC112206, ver 1.0) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 피험자에서 새로운 건조 분말흡입기 (NDPI)를 통해 1 일 1 회 오전 투여한 플루티카손푸로에이트 (FF)/GW642444 흡입 분말 복합제 및 개별 성분의 유효성과 안전성을 위약과 비교, 평가하는 24 주 임상시험 (임상제도과-176호, 10.2.5.)</p> <p>③ (HZA113091, ver 1.0)성인 및 청소년에서 지속성 천식 치료 시 플루티카손 푸로에이트 (FF)/GW642444 흡입 분말과 프로피온산 플루티카손 (FP)/살메테롤 흡입 분말의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 맹검, 이중 위약, 평행군, 다기관 임상시험(임상제도과-1635호, 10.8.2.)</p> <p>④ (HZC113684, Ver1.0)만성 폐쇄성 폐질환(COPD)이 있는 아시아계 피험자에서 새로운 건조 분말 흡입기를 통해 1일 1회 투여한 플루티카손 푸로에이트(FF, GW685698)/빌란테롤 트리페나테이트(VI, GW642444) 흡입 분말의 유효성과 안전성을 위약과 비교, 평가하는 24주 임상시험(임상제도과- 1760 호, 10.8.20.)</p> <p>붙임 1. 안전성·유효성 검토요약</p>	

투여군에 일부 참여하였으며 이들을 포함한 전체 환자군에서 2가지 용량 모두 치료 효과의 개선과 내약성을 입증하였음. 18세 이상 성인 환자와 청소년 환자의 FF 및 VI의 약동학 파라미터를 비교한 결과, AUC 및 Cmax가 서로 유사하였고 안전성 및 유효성 평가 변수 결과에서도 연령에 따른 유의한 차이 없이 유사한 경향을 보인 바, 청소년 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 보여짐. 또한 천식은 5세를 기준으로 0~4세 미만의 소아에서 다양한 병리학적 특징을 가지며 이들 연령군이 전체 인구에 비해 유병률이 증가하므로 5세를 기준으로 진단법, 치료방법 등이 달라짐. 천식 치료에 대한 국제적 가이드라인에서도 이를 반영하여 5세를 기준으로 진단법과 약물 치료가 달라짐. 따라서 이와 같은 점을 고려하였을 때 천식에 대한 치료적 확증 임상시험에 참여한 12~17세 이상의 청소년 환자 수가 제한적이었으나 이들 환자군에 대해서도 성인 환자와 동일한 효능효과 및 용법용량을 부여할 수 있을 것으로 보여짐

- 동 품목의 주성분인 FF 및 VI의 인종간 노출도를 population PK meta-analysis를 통해 예측하여 비교 분석한 결과, 천식 및 COPD 환자 모두에서 코카시안에 비해 한국인을 포함한 아시아인이 AUC와 Cmax가 증가(2배 이내)하였지만 신청 용량인 200mcg 이내에서는 약동학 파라미터 증가 시 코티솔 억제 효과 증가 양상은 나타나지 않았음. VI는 코카시안에 비해 아시아인에서 AUC는 유사하고 Cmax가 증가(3배 이내)하였으나 심박수 증가 양상은 나타나지 않았음. 따라서 코카시안에 비해 한국인을 포함한 아시아인에서 2가지 주성분의 노출이 증가할 것으로 예측되나 각 성분의 약리기전과 관련된 이상반응의 가능성은 적을 것으로 기대되는 바, 아시아인에서의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 보여짐
- 가교 자료 분석 결과, 한국인이 참여한 COPD 환자에 대한 치료적 확증 임상시험에서 유효성 평가 변수 결과에 대해 한국인-비한국인간 차이가 없음을 입증하였고 이를 뒷받침하는 추가 자료로 각 평가 변수 결과와 인종간에 교호 작용이 없음을 입증하는 통계 결과를 제시하였음. 안전성에 대한 인종간 비교 분석 결과, 각 성분의 약리기전과 관련된 이상반응 중 일부는 한국인에서 발생률이 증가하였으나 개별 사례를 분석한 결과, 대부분이 약물과의 인과 관계가 없었으며 전체 안전성 프로파일에서도 한국인과 비한국인이 서로 유사하였으며 인종차로 인한 유의적인 이상반응 사례는 없었음. 이는 한국인과 일본인을 통합하여 동아시아인-비동아시아인을 비교 분석한 결과와도 일치하는 바, 한국인에서의 유효성 및 안전성은 전체인종과 유사할 것으로 기대됨

<약어>

- GW685698 : 플루티카손프로에이트
- FF : 플루티카손프로에이트
- GW642444 : 빌란테롤트리페나테이트
- VI : 빌란테롤트리페나테이트

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

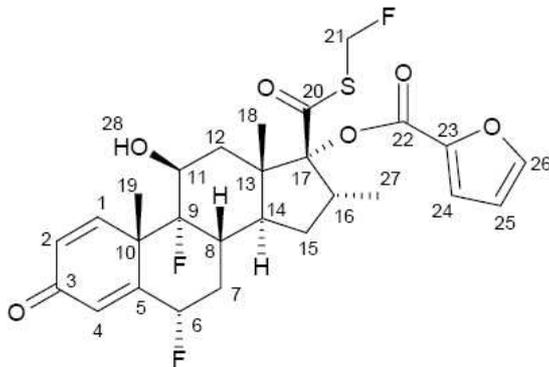
- ICS(inhaled corticosteroid) / LABA(long acting beta₂ agonist)는 현재 약화 이력이나 중증의 기도 제한이 있는 COPD 환자에 대한 국제 치료지침과 ICS 단독요법이 충분하지 않은 중등도~중증의 지속성 천식환자에 대한 치료제로 확립되어 있음
 - 천식 치료지침 [Global Initiative for Asthma (GINA), 2011] 및 COPD 치료지침 [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011]
- 현행 ICS/LABA 복합제는 1일 2회 투여해야하므로 환자들의 투약 순응도 개선을 목적으로 1일 1회 복합제를 개발하고자 함

1.2. 약리작용기전

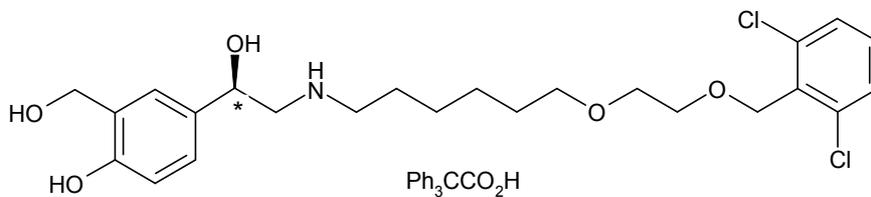
- 플루티카손푸로에이트: ICS (inhaled corticosteroid)
- 빌란테롤트리페나테이트: LABA (long acting beta₂ agonist)

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

① 플루티카손푸로에이트(미분화)



② 빌란테롤트리페나테이트(미분화)



3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

① GW685698(플루티카손푸로에이트)+GW642444(빌란테롤트리페나테이트) 복합 요법

- ※ 종 선택: Sprague Dawley 랫트, 비글견

- 1) 반복 투여 독성 시험
- 2) 면역 독성 시험
- 3) 생식 독성 시험
- 4) 유년기 독성 시험

② GW685698(플루티카손푸로에이트)

※ 종 선택: CD-1 마우스, Wistar Han 또는 Sprague Dawley 랫트 Hartley 기니픽, New Zealand White 토끼, 비글견

- 1) 단회 투여 독성 시험
- 2) 반복 투여 독성 시험
- 3) 유전 독성 시험
- 4) 발암성 시험
- 5) 생식 독성 시험
- 6) 유년기 독성 시험
- 7) 국소 내약성 시험
- 8) 기타 독성 시험

③ GW642444(빌란테롤트리페나테이트)

※ 종 선택: Sprague Dawley 랫트, 비글견, CD-1 마우스, New Zealand White 토끼

- 1) 단회 투여 독성 시험
- 2) 반복 투여 독성 시험
- 3) 유전 독성 시험
- 4) 발암성 시험
- 5) 생식 독성 시험
- 6) 유년기 독성 시험
- 7) 국소 내약성 시험
- 8) 기타 독성 시험

4.1. 검토의견

- GW685698(플루티카손푸로에이트) 또는 GW642444(빌란테롤트리페나테이트) 모두 복합 투여 시 단일 성분보다 유의적으로 큰 독성을 일으킬 가능성이 나타나지 않았으며 사람에게 두 가지 성분의 복합제 상용 흡입제 사용 시 유의적으로 안전성의 문제를 일으킬 것으로 예상되는 소견은 없었음. 따라서 동 흡입제의 1일 최대 용량인 200/25 mcg은 우수한 내약성을 나타낼 것으로 기대됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- ① GW685698(플루티카손푸로에이트)
- ② GW642444(빌란테롤트리페나테이트)

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- ① GW685698(플루티카손프로에이트) : 랫트, 비글견
- ② GW642444(빌란테롤트리페나테이트) : 비글견

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- ① GW685698(플루티카손프로에이트) : 마우스, 랫트, 토끼, 비글견
- ② GW642444(빌란테롤트리페나테이트) : 랫트, 비글견

5.4. 검토의견

- 효력 시험 결과, 플루티카손프로에이트는 기존 ICS 성분인 플루티카손프로피오네이트 보다 당질 코르티코이드 수용체에 대해 약 70% 큰 친화력으로 결합하고 수용체로부터 매우 느리게 해리되므로 약효의 지속성이 개선되어 1일 1회 용법에 기여할 것으로 판단됨. 빌란테롤은 신물질의 LABA 성분으로 기존에 사용되던 성분들과 비교 시 유사한 역가 및 유효성을 보임
- 일반 약리 시험 결과, 플루티카손프로에이트는 심혈관계를 비롯하여 중추 및 말초에 유의적인 영향을 미치지 않을 것으로 판단되며 빌란테롤은 심혈관계에 영향(일과성 빈맥 및 QTc 간격 연장 발생)을 미쳤으나 그 정도가 크지 않았고 사람에게서 QTc 간격 연장을 일으킬 가능성은 크지 않음
- 두 성분 모두 흡입 투여 되므로 전신 노출량은 제한적이며 광범위한 일차 통과 대사에 의해 경구 생체 이용률이 낮으므로 축적의 위험성은 크지 않을 것으로 판단됨. 주요 대사 경로는 CYP3A4에 의해 일어나므로 CYP3A4 억제제 또는 기질에 해당하는 약물과 병용 투여 시 주의해야 할 것으로 예측됨

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능 · 효과

렐바100엘립타	렐바200엘립타
<p>1. 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 청소년 및 성인의 정기적인 천식 치료</p> <p>2. 정기적인 기관지 확장제 치료에도 불구하고 악화된 이력이 있는 성인에서 예측 정상(기관지 확장제 사용 후) FEV₁ 수치가 70% 미만인 만성폐쇄폐질환 환자의 증상 치료</p>	<p>1. 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 청소년 및 성인의 정기적인 천식 치료</p>

• 신청 용법 · 용량 :

렐바100엘립타	렐바200엘립타
<p>1. 천식</p> <p>1) 성인 및 12세 이상의 청소년 플루티카손푸로에이트 100μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입, 또는 플루티카손푸로에이트 200μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입</p> <p>이 약 흡입 시, 환자는 대개 15분 내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 시에도 지속적으로 사용해야 한다. 약물 투여 기간 중 증상이 발생하면, 즉각적인 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 투여해야 한다.</p> <p>저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상의 청소년에게 이 약 100/25μg 시작 용량이 고려되어야 한다. 만약 환자가 이 약 100/25μg으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/25μg으로 용량을 증가하여 천식 조절의 추가적 개선을 제공할 수 있다.</p> <p>이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의학적 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다.</p> <p>고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상 청소년에게 이 약 200/25μg이 고려되어야 한다.</p> <p>이 약의 최고 권장 용량은 200/25μg 1일 1회 투여이다.</p>	<p>1. 천식</p> <p>1) 성인 및 12세 이상의 청소년 플루티카손푸로에이트 100μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입, 또는 플루티카손푸로에이트 200μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입</p> <p>이 약 흡입 시, 환자는 대개 15분 내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 시에도 지속적으로 사용해야 한다. 약물 투여 기간 중 증상이 발생하면, 즉각적인 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 투여해야 한다.</p> <p>저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상의 청소년에게 이 약 100/25μg 시작 용량이 고려되어야 한다. 만약 환자가 이 약 100/25μg으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/25μg으로 용량을 증가하여 천식 조절의 추가적 개선을 제공할 수 있다.</p> <p>이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의학적 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다.</p> <p>고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상 청소년에게 이 약 200/25μg이 고려되어야 한다.</p> <p>이 약의 최고 권장 용량은 200/25μg 1일 1회 투여이다.</p>

<p>2) 12세 미만 소아 12세 미만 소아의 천식 치료시 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.</p> <p>2. 만성폐쇄폐질환 1) 18세 이상 성인 플루티카손 푸로에이트 100μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입</p> <p>이 약 흡입 시, 환자는 대개 16-17분 내에 폐 기능 개선을 경험한다.</p> <p>2) 소아 만성폐쇄폐질환 소아 환자군에서 이 약의 적절한 사용경험은 없다.</p> <p>3. 고령자(65세 초과) 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>4. 신 장애 환자 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>5. 간 장애 환자 경증, 중등도 및 중증의 간 장애 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 플루티카손푸로에이트의 전신 노출(Cmax 및 AUC)이 증가되는 것으로 나타났다. 간 장애 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응 위험성이 높아질 수 있으므로 간 장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 중등도 또는 중증의 간 장애 환자에서 최고용량은 100/25μg이다.</p>	<p>2) 12세 미만 소아 12세 미만 소아의 천식 치료시 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.</p> <p>2. 고령자(65세 초과) 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>3. 신 장애 환자 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>4. 간 장애 환자 경증, 중등도 및 중증의 간 장애 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 플루티카손푸로에이트의 전신 노출(Cmax 및 AUC)이 증가되는 것으로 나타났다. 간 장애 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응 위험성이 높아질 수 있으므로 간 장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 중등도 또는 중증의 간 장애 환자에서 최고용량은 100/25μg이다.</p>
---	---

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 총 45건, 1상 임상자료 13건, 2상 임상자료 14건, 3상 임상자료 18건
 - 천식 환자 대상 임상시험 : 총 20건
 - 만성폐쇄성폐질환 환자 대상 임상시험 : 총 11건

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> • 건강한 시험대상자에게 FF/VI (200/100 mcg ~800/100 mcg)를 단회 흡입했을 때 FF AUC는 용량 비례적으로 상승하였으나 Cmax는 용량 비례성을 입증하지 못함 (근거: study No. HZA102932) • 건강한 시험대상자에게 VI를 25 mcg ~ 100 mcg 범위에서 14일간 반복 흡입했을 때 Cmax는 25 mcg ~ 100 mcg 범위에서 용량 비례성을 입증하였으나 AUC에 대해서는 용량비례성이 산출되지 못함 (근거: study No. B2C108784) • COPD 임상 용량 (100/25 mcg 1일 1회)에서 FF/VI 두 가지 성분은 선형적인 약동학 특성을 가질 것으로 예상됨
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<ul style="list-style-type: none"> • 전체 COPD 모집단에서 FF 용량(FF/VI 50/25, 100/25 및 200/25 mcg)에 따라 유효성 평가변수 값이 달라진다는 증거는 없었음. 또한 한국 및 비-한국 COPD 피험자 사이의 유효성 결과는 통계학적으로 유의한 차이가 없었음. 따라서 한국인 피험자에서 FF 용량 반응은 임상 용량 FF/VI 100/25 mcg에서 완만할 것으로 예상됨 • 전체 COPD 모집단에서, VI 25 mcg과 함께 동시 투여한 FF (50, 100, 200 mcg)의 용량이 증가함에 따라 이상 반응을 보이는 피험자의 비율이 증가하는 경향은 나타나지 않았으므로 모든 이상 반응에 대한 FF (+ VI 25 mcg) 용량-반응 관계는 상대적으로 완만할 것으로 예상됨 • 혈청 코티졸에 관한 Emax 모델링 결과, 일본 및 서양인 피험자의 FF AUC와 혈청 코티졸 억제 간에 유사한 관계가 나타났으며

	Less	More likely	Comments
			임상 흡입 용량 100 mcg에서는 유의성있는 혈청 코티졸 수치변화 없었음. 고용량의 베타 ₂ -효능약 투여는 심박수에 영향을 미칠 수 있지만, 일본 및 서양시험대상자 모두에서 흡입 VI Cmax 와 심박수 간의 관계는 알았음. 따라서 COPD에 제안된 FF/VI 100/25 mcg 용량에 대해 한국인 피험자에서의 유효성 및 안전성 용량 반응 관계는 완만한 영역에 있는 것으로 보여짐
Therapeutic range	Wide	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> • COPD 피험자에게 4배 범위의 흡입 FF 용량(50 ~ 200 mcg)과 VI 25 mcg을 동시에 투여하였을 때 유효성과 수용가능한 안전성 및 내약성 프로파일이 나타남. 따라서 FF/VI는 100/25 mcg 용량 주변에서 좁은 치료용량 범위를 갖지 않는 것으로 보여짐 • 중증 신장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않음 (근거 : study No. HZA113970) • 경증, 중등증 또는 중증 간장애 환자에서는 용량 감소가 필요함 (근거 : study No. HZA111789)
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> • FF 및 VI는 다양한 대사물로 광범위하게 대사되며 두 성분 모두 CYP3A4에 의해 대사됨. 동 효소가 두 화합물의 대사에 크게 기여하지만 FF 및 VI 모두 여러 대사 경로를 가짐 • CYP3A4는 FF 및 VI의 대사에 크게 기여하는 효소이며 다양한 CYP3A4 대립형질과 다형성이 확인되었지만, 어느 모집단에서도 개체간 편차의 CYP3A4 활성에 대한 기여도는 제한적임. <i>in vivo</i> 상에서 CYP3A4 평균 활성은 동아시아 및 유럽계 시험대상자에서 기본적으로 유사하며 FF 정맥내 투여 후, PK 수치는 건강한 동아시아인과 백인 피험자에서 유사했음
Bioavailability	high	Low	<ul style="list-style-type: none"> • FF의 경구 생체이용률은 낮으며(1.26%), VI의 경구 생체이용률도 낮음(<2%). FF/VI는 경구 투여용이 아니므로 음식의 영향은 최소일 것으로 예상됨 • 흡입 후 FF 전신 노출은 주로 폐로 전달된 부분의 흡수에 의한 것이며 흡입 투여시 FF의 절대 생체이용률은 낮음. HPA 축 기능에 대한 영향은 백인 피험자와 동아시아 피험자에서 차이가 없었음 • 흡입 후 VI 전신 노출은 폐로부터 흡수된

	Less	More likely	Comments
			약물에 의한 것이며 흡입 투여시 VI의 절대 생체이용률은 낮으며 (27.3%), 음식의 영향은 최소한일 것으로 예상됨
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> • <i>In vitro</i> 단백질 결합 연구에서, 플루티카손프로에이트는 사람 혈장에서 높은 단백질 결합률 (>99.6 %)을 보이며 주로 알부민 (96%) 및 α_1-acidglycoprotein(90%)에 결합하는 것으로 나타남 • <i>In vitro</i> 단백질 결합 연구에서, 빌란테롤은 사람 혈장에서 높은 단백질 결합률 (93.9%)을 보이며 알부민(60%), α_1-acidglycoprotein(61%)에 중등도로 결합하고 사람 γ-글로블린에는 더 낮은 비율로 (8%) 결합하는 것으로 나타남
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> • 폐에서의 국소 효과를 위해 낮은 용량의 FF/VI가 경구 흡입으로 투여되므로 임상 용량에서 FF와 VI의 전신 노출은 둘 다 매우 낮으므로 전신 약물-약물 상호작용 가능성이 낮음 • FF와 VI의 경구 생체이용률은 매우 낮고 흡입 후 삼킨 약물의 전신 흡수는 매우 적으므로 음식은 경구 흡입 후 FF 또는 VI 전신 노출에 영향을 미친다고 예상되지 않음 • 강력한 CYP 3A4 억제제인 케토코나졸과 병용 투여한 경우, 두 성분 모두 전신노출이 증가하였으므로 병용투여를 피해야함 (근거 : study No. B2C112205) <ul style="list-style-type: none"> • 빌란테롤을 P-gp 및 CYP3A4 억제제인 베라과밀과 병용 투여한 경우, 빌란테롤의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았음 (근거 : study No.DB2113950))
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> • FF/VI는 경구 흡입으로 투여하여 폐에서 국소적으로 작용함. 임상 용량에서의 전신 노출은 매우 낮으며 이는 FF 및 VI의 낮은 용량과 낮은 경구 및 흡입 생체이용률을 반영함
Inappropriate use	Little potential	High	<ul style="list-style-type: none"> • 오용 가능성 적음
Multiple co-medication	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> • FF/VI는 COPD 및 그 증상의 치료를 위해 다른 약물과 함께 또는 고령자 모집단에서 병발 질환을 위한 치료제와 함께 투여될 가능성이 높으나 흡입용 FF/VI와 약물간 상호작용 가능성은 낮음

6.2.2. 가교자료평가

- 유효성 결과 비교 시, 한국인이 참여한 COPD 임상시험(HZC112206)과 동일한 디자인으로 수행된 임상시험(HZC112207)을 통합하여 한국인-비한국인 간의 유효성 차이를 비교하였음
- 안전성 결과 비교 시, HZC112206 및 HZC112207 이외에 한국인 시험대상자가 포함된 B2C111045(용량 결정 시험)을 통합하여 한국인-비한국인 간의 안전성 차이를 비교하였음

구분	한국인 대상 임상시험 Protocol No : HZC112206	외국 임상시험 Protocol No : HZC112207
대상환자	중증 COPD 환자	중증 COPD 환자
대상약물	HZC112206: 위약군, FF/VI 50/25mcg, FF/VI 100/25mcg, VI 25mcg, FF 100mcg	HZC112207: 위약군, FF/VI 200/25mcg, FF/VI 100/25mcg, VI 25mcg, FF 100mcg, FF 200mcg
투여방법 및 기간	6개월 동안 1일 1회 아침에 흡입	6개월 동안 1일 1회 아침에 흡입

- 참고자료로 한국인과 일본인을 통합하여 동아시아인(한국인+일본인) vs 비동아시아인 간의 유효성 및 안전성을 비교 분석한 가교자료를 제출하였음
 - 유효성 및 안전성 결과 비교 시 통합한 임상시험은 한국인 가교자료와 동일함
 - 단, 한국인은 200/25 군에 포함되지 않았으므로 동 군의 결과는 모두 일본인 결과에 해당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	FDA	EMA	PMDA
품목명	BREO ELLIPTA	Relvar Elipta	Relvar Elipta
성분	플루티카손 푸로에이트(미분화)/빌란테롤 100 mcg/25mcg	플루티카손 푸로에이트(미분화)/빌란테롤 100 mcg/25mcg 200 mcg/25mcg	플루티카손 푸로에이트(미분화)/ 빌란테롤 100 mcg/25mcg 200 mcg/25mcg
허가일	13.5.10.	13.11.13.	13.5.
효능효과	maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. BREO ELLIPTA is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of	① Asthma Relvar Ellipta is indicated for the regular treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older where use of a combination medicinal product (long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid) is	Bronchial asthma (in the case where concurrent use of inhaled corticosteroid [ICS] and long-acting inhaled beta2 agonist is required)

	<p>exacerbations.</p> <p>* BREO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma.</p>	<p>appropriate:</p> <p>-patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as needed' inhaled short acting beta2-agonists.</p> <p>② COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)</p> <p>Relvar Ellipta is indicated for the symptomatic treatment of adults with COPD with a FEV1<70% predicted normal (post-bronchodilator) with an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy.</p>	
용법용량	<p>BREO ELLIPTA 100 mcg/25 mcg should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only. After inhalation, the patient should rinse his/her mouth with water without swallowing to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.</p> <p>BREO ELLIPTA should be taken at the same time every day. Do not use BREO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.</p> <p>No dosage adjustment is required for geriatric patients, patients with hepatic impairment, or renally impaired patients</p>	<p>COPD</p> <p>The recommended dose to treat COPD is one inhalation (92 micrograms of fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol) once daily at the same time each day.</p> <p>Asthma</p> <p>The recommended dose to treat asthma is one inhalation (92 micrograms of fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol) once daily at the same time each day.</p> <p>If you have severe asthma, your doctor may decide that you should use one inhalation of the higher strength inhaler (184 micrograms fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol). This dose is also used once daily at the same time each day.</p>	<p>Usually for adults, one inhalation of Relvar 100 Ellipta (25 µg as vilanterol and 100 µg as fluticasone furoate) should be administered once daily. However, depending on the patient's symptoms, one inhalation of Relvar 200 Ellipta (25 µg as vilanterol and 200 µg as fluticasone furoate) may be administered once daily.</p>

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

품목명	(주)글락소스미스클라인 렐바100엘립타	(주)글락소스미스클라인 세레타이드 100, 250, 500	한국아스트라제네카(주) 심비코트터부헬러 80/4.5,
-----	--------------------------	-------------------------------------	----------------------------------

	렐바200엘립타	디스커스	160/4.5, 320/9 마이크로그람
허가일자	신청 품목	99.07.24.	01.02.06. / 03.11.21. / 01.02.06.
주성분	플루티카손 푸로에이트 빌란테롤 트리페나테이트	플루티카손프로티오네이트 살메테롤그시나포산염	부테소니드 포르모테롤푸마르산염수화물
효능효과	1. 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 12세 이상 청소년 및 성인의 정기적인 천식 치료(100, 200 엘립타) 2. 정기적인 기관지 확장제 치료에도 불구하고 악화된 이력이 있는 성인에서 예측 정상(기관지 확장제 사용 후) FEV ₁ 수치가 70% 미만인 만성폐쇄폐질환 환자의 증상 치료(100 엘립타)	1. 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 천식의 치료(흡입제-분말 100, 250, 500 µg) 2. 만성기관지염과 관련된 만성폐쇄폐질환 환자의 기도 폐색 치료를 위한 유지요법(흡입제-분말 250 µg)	천식환자의 치료 (80/4.5 mcg) 중증의 만성폐쇄성폐질환 (FEV ₁ 값이 예상 정상치의 50% 미만) (160/4.5, 320/9 mcg)
용법용량	1. 천식 1) 성인 및 12세 이상의 청소년 플루티카손푸로에이트 100µg 및 빌란테롤 25µg 1일 1회 흡입, 또는 플루티카손푸로에이트 200µg 및 빌란테롤 25µg 1일 1회 흡입 이 약 흡입 시, 환자는 대개 15분 내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 시에도 지속적으로 사용해야 한다. 약물 투여 기간 중 증상이 발생하면, 즉각적인 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 투여해야 한다. 저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는	이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 하며, 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다. 이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다. 질환의 중증도에 따라서 적절한 양의 플루티카손프로피오네이트가 함유된 이 약을 투여해야 하며, 권장량 이상의 용량투여가 필요하면 적절한 베타효능약 또는 코르티코스테로이드를 처방해야 한다.	<천식> - 이 약은 천식의 초기치료 용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐만 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자 개개인이 복합제로서 가능한 용량 이외의 복합 용량을 필요로 하는 경우 개개성분의 흡입제에 의한 적절한 용량의 β ₂ 효능약이나 코르티코스테로이드를 처방하여야 한다. - 환자는 정기적으로 의사의 진단을 받아 최적의 용량을 유지할 수 있도록 해야 하며 천식증상을 조절할 수 있는 최저용량으로 유지되어야 한다. 증상조절이 최저 추천용량에서 유지될 때 다음 단계는 흡입용 코르티코스테로이드를 단독투여하는 방법이 될 수 있다.

	<p>성인 및 12세 이상의 청소년에게 이 약 100/25μg 시작 용량이 고려되어야 한다. 만약 환자가 이 약 100/25μg으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/25μg으로 용량을 증가하여 천식 조절의 추가적 개선을 제공할 수 있다. 이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의학적 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 성인 및 12세 이상 청소년에게 이 약 200/25μg이 고려되어야 한다. 이 약의 최고 권장 용량은 200/25μg 1일 1회 투여이다.</p> <p>2) 12세 미만 소아 12세 미만 소아의 천식 치료시 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.</p> <p>2. 만성폐쇄폐질환</p> <p>1) 18세 이상 성인 플루티카손 푸로에이트 100μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입</p> <p>이 약 흡입 시, 환자는 대개 16-17분 내에 폐 기능 개선을 경험한다.</p>	<p>1. 천식</p> <p>1) 성인 및 12세 이상의 소아 : 질환의 심각도에 따라 다음 용량을 분무흡입한다. 살메테롤 50 μg + 플루티카손프로피오네이트 100 μg을 1일 2회 또는 살메테롤 50 μg + 플루티카손프로피오네이트 250 μg을 1일 2회 또는 살메테롤 50 μg + 플루티카손프로피오네이트 500 μg을 1일 2회</p> <p>2) 4 ~ 11세의 소아 : 살메테롤 50 μg + 플루티카손프로피오네이트 100 μg을 1일 2회 분무흡입한다.</p> <p>3) 4세 미만의 소아에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료는 없다.</p> <p>2. 만성폐쇄폐질환</p> <p>성인 : 살메테롤 50 μg + 플루티카손프로피오네이트 250 μg을 1일 2회</p> <p>3. 고령자 또는 신부전 환자에서 투여량을 조절할 필요가 없으며 간부전 환자에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료가 없다.</p>	<p>1. 증상완화요법을 포함한 유지요법 (maintenance and reliever therapy)</p> <p>- 이 약은 유지요법으로 사용하고, 증상완화를 위하여 필요시 추가 흡입한다. 환자는 항상 구제요법을 위하여 이 약을 휴대하여야 한다.</p> <p>- 이 약의 증상완화요법을 포함한 유지요법은 특히 다음의 환자에서 고려되어야 한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 천식이 충분히 조절되지 않고 자주 증상완화요법이 필요한 환자 · 과거 간헐적인 천식악화를 경험한 환자 <p>- 증상완화를 위하여 이 약의 흡입횟수가 높은 환자는 용량관련 이상반응의 모니터링이 필요하다.</p> <p>- 추천용량</p> <p>(1) 12세 이상의 청소년 및 성인 : 1회 2번을 1일 1회 흡입, 또는 1회 1번을 1일 2회 흡입한다. 일부 환자들은 1회 2번을 1일 2회 흡입할 수 있다. 증상완화를 위하여 필요시 추가적으로 흡입해야 하며 환자가 1회 6번을 초과하여 흡입하지 않도록 한다. 총 1일 흡입용량은 8번 이하이지만 예외적인 경우 일시적으로 1일 최대 12번까지 흡입할 수 있다.</p> <p>1일 흡입용량이 8번 이상 요구되는 환자는 추가적인 의학적 처치가 필요하며, 환자의 상태를 재평가하고, 유지요법을 재고하여야 한다.</p>
--	--	---	--

	<p>2) 소아 만성폐쇄폐질환 소아 환자군에서 이 약의 적절한 사용경험은 없다.</p> <p>3. 고령자(65세 초과) 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>4. 신 장애 환자 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>5. 간 장애 환자 경증, 중등도 및 중증의 간 장애 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 플루티카손푸로에이트의 전신 노출(C_{max} 및 AUC)이 증가되는 것으로 나타났다. 간 장애 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응 위험성이 높아질 수 있으므로 간 장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 중등도 또는 중증의 간 장애 환자에서 최고용량은 100/25 µg이다.</p>	<p>(2) 12세 미만의 소아 : 12세 미만의 소아에게 증상완화를 포함한 유지요법은 추천되지 않는다.</p> <p>2. 유지요법(regular maintenance therapy) :</p> <p>- 환자는 이 약의 유지요법 용량을 사용하고 증상완화의 목적을 위해서는 별도의 속효성 기관지확장제를 사용한다. 환자는 항상 별도의 속효성 기관지확장제를 휴대하여야 한다.</p> <p>- 추천용량</p> <p>(1) 18세 이상의 성인 : 1회 1~2번을 1일 2회 흡입하거나 또는 1회 1~2번 1일 1회 흡입한다. 일부환자는 최대 1회 4번을 1일 2회까지 흡입할 수 있다.</p> <p>(2) 12~17세의 청소년 : 1회 1~2번을 1일 2회 흡입하거나 또는 1회 1~2번 1일 1회 저녁에 흡입한다.</p> <p>(3) 6세 이상 12세 미만 소아 : 1회 1번을 1일 2회 흡입한다. 1일 최대 2번까지 흡입할 수 있다.</p> <p>(4) 6세미만의 소아 : 6세 미만의 소아에 대하여 이 약의 투여는 추천되지 않는다.</p> <p>- 이 약 1일 2회 투여로 증상이 조절될 경우, 지속형 기관지 확장제가 증상 조절에 필요하다는 의사의 처방이 있는 경우에 한하여, 최저유효용량으로의 용량 조절 범위에 이 약 1일 1회 투여가 포함될 수 있다.</p> <p>- 구제요법으로 사용하는</p>
--	--	---

			<p>기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다.</p> <p>3. 특정 환자군</p> <ul style="list-style-type: none"> - 노인환자의 경우 용량을 조절할 필요는 없다. - 간이나 신손상 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 부데소니드와 포르모테롤은 주로 간대사를 통해 제거되므로 심각한 간경화 환자에서는 노출의 증가가 예상된다. <p><만성폐쇄성폐질환> 성인 : 1회 2번을 1일 2회 흡입</p>
--	--	--	--