

의약품 허가보고서

접수일자	2014.7.2.	접수번호 (접수일자)	20140114380 20140114420 20140114475
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국아스트라제네카(주)		
제품명	심비코트라피헬러 40/2.25, 80/2.25, 160/4.5 마이크로그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	부테소니드 포르모테롤푸마르산염수화물 [DMF 번호 : 20120906-187-I-61-02]		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1회 분무량 중, 부테소니드(미분화)(별규) 40, 80, 160 μ g 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)(별규) 2.25, 2.25, 4.5 μ g		
신청 사항	효능효과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 심비코트라피헬러 40/2.25μg, 심비코트라피헬러 80/2.25μg 천식환자의 치료 ○ 심비코트라피헬러 160/4.5μg 천식환자의 치료, 중증의 만성폐쇄성폐질환 	
	용법용량	<ul style="list-style-type: none"> ○ 심비코트라피헬러 40/2.25μg, 80/2.25μg <천식> <p>이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 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.</p> <p>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>	

		<p>1. 증상완화요법을 포함한 유지요법 (maintenance and reliever therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 유지요법대로 투여하면서, 증상완화를 위해 필요시 추가 흡입을 병행하는 요법이다. 필요시 추가 흡입하는 요법은 신속한 증상완화 및 천식조절 상태의 개선 효과를 나타낸다. 이 요법을 따르는 환자는 항상 구제요법을 위하여 이 약을 휴대하여야 하며, 별도의 다른 흡입기는 필요하지 않다. 임상연구 결과, 이 약을 유지요법으로만 사용하면서 별도의 속효성 기관지확장제를 사용할 때보다, 이 약을 증상완화요법을 포함한 유지요법으로 사용할 때 심각한 증상 악화를 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다. - 추천용량 <ul style="list-style-type: none"> 12세 이상의 청소년 및 성인 : 유지요법용량으로서 1회 4번을 1일 1회 아침 또는 저녁에 흡입하거나 1회 2번을 1일 2회 아침, 저녁으로 흡입한다. 이 함량의 제품을 중증 천식 환자에게 사용하는 것은 적절하지 않다. - 증상완화를 위해 필요시 추가적으로 2번 흡입해야 한다. 이후에도 증상이 수 분간 더 지속되면, 추가적으로 2번 흡입하며 환자가 1회에 12번을 초과하여 흡입하지 않도록 한다. 총 1일 흡입 용량은 16번 이하이지만 예외적인 경우 일시적으로 1일 최대 24번까지 흡입할 수 있다. 만약 환자가 적절한 유지요법과 함께 증상완화를 위한 추가적 흡입을 하고도 증상의 악화를 경험하는 경우 증상의 원인을 재평가 받아야 한다. <p>2. 유지요법 (regular maintenance therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 정해진 유지요법 용량대로 투여하면서, 증상완화의 목적을 위해서는 별도의 속효성 기관지확장제를 사용하는 요법이다. 이 요법을 따르는 환자는 항상 별도의 속효성 기관지확장제를 휴대하여야 한다. - 이 약 1일 2회 투여로 증상이 조절될 경우, 지속형 기관지확장제가 증상조절에 필요하다는 의사의 처방이 있는 경우
--	--	---

에 한하여, 최저유효용량으로의 용량 조절 범위에 이 약 1일 1회 투여가 포함될 수 있다.

- 추천용량

(1) 18세 이상의 성인: 1회 2 또는 4번을 1일 1회 또는 2회 흡입한다. 천식이 악화될 때에는 일시적으로 최대 1회 8번을 1일 2회까지 유지용량으로서 흡입할 수 있다. 이 함량의 제품을 중증 천식 환자에게 사용하는 것은 적절하지 않다.

(2) 12~17세의 청소년: 1회 2 또는 4번을 1일 1회 또는 2회 흡입한다. 천식이 악화될 때에는 일시적으로 최대 1회 8번을 1일 2회까지 흡입할 수 있다.

- 구제요법으로 사용하는 기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다.

- 최적의 치료 효과를 위해 환자는 증상이 없는 경우에도 의사의 처방에 따라 이 약을 흡입해야 한다.

3. 특정환자군

- 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.

○ 심비코트라피렐러 160/4.5 μ g

<천식>

이 약은 유지요법으로만 사용되어야 하며, 증상완화를 포함한 유지요법을 위해서는 보다 낮은 함량의 제품을 사용한다.

이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 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.

		<p>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> <p>- 추천용량</p> <p>(1) 18세 이상의 성인: 1회 2번을 1일 1회 또는 2회 흡입한다. 천식이 악화될 때에는 일시적으로 최대 1회 4번을 1일 2회까지 유지용량으로서 흡입할 수 있다.</p> <p>(2) 12~17세의 청소년: 1회 2번을 1일 2회 흡입한다. 천식이 악화될 때에는 일시적으로 최대 1회 4번을 1일 2회까지 흡입할 수 있다.</p> <p>- 구제요법으로 사용하는 기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다. 최적의 치료 효과를 위해 환자는 증상이 없는 경우에도 의사의 처방에 따라 이 약을 흡입해야 한다.</p> <p>특정 환자군 :</p> <p>- 노인환자의 경우 용량을 조절할 필요는 없다.</p> <p>- 간이나 신손상 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 부데소니드와 포르모테롤은 주로 간대사를 통해 제거되므로 심각한 간경화 환자에서는 노출의 증가가 예상된다.</p> <p><만성폐쇄성폐질환></p> <p>성인 : 1회 2번을 1일 2회 흡입. 1일 최대 4번 흡입.</p>
최종 허가 사항	허가일자	2015.5.29.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조

	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	김은영, 김영주, 최영주	
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정훈, 강주혜, 최기환 (기시) 이경아, 박재현, 최기환	
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 황혜령, 박공수, 김상봉	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

○ 심비코트라피헬러 40/2.25 μ g, 심비코트라피헬러 80/2.25 μ g

천식환자의 치료

○ 심비코트라피헬러 160/4.5 μ g

천식환자의 치료, 중증의 만성폐쇄성폐질환

○ 용법·용량

○ 심비코트라피헬러 40/2.25 μ g, 심비코트라피헬러 80/2.25 μ g

<천식>

이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자 개개인이 복합제로서 가능한 용량 이외의 복합 용량을 필요로 하는 경우 개개 성분의 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.

1. 증상완화요법을 포함한 유지요법 (maintenance and reliever therapy)

- 유지요법대로 투여하면서, 증상완화를 위해 필요시 추가 흡입을 병행하는 요법이다. 필요시 추가 흡입하는 요법은 신속한 증상완화 및 천식조절 상태의 개선 효과를 나타낸다. 이 요법을 따르는 환자는 항상 구제요법을 위하여 이 약을 휴대하여야 하며, 별도의 다른 흡입기는 필요하지 않다.

- 추천용량

12세 이상의 청소년 및 성인 : 유지요법용량으로서 1회 4번을 1일 1회 아침 또는 저녁에 흡입하거나 1회 2번을 1일 2회 아침, 저녁으로 흡입한다. 이 함량의 제품을 중증 천식 환자에게 사용하는 것은 적절하지 않다.

- 증상완화를 위해 필요시 추가적으로 2번 흡입해야 한다. 이후에도 증상이 수 분간 더

지속되면, 추가적으로 2번 흡입 하며 환자가 1회에 12번을 초과하여 흡입하지 않도록 한다. 총 1일 흡입 용량은 16번 이하이지만 예외적인 경우 일시적으로 1일 최대 24번 까지 흡입할 수 있다.

만약 환자가 적절한 유지요법과 함께 증상완화를 위한 추가적 흡입을 하고도 증상의 악화를 경험하는 경우 증상의 원인을 재평가 받아야 한다.

2. 유지요법 (regular maintenance therapy)

- 정해진 유지요법 용량대로 투여하면서, 증상완화의 목적을 위해서는 별도의 속효성 기관지확장제를 사용하는 요법이다. 이 요법을 따르는 환자는 항상 별도의 속효성 기관지확장제를 휴대하여야 한다.
- 이 약 1일 2회 투여로 증상이 조절될 경우, 지속형 기관지 확장제가 증상조절에 필요하다는 의사의 처방이 있는 경우에 한하여, 최저유효용량으로의 용량 조절 범위에 이 약 1일 1회 투여가 포함될 수 있다.
- 추천용량
 - (1) 18세 이상의 성인: 1회 2 또는 4번을 1일 1회 또는 2회 흡입한다. 천식이 악화될 때에는 일시적으로 최대 1회 8번을 1일 2회까지 유지용량으로서 흡입할 수 있다. 이 함량의 제품을 중증 천식 환자에게 사용하는 것은 적절하지 않다.
 - (2) 12~17세의 청소년: 1회 2 또는 4번을 1일 1회 또는 2회 흡입한다.
- 구제요법으로 사용하는 기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다.
- 최적의 치료 효과를 위해 환자는 증상이 없는 경우에도 의사의 처방에 따라 이 약을 흡입해야 한다.

3. 특정환자군

- 고령자의 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.

○ 심비코트라피헬러 160/4.5 μ g

<천식>

이 약은 유지요법으로만 사용되어야 하며, 증상완화를 포함한 유지요법을 위해서는 보다 낮

은 함량의 제품을 사용한다.

이 약은 천식의 초기치료용은 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 개개 성분의 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.

- 추천용량

- (1) 18세 이상의 성인: 1회 2번을 1일 1회 또는 2회 흡입한다. 천식이 악화될 때에는 일시적으로 최대 1회 4번을 1일 2회까지 유지용량으로서 흡입할 수 있다.
- (2) 12~17세의 청소년: 1회 2번을 1일 2회 흡입한다.

- 구제요법으로 사용하는 기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다. 최적의 치료 효과를 위해 환자는 증상이 없는 경우에도 의사의 처방에 따라 이 약을 흡입해야 한다.

특정 환자군 :

- 고령자의 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.

<만성폐쇄성폐질환>

성인 : 1회 2번을 1일 2회 흡입. 1일 최대 4번 흡입.

○ 사용상의 주의사항

○ 심비코트라피헬러 40/2.25 μ g, 심비코트라피헬러 80/2.25 μ g

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

부데소니드나 포르모테롤 또는 다른 이 약의 구성성분에 과민증(알레르기성)인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이전의 전신 스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자

3. 이상반응

- 1) 이 약은 부데소니드와 포르모테롤을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 보고된 이상 반응의 종류 및 강도와 동일하게 발생할 수 있다. 두 약물의 병용으로 인해 이상반응의 증가는 없다. 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 떨림, 가슴 두근거림과 같이 β_2 효능약 요법시 약물학적으로 예측가능한 이상반응들이다. 이들은 경미하고 치료 수일내에 소실된다.
- 2) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 부데소니드를 이용한 3년간의 임상시험에서 피부타박상과 폐렴이 각각 10%, 6%의 빈도로 발생했으며 위약군에서는 각각 4%, 3%($p<0.001$, $p<0.01$)의 빈도로 발생했다.
- 3) 부데소니드 및 포르모테롤과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현 빈도수에 따라 구분하여 나열하였다.
 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 매우 드물게 ($< 1/10000$)

기관계	빈도	이상반응
심장	흔하게	가슴두근거림
	흔하지 않게	빈맥
	드물게	심방세동, 상심실성 빈맥, 기외수축 등 심장부 정맥 증상
	매우 드물게	협심증
내분비계	매우 드물게	전신적인 코르티코스테로이드 효과에 의한 증후 또는 증상(부신기능의 저하, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 골밀도 감소, 백내장, 녹내장 등)
위장관계	흔하지 않게	구역
면역계	드물게	즉시 또는 지연성 과민반응 (피진, 두드러기, 가려움, 피부염, 혈관부종, 아나필락시스 반응 등)
감염성 및 기생충성	흔하게	구강인두의 칸디다증
대사 및 영양	드물게	저칼륨혈증
	매우 드물게	고혈당
근골격계, 결합조직 및 뼈	흔하지 않게	근경련
신경계	흔하게	두통, 떨림
	흔하지 않게	어지러움
정신계	흔하지 않게	안절부절, 초조, 신경과민, 수면장애
	매우 드물게	우울, 행동장애 (주로 소아에서)
호흡기계, 흉부 및 종격계	흔하게	인후의 경미한 자극, 기침, 쉼 목소리
	드물게	기관지 경련
피부 및 피하조직	흔하지 않게	타박상
혈관계	매우 드물게	혈압변동

- 4) 다른 흡입제와 마찬가지로 극히 드물게 기이성 기관지경련이 발생할 수 있다.
- 5) 흡입 코르티코스테로이드의 전신 작용이 특히 장기간 고용량을 투여받는 환자에서 나타날 수 있다.
- 6) β_2 효능약 사용시 인슐린, 유리 지방산, 글리세롤, 케톤체의 혈중 농도가 증가할 수 있다.

4. 일반적 주의

- 1) 치료를 중단하고자 할 때에는 용량을 점차적으로 줄이는 방법이 추천되며 즉시 중단되어서는 안 된다.
- 2) 만일 환자의 치료가 불충분하거나 추천용량의 한계를 초과하여 복용하고 있으면 의학 적 대처가 요구된다. 구제요법으로 사용하는 기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다. 천식 조절의 갑작스러운 또는 점차적 인 악화는 생명을 위협할 수도 있으므로 환자에 대한 신속한 의학적 평가가 필요하다. 이런 상황에서는 경구용 코르티코스테로이드 요법과 같은 강화된 코르티코스테로이드 치료를 요하거나, 만일 감염이 있는 경우에는 항생제 요법의 추가를 고려해야 할 필요가 있다.
- 3) 환자는 이 약(이 약을 증상완화요법을 포함한 유지요법으로 사용하는 환자) 또는 별도의 속효성 기관지확장제(이 약을 유지요법 목적으로만 사용하는 환자)를 항상 휴대하여야 한다.
- 4) 환자는 증상이 없을 때에도 의사의 처방에 따라 이 약의 유지요법 용량을 매일 흡입하도록 한다. 운동과 같은 활동을 하기 전에 증상악화 예방의 목적으로 사용된 것에 대하여 연구된 바 없다. 천식 증상에 따라 이 약을 사용해야 하며, 운동과 같은 활동을 하기 전에 일반적으로 증상 예방의 목적으로 사용하지는 않는다. 이러한 경우 별도의 속효성 기관지확장제의 사용을 고려해야 한다.
- 5) 천식증상이 잘 조절되면 점진적으로 감량을 고려해야 한다. 감량을 위해 환자의 상태를 정기적으로 진단하는 것이 중요하다. 천식증상을 조절할 수 있는 최저용량으로 사용해야 한다(용법용량 항 참조).
- 6) 천식악화기에 이 약 투여를 시작해서는 안 된다.
- 7) 이 약을 사용하는 동안 심각한 천식관련 이상반응 및 증상악화가 나타날 수 있다. 이 약 사용 후에도 천식증상이 조절되지 않거나 악화되면 치료를 지속할 지에 대한 의학적 조언을 구해야 한다.
- 8) 다른 흡입제와 마찬가지로 이 약 투여후 바로 천명이 증가되면서 기이성 기관지경련이 일어날 수 있다. 이 때 이 약의 투여를 중지한다. 치료 방법을 재평가하고 필요한 경우 대체요법이 강구되어야 한다.
- 9) 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로, 특히 고용량을 장기간 연용한 환자에서 전신작용이 나타날 수 있으나 이러한 전신작용은 경구용 코르티코스테로이드 투여시 보다는 발생율이 낮다. 발생 가능한 전신작용은 부신억제, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 골밀도 감소, 백내장, 녹내장 등이다.
- 10) 특히 골다공증의 위험 요소를 함께 가지고 있으면서 이 약을 고용량 및 장기간 사용하는 환자들에게는, 골밀도에 영향을 미칠 가능성이 고려되어야 한다. 장기간의 연구에 의하면, 소아에게 흡입용 부데소니드를 평균 일일 용량 400 μg (metered dose) 또는 성인에게 평균 일일 용량 800 μg (metered dose)으로 투여하였을 때 골밀도에 대한 유의성 있는 영향이 없었다. 더 높은 용량에서 이 약의 영향에 대한 정보는 없다.
- 11) 성장이 지연되거나 또는 가능한 전신 효과의 위험성을 최소화하기 위해서는, 치료방

법을 검토하고 흡입 코르티코스테로이드의 용량을, 효과적인 조절이 유지되는 최저 용량으로 조절해야 한다.

- 12) 장기간동안 흡입 코르티코스테로이드로 치료 받는 소아의 신장(키)은 정기적으로 모니터링하도록 한다. 성장이 지연된다면, 흡입 코르티코스테로이드의 용량을 감소하는 것을 목표로 하여 치료 방법이 재평가되어야 한다. 코르티코스테로이드의 사용에 따른 이점과 성장 저해의 위험성을 면밀히 비교하여야 한다. 또한 소아 호흡기 전문의의 진료를 받는 것도 고려하여야 한다.
- 13) 장기간 임상시험에서 기인한 제한된 자료에 의하면, 흡입 부테소니드로 치료받은 대부분의 소아와 청소년은 궁극적으로 목표 성인 신장치에 도달할 것을 암시한다. 그러나 초기의 적지만 일시적인 성장 감소(약 1cm)가 관찰되었으며 이는 일반적으로 치료 첫해에 나타난다.
- 14) 이전의 전신 스테로이드요법으로 부신기능이 손상된 것으로 의심되는 어떠한 이유라도 있는 경우 이 약으로 전환할 때 주의하여야 한다. 흡입용 부테소니드 요법은 경구용 스테로이드의 사용을 최소화시키지만 경구용 스테로이드에서 전환한 환자는 부신손상의 위험이 상당 기간동안 유지될 수도 있다. 과거에 고용량의 코르티코스테로이드 요법이 긴급하게 필요했던 환자나 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드로 장기간 치료받는 환자에서는 위험이 있을 수도 있다. 스트레스나 대기 수술 기간동안에는 부가적인 전신적 코르티코스테로이드의 사용이 고려되어야 한다.
- 15) 당뇨병, 치료되지 않은 저칼륨혈증, 갑상선중독증, 크롬친화성세포종, 비후성 폐색성 심근병증, 특발성 대동맥판하부 협착증, 중증의 고혈압, 동맥류, 또는 허혈성 심질환, 부정맥, 중증 심부전과 같은 중증의 심혈관계 질환을 갖고 있는 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.
- 16) 모든 β_2 효능약 사용시 당뇨병 환자는 부가적인 혈당조절이 고려되어야 한다.
- 17) β_2 효능약의 고용량 투여시 심각한 저칼륨혈증이 발생할 가능성이 있다. Xanthine 유도체, 스테로이드, 이노제와 같이 저칼륨혈증을 유발하거나 저칼륨혈증 효과를 증대시킬 수 있는 약물과 β_2 효능약을 병용투여시, β_2 효능약의 저칼륨효과를 증가시킬 수 있다. 기관지확장제의 다양한 구제 요법을 수반하는 불안정형 천식, 관련된 위험이 저산소증에 의해 증가될 수 있는 중증의 급성 천식, 저칼륨혈증의 이상 반응이 증가될 수 있는 다른 조건에서 특별히 주의한다. 이러한 상황 하에서는 혈중 칼륨 농도를 모니터링하는 것이 바람직하다.
- 18) QTc 간격이 연장된 환자를 치료시에는 주의해야 한다. 포르모테롤 자체가 QTc 간격 연장을 일으킬 수 있다.
- 19) 기도에 활동성 또는 무활동성의 폐결핵, 진균성 또는 바이러스성 감염 환자에서는 흡입용 코르티코스테로이드의 필요성 및 용량이 재평가되어야 한다.
- 20) 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어 또는 기타 강력한 CYP3A4억제제와의 병용투여를 하지 말아야 한다. 그러나 불가능한 경우 가능한 한 긴 시간간격을 두고 투여해야 한다. 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받는 환자에서는 증상완화요법을 포함한 유지요법을 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

21) 특히, 이 약 투여중에 수두 또는 홍역에 감염되면, 치명적인 경과에 이를 수 있으므로, 다음 주의가 필요하다.

① 이 약 투여전에 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종의 유무를 확인한다.

② 수두 또는 홍역의 병력이 없는 환자에 대해서는 수두 또는 홍역에의 감염을 최대한 방지하여 충분한 배려와 관찰을 한다. 감염이 의심스러운 경우와 감염된 경우에는 즉시 진찰을 받아 지도하고, 적절한 처치를 한다.

③ 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종을 받은 적이 있는 환자에서도 이 약 투여중에 수두 또는 홍역이 나타날 가능성이 있으므로 유의한다.

22) 구강인두의 칸디다증의 위험을 최소화하기 위해 유지용량 흡입 후 물로 입 안을 헹구어 내도록 한다.

23) 이 약은 운전 및 기계작동 능력에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

24) 기존 치료법에 살메테롤 또는 위약을 추가했을 때의 안전성을 비교하고자 실시된 미국의 대규모 임상시험(SMART) 결과, 살메테롤 투여군에서 천식 관련 사망이 증가하였다. 이 임상 시험 결과는 아프리카계 미국인 환자의 경우 위약 투여시에 비해 살메테롤 투여시 중대한 호흡기계 관련 이상반응 또는 사망의 위험이 클 수 있음을 제시한다. 이러한 결과가 약물유전학 또는 다른 요인에 의한 것인지는 알려지지 않았다.

5. 상호작용

1) 베타차단제(점안제 포함), 특히 비선택성 베타차단제는 포르모테롤의 효과를 약화시키거나 저해할 수 있다. 따라서 반드시 투여해야 할 이유가 없는 한 베타차단제와 같이 투여하지 않는다.

2) 다른 베타효능약을 함유하는 약물과의 병용은 부가적인 작용을 나타낼 가능성이 있다.

3) 케토코나졸 200mg 1일 1회 투여는 병용한 경구용 부데소니드(3mg 1회 투여)의 혈중농도를 평균 6배 증가시켰다. 케토코나졸을 부데소니드 투여 12시간 후에 투여했을 때에는 평균 3배 증가시켰다. 흡입용 부데소니드에 대해서는 이런 상호작용의 정보가 부족하지만 혈중농도의 현저한 증가가 예상된다. 용량 추천자료가 부족하므로 두 약물의 병용은 피해야 한다. 반드시 두 약물을 병용해야 하는 경우에는 가능한 한 긴 시간간격을 두고 투여해야 하며 부데소니드 용량감소를 고려해야 한다. 다른 강력한 CYP3A4 저해제도 부데소니드의 혈중농도를 현저하게 증가시킬 것으로 생각된다. 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받는 환자에서는 증상완화요법을 포함한 유지요법을 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

4) 저칼륨혈증이 디기탈리스 배당체를 투여하는 환자에서 부정맥을 증가시킬 수 있다.

5) 부데소니드 및 포르모테롤과 다른 천식치료용 약물간의 상호작용은 보고된 바 없다.

6) 퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드, 폐노티아진계 약물, 항히스타민제(테르페나딘), MAO 저해제, 삼환계 항우울제와의 병용 투여는 QTc 간격을 연장시키고 심실성 부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.

7) L-도파, L-티록신, 옥시토신, 알코올은 β_2 -교감신경흥분제에 대한 심장 내성을 손상시킬 수 있다.

- 8) 푸라졸리돈, 프로카바진과 같이 유사 특성을 가지는 제제를 포함하는 MAO 저해제와의 병용 투여는 고혈압 반응을 악화시킬 수 있다.
- 9) 할로겐화 탄화수소로의 마취를 병용하는 환자에서는 부정맥의 위험이 증가한다.

6. 임부, 수유부에의 투여

1) 임부

- ① 이 약이나 부데소니드와 포르모테롤의 병용요법의 임신부에 대한 임상자료는 없다. 부데소니드와 포르모테롤 복합제제의 랫트에 대한 배·태자 발생독성 시험 결과, 복합제로 인한 추가적인 반응은 나타나지 않았다.
- ② 임신중인 여성의 포르모테롤 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물에서의 생식독성 실험 결과 아주 고용량으로 포르모테롤에 전신노출되었을 때 이상반응이 발생하였다.
- ③ 임신시 사용한 2000례가 넘는 자료에서 흡입 부데소니드의 사용과 관련하여 기형발생의 위험이 증가하지 않았다. 동물실험에서 코르티코스테로이드는 기형을 발생시킨 바 있으나 인체에서는 추천용량에서 관련없는 것으로 생각된다.
- ④ 동물실험에 의하면, 최기형성 용량 범위 아래 투여시, 과량의 출산 전의 글루코코르티코이드가 자궁내 성장 지연, 성체의 심혈관계 질환, 글루코코르티코이드 수용체 밀도의 영구적 손상, 신경전달물질의 교체 변화, 행동 변화의 위험을 증가시키는 것에 관여되어 있었다.
- ⑤ 이 약의 임신 중 사용은 사용상의 이익이 위험성을 상회할 경우에만 사용되어야 한다. 적절한 천식조절을 유지하는데 필요한 최소한의 유효용량의 부데소니드를 사용해야 한다.

2) 수유부

- ① 부데소니드는 유즙으로 분비되지만, 이 약의 치료용량을 투여받은 모체의 수유 영아에는 부데소니드에 기인한 영향이 없을 것으로 보인다.
- ② 포르모테롤이 인체 유즙을 통해 분비되는지는 알려진 바 없다. 랫트에서 소량의 포르모테롤이 모체의 유즙에서 검출되었다.
- ③ 수유부에 대한 투여는 모체에 대해 기대되는 유익이 유아에 미칠 위험성을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 12세 미만의 소아에 승인되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 포르모테롤의 과량투여시에는 β_2 효능약에서 나타나는 전형적인 증상과 같이 떨림, 두통, 가슴두근거림, 빈맥 등이 나타난다. 또한 저혈압, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당, 부정맥, 구역, 구토 등이 발생할 수 있다. 이에 대한 대증요법 및 보조요법이 요구될 수 있다. 급성 기관지폐쇄 환자에게 3시간 동안 90 μg 용량의 투여는 안전성에 있어서 어떤 문제도 일으키지 않았다.

2) 부데소니드는 급성으로 과량 투여했을 때 과도한 양이라 할지라도 임상적 문제점은 예상되지 않는다. 만성적으로 과도한 양을 투여했을 때에는 부신피질호르몬과다증, 부신억제와 같은 전신적인 글루코코르티코이드 효과가 일어날 수 있다.

9. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 분무할 때, 일정량의 현탁액이 알루미늄 캔으로부터 빠른 속도로 방출된다. 이 약의 분무와 동시에 환자가 흡입구를 통해 흡입하면, 약물이 들숨을 통해 기도로 유입된다.
- 2) 매번 사용 전 흡입기를 조심스럽게 흔들어 내용물이 적절히 섞이도록 한다.
- 3) 새 흡입기를 개봉했을 때, 일주일 이상 사용하지 않았을 때, 흡입기를 떨어뜨렸을 때에는 공중에 2회 분사하여 흡입기를 쓸 수 있는 상태로 준비시킨다.
- 4) 흡입구를 입에 대고 숨을 천천히 깊게 들이쉬면서 장치를 세게 눌러 약액이 분무되도록 한다. 계속 숨을 들이쉬던 뒤 약 10초간 또는 편해질 때까지 호흡을 중지한다.
- 5) 흡입기를 다시 흔들고 동일 과정을 반복한다.
- 6) 구강인두에 아구창 발생 위험을 최소화하기 위해 약물 투여 후 물로 입안을 헹구어 낸다.
- 7) 흡입구를 정기적으로, 1주일에 1회 이상 마른 천으로 닦아 낸다.
- 8) 흡입기를 수분에 노출시키지 않는다.

○ 심비코트라피헬러 160/4.5 μ g

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

부데소니드나 포르모테롤 또는 다른 이 약의 구성성분에 과민증(알레르기성)인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이전의 전신 스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자

3. 이상반응

- 1) 이 약은 부데소니드와 포르모테롤을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 보고된 이상반응의 종류 및 강도와 동일하게 발생할 수 있다. 두 약물의 병용으로 인해 이상반응의 증가는 없다. 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 떨림, 가슴 두근거림과 같이 β_2 효능약 요법시 약물학적으로 예측가능한 이상반응들이다. 이들은 경미하고 치료 수일내에 소실된다.
- 2) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 부데소니드를 이용한 3년간의 임상시험에서 피부타박상과 폐렴이 각각 10%, 6%의 빈도로 발생했으며 위약군에서는 각각 4%, 3%($p < 0.001$, $p < 0.01$)의 빈도로 발생했다.
- 3) 부데소니드 및 포르모테롤과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현 빈도수에 따라 구분하여 나열하였다.

매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000, < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10000, < 1/1000$), 매우 드물게 ($< 1/10000$)

기관계	빈도	이상반응
심장	흔하게	가슴두근거림
	흔하지 않게	빈맥
	드물게	심방세동, 상심실성 빈맥, 기외수축 등 심장부 정맥 증상
	매우 드물게	협심증
내분비계	매우 드물게	전신적인 코르티코스테로이드 효과에 의한 증후 또는 증상(부신기능의 저하, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 골밀도 감소, 백내장, 녹내장 등)
위장관계	흔하지 않게	구역
면역계	드물게	즉시 또는 지연성 과민반응 (피진, 두드러기, 가려움, 피부염, 혈관부종, 아나필락시스 반응 등)
감염성 및 기생충성	흔하게	구강인두의 칸디다증
대사 및 영양	드물게	저칼륨혈증
	매우 드물게	고혈당
근골격계, 결합조직 및 뼈	흔하지 않게	근경련
신경계	흔하게	두통, 떨림
	흔하지 않게	어지러움
정신계	흔하지 않게	안절부절, 초조, 신경과민, 수면장애
	매우 드물게	우울, 행동장애 (주로 소아에서)
호흡기계, 흉부 및 종격계	흔하게	인후의 경미한 자극, 기침, 쉼 목소리
	드물게	기관지 경련
피부 및 피하조직	흔하지 않게	타박상
혈관계	매우 드물게	혈압변동

- 4) 다른 흡입제와 마찬가지로 극히 드물게 기이성 기관지경련이 발생할 수 있다.
- 5) 흡입 코르티코스테로이드의 전신 작용이 특히 장기간 고용량을 투여받는 환자에서 나타날 수 있다.
- 6) β_2 효능약 사용시 인슐린, 유리 지방산, 글리세롤, 케톤체의 혈중 농도가 증가할 수 있다.

4. 일반적 주의

- 1) 치료를 중단하고자 할 때에는 용량을 점차적으로 줄이는 방법이 추천되며 즉시 중단되어서는 안 된다.
- 2) 만일 환자의 치료가 불충분하거나 추천용량의 한계를 초과하여 복용하고 있으면 의학 적 대처가 요구된다. 구제요법으로 사용하는 기관지확장제의 용량 증가는 기저 질환의 악화를 나타내며 천식 치료가 재평가되어야 한다. 천식 조절 또는 만성폐쇄성질환 조절의 갑작스러운 또는 점차적인 악화는 생명을 위협할 수도 있으므로 환자에 대한 신속한 의학적 평가가 필요하다. 이런 상황에서는 경구용 코르티코스테로이드 요법과 같은 강화된 코르티코스테로이드 치료를 요하거나, 만일 감염이 있는 경우에는 항생제 요법의

추가를 고려해야 할 필요가 있다.

- 3) 환자는 항상 구제용 흡입기를 휴대하여야 한다.
- 4) 환자는 증상이 없을 때에도 의사의 처방에 따라 이 약의 유지요법 용량을 매일 흡입하도록 한다. 운동과 같은 활동을 하기 전에 증상악화 예방의 목적으로 사용된 것에 대하여 연구된 바 없다.
- 5) 천식증상이 잘 조절되면 점진적으로 감량을 고려해야 한다. 감량을 위해 환자의 상태를 정기적으로 진단하는 것이 중요하다. 천식증상을 조절할 수 있는 최저용량으로 사용해야 한다(용법용량 항 참조).
- 6) 천식악화기에 이 약 투여를 시작해서는 안 된다.
- 7) 이 약을 사용하는 동안 심각한 천식관련 이상반응 및 증상악화가 나타날 수 있다. 이 약 사용 후에도 천식증상이 조절되지 않거나 악화되면 치료를 지속할 지에 대한 의학적 조언을 구해야 한다.
- 8) 다른 흡입제와 마찬가지로 이 약 투여후 바로 천명이 증가되면서 기이성 기관지경련이 일어날 수 있다. 이 때 이 약의 투여를 중지한다. 치료 방법을 재평가하고 필요한 경우 대체요법이 강구되어야 한다.
- 9) 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로, 특히 고용량을 장기간 연용한 환자에서 전신작용이 나타날 수 있으나 이러한 전신작용은 경구용 코르티코스테로이드 투여시 보다는 발생율이 낮다. 발생 가능한 전신작용은 부신억제, 소아 및 청소년에서의 성장 지연, 골밀도 감소, 백내장, 녹내장 등이다.
- 10) 특히 골다공증의 위험 요소를 함께 가지고 있으면서 이 약을 고용량 및 장기간 사용하는 환자들에게는, 골밀도에 영향을 미칠 가능성이 고려되어야 한다. 장기간의 연구에 의하면, 소아에게 흡입용 부테소니드를 평균 일일 용량 400 μg (metered dose) 또는 성인에게 평균 일일 용량 800 μg (metered dose)으로 투여하였을 때 골밀도에 대한 유의성 있는 영향이 없었다. 더 높은 용량에서 이 약의 영향에 대한 정보는 없다.
- 11) 성장이 지연되거나 또는 가능한 전신 효과의 위험성을 최소화하기 위해서는, 치료방법을 검토하고 흡입 코르티코스테로이드의 용량을, 효과적인 조절이 유지되는 최저 용량으로 조절해야 한다.
- 12) 장기간동안 흡입 코르티코스테로이드로 치료 받는 소아의 신장(키)은 정기적으로 모니터링하도록 한다. 성장이 지연된다면, 흡입 코르티코스테로이드의 용량을 감소하는 것을 목표로 하여 치료 방법이 재평가되어야 한다. 코르티코스테로이드의 사용에 따른 이점과 성장 저해의 위험성을 면밀히 비교하여야 한다. 또한 소아 호흡기 전문의의 진료를 받는 것도 고려하여야 한다.
- 13) 장기간 임상시험에서 기인한 제한된 자료에 의하면, 흡입 부테소니드로 치료받은 대부분의 소아와 청소년은 궁극적으로 목표 성인 신장치에 도달할 것을 암시한다. 그러나 초기의 적지만 일시적인 성장 감소(약 1cm)가 관찰되었으며 이는 일반적으로 치료 첫해에 나타난다.
- 14) 이전의 전신 스테로이드요법으로 부신기능이 손상된 것으로 의심되는 어떠한 이유라도 있는 경우 이 약으로 전환할 때 주의하여야 한다. 흡입용 부테소니드 요법은 경구용

스테로이드의 사용을 최소화시키지만 경구용 스테로이드에서 전환한 환자는 부신손상의 위험이 상당 기간동안 유지될 수도 있다. 과거에 고용량의 코르티코스테로이드 요법이 긴급하게 필요했던 환자나 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드로 장기간 치료받는 환자에서는 위험이 있을 수도 있다. 스트레스나 대기 수술 기간동안에는 부가적인 전신적 코르티코스테로이드의 사용이 고려되어야 한다.

- 15) 당뇨병, 치료되지 않은 저칼륨혈증, 갑상선중독증, 크롬친화성세포종, 비후성 폐색성 심근병증, 특발성 대동맥판하부 협착증, 중증의 고혈압, 동맥류, 또는 허혈성 심질환, 부정맥, 중증 심부전과 같은 중증의 심혈관계 질환을 갖고 있는 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.
- 16) 모든 β_2 효능약 사용시 당뇨병 환자는 부가적인 혈당조절이 고려되어야 한다.
- 17) β_2 효능약의 고용량 투여시 심각한 저칼륨혈증이 발생할 가능성이 있다. Xanthine 유도체, 스테로이드, 이노제와 같이 저칼륨혈증을 유발하거나 저칼륨혈증 효과를 증대시킬 수 있는 약물과 β_2 효능약을 병용투여시, β_2 효능약의 저칼륨효과를 증가시킬 수 있다. 기관지확장제의 다양한 구제 요법을 수반하는 불안정형 천식, 관련된 위험이 저산소증에 의해 증가될 수 있는 중증의 급성 천식, 저칼륨혈증의 이상 반응이 증가될 수 있는 다른 조건에서 특별히 주의한다. 이러한 상황 하에서는 혈중 칼륨 농도를 모니터링하는 것이 바람직하다.
- 18) QTc 간격이 연장된 환자를 치료시에는 주의해야 한다. 포르모테롤 자체가 QTc 간격 연장을 일으킬 수 있다.
- 19) 기도에 활동성 또는 무활동성의 폐결핵, 진균성 또는 바이러스성 감염 환자에서는 흡입용 코르티코스테로이드의 필요성 및 용량이 재평가되어야 한다.
- 20) 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어 또는 기타 강력한 CYP3A4억제제와의 병용투여를 하지 말아야 한다. 그러나 불가능한 경우 가능한 한 긴 시간간격을 두고 투여해야 한다.
- 21) 특히, 이 약 투여중에 수두 또는 홍역에 감염되면, 치명적인 경과에 이를 수 있으므로, 다음 주의가 필요하다.
 - ① 이 약 투여전에 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종의 유무를 확인한다.
 - ② 수두 또는 홍역의 병력이 없는 환자에 대해서는 수두 또는 홍역에의 감염을 최대한 방지하여 충분한 배려와 관찰을 한다. 감염이 의심스러운 경우와 감염된 경우에는 즉시 진찰을 받아 지도하고, 적절한 처치를 한다.
 - ③ 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종을 받은 적이 있는 환자에서도 이 약 투여중에 수두 또는 홍역이 나타날 가능성이 있으므로 유의한다.
- 22) 구강인두의 칸디다증의 위험을 최소화하기 위해 유지용량 흡입 후 물로 입 안을 헹구어 내도록 한다.
- 23) 이 약은 운전 및 기계작동 능력에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.
- 24) 기존 치료법에 살메테롤 또는 위약을 추가했을 때의 안전성을 비교하고자 실시된 미국의 대규모 임상시험(SMART) 결과, 살메테롤 투여군에서 천식 관련 사망이 증가하였다. 이 임상 시험 결과는 아프리카계 미국인 환자의 경우 위약 투여시에 비해 살메테롤

투여시 증대한 호흡기계 관련 이상반응 또는 사망의 위험이 클 수 있음을 제시한다. 이러한 결과가 약물유전학 또는 다른 요인에 의한 것인지는 알려지지 않았다.

5. 상호작용

- 1) 베타차단제(점안제 포함), 특히 비선택성 베타차단제는 포르모테롤의 효과를 약화시키거나 저해할 수 있다. 따라서 반드시 투여해야 할 이유가 없는 한 베타차단제와 같이 투여하지 않는다.
- 2) 다른 베타효능약을 함유하는 약물과의 병용은 부가적인 작용을 나타낼 가능성이 있다.
- 3) 케토코나졸 200mg 1일 1회 투여는 병용한 경구용 부데소니드(3mg 1회 투여)의 혈중농도를 평균 6배 증가시켰다. 케토코나졸을 부데소니드 투여 12시간 후에 투여했을 때에는 평균 3배 증가시켰다. 흡입용 부데소니드에 대해서는 이런 상호작용의 정보가 부족하지만 혈중농도의 현저한 증가가 예상된다. 용량 추천자료가 부족하므로 두 약물의 병용은 피해야 한다. 반드시 두 약물을 병용해야 하는 경우에는 가능한 한 긴 시간간격을 두고 투여해야 하며 부데소니드 용량감소를 고려해야 한다. 다른 강력한 CYP3A4 저해제도 부데소니드의 혈중농도를 현저하게 증가시킬 것으로 생각된다.
- 4) 저칼륨혈증이 디기탈리스 배당체를 투여하는 환자에서 부정맥을 증가시킬 수 있다.
- 5) 부데소니드 및 포르모테롤과 다른 천식치료용 약물간의 상호작용은 보고된 바 없다.
- 6) 퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드, 페노티아진계 약물, 항히스타민제(테르페나딘), MAO 저해제, 삼환계 항우울제와의 병용 투여는 QTc 간격을 연장시키고 심실성 부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 7) L-도파, L-티록신, 옥시토신, 알코올은 β_2 -교감신경흥분제에 대한 심장 내성을 손상시킬 수 있다.
- 8) 푸라졸리돈, 프로카바진과 같이 유사 특성을 가지는 제제를 포함하는 MAO 저해제와의 병용 투여는 고혈압 반응을 악화시킬 수 있다.
- 9) 할로젠화 탄화수소로의 마취를 병용하는 환자에서는 부정맥의 위험이 증가한다.

6. 임부, 수유부에의 투여

1) 임부

- ① 이 약이나 부데소니드와 포르모테롤의 병용요법의 임신부에 대한 임상자료는 없다. 부데소니드와 포르모테롤 복합제제의 랫트에 대한 배·태자 발생독성 시험 결과, 복합제로 인한 추가적인 반응은 나타나지 않았다.
- ② 임신중인 여성의 포르모테롤 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물에서의 생식독성 실험 결과 아주 고용량으로 포르모테롤에 전신노출되었을 때 이상반응이 발생하였다.
- ③ 임신시 사용한 2000례가 넘는 자료에서 흡입 부데소니드의 사용과 관련하여 기형발생의 위험이 증가하지 않았다. 동물실험에서 코르티코스테로이드는 기형을 발생시킨 바 있으나 인체에서는 추천용량에서 관련없는 것으로 생각된다.
- ④ 동물실험에 의하면, 최기형성 용량 범위 아래 투여시, 과량의 출산 전의 글루코코르티코이드가 자궁내 성장 지연, 성체의 심혈관계 질환, 글루코코르티코이드 수용체 밀

도의 영구적 손상, 신경전달물질의 교체 변화, 행동 변화의 위험을 증가시키는 것에 관여되어 있었다.

- ⑤ 이 약의 임신 중 사용은 사용상의 이익이 위험성을 상회할 경우에만 사용되어야 한다. 적절한 천식조절을 유지하는데 필요한 최소한의 유효용량의 부데소니드를 사용해야 한다.

2) 수유부

- ① 부데소니드는 유즙으로 분비되지만, 이 약의 치료용량을 투여받은 모체의 수유 영아에는 부데소니드에 기인한 영향이 없을 것으로 보인다.
- ② 포르모테롤이 인체 유즙을 통해 분비되는지는 알려진 바 없다. 랫트에서 소량의 포르모테롤이 모체의 유즙에서 검출되었다.
- ③ 수유부에 대한 투여는 모체에 대해 기대되는 유익이 유아에 미칠 위험성을 상회하는 경우에만 고려되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 12세 미만의 소아에 승인되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 포르모테롤의 과량투여시에는 β_2 효능약에서 나타나는 전형적인 증상과 같이 떨림, 두통, 가슴두근거림, 빈맥 등이 나타난다. 또한 저혈압, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당, 부정맥, 구역, 구토 등이 발생할 수 있다. 이에 대한 대증요법 및 보조요법이 요구될 수 있다. 급성 기관지폐쇄 환자에게 3시간 동안 90 μg 용량의 투여는 안전성에 있어서 어떤 문제도 일으키지 않았다.
- 2) 부데소니드는 급성으로 과량 투여했을 때 과도한 양이라 할지라도 임상적 문제점은 예상되지 않는다. 만성적으로 과도한 양을 투여했을 때에는 부신피질호르몬과다증, 부신억제와 같은 전신적인 글루코코르티코이드 효과가 일어날 수 있다.

9. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 분무할 때, 일정량의 현탁액이 알루미늄 캔으로부터 빠른 속도로 방출된다. 이 약의 분무와 동시에 환자가 흡입구를 통해 흡입하면, 약물이 들숨을 통해 기도도 유입된다.
- 2) 매번 사용 전 흡입기를 조심스럽게 흔들어 내용물이 적절히 섞이도록 한다.
- 3) 새 흡입기를 개봉했을 때, 일주일 이상 사용하지 않았을 때, 흡입기를 떨어뜨렸을 때에는 공중에 2회 분사하여 흡입기를 쓸 수 있는 상태로 준비시킨다.
- 4) 흡입구를 입에 대고 숨을 천천히 깊게 들이쉬면서 장치를 세게 눌러 약액이 분무되도록 한다. 계속 숨을 들이쉬던 뒤 약 10초간 또는 편해질 때까지 호흡을 중지한다.
- 5) 흡입기를 다시 흔들고 동일 과정을 반복한다.
- 6) 구강인두에 아구창 발생 위험을 최소화하기 위해 약물 투여 후 물로 입안을 헹구어 낸다.

- 7) 흡입구를 정기적으로, 1주일에 1회 이상 마른 천으로 닦아 낸다.
- 8) 흡입기를 수분에 노출시키지 않는다.

- 저장방법 및 사용기간

심비코트라피헬러 160/4.5 μ g : 기밀용기, 실온(1~30 $^{\circ}$ C)보관, 제조일로부터 24개월
심비코트라피헬러 40/2.25 μ g, 80/2.25 μ g : 기밀용기, 실온(1~30 $^{\circ}$ C)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)

* 주성분 제조원: AstraZeneca AB, Kvarnbergagatan 12, SE-151 85 Södertälje, Sweden
- DMF 등록번호: 20120906-187-I-61-02

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품),

[별표1] II. 자료제출의약품, 5. 새로운 용법·용량 의약품 7. 새로운 제형

구분	제출자료	자 료 번 호 ^{주1)}																							비고								
		2								3				4				5			6		7	8									
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다				가	나						
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
제출자료	5. 새로운 용법용량	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○		
제출자료	7. 새로운 제형	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	^{주9)} △	×	○	○	주8
제출여부		○	×	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	동 규정 제7조제5호에 따라 약리작용에 관한 자료는 임상시험결과로 같음																																

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 심비코트라피헬러는 기허가 품목인 심비코트터부헬러(DPI 제제)와 주성분(부데소니드/포르모테롤)은 동일하나 흡입 용기 형태가 다른 새로운 제형(MDI 제제)으로 MDI 제제를 더 선호하는 환자나 의사를 위해 개발됨

* MDI(metered dose inhaler): 정량식 흡입제, DPI(dry powder inhaler): 건조분말흡입제

- 효능·효과 중, 천식(12세 이상의 청소년 및 성인)은 심비코트라피헬러와 부데소니드 및 심비코트터부헬러와 비교한 임상시험자료 제출하여 부데소니드 대비 우월성과 심비코트터부헬러 대비 치료적 동등성이 확인되었고,

COPD(성인)는 심비코트라피헬러와 포르모테롤 단일제 및 위약과 비교한 임상시험자료에서 160/4.5 μg 투여군의 유효성이 입증됨

- 동일 성분 제제인 '심비코트터부헬러'와 공통으로 적용되는 주의사항은 추가 반영하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기허가 품목인 심비코트터부헬러(DPI 제제)와 주성분(부데소니드/포르모테롤)은 동일하나 흡입 용기 형태가 다른 새로운 제형(MDI 제제)으로 MDI 제제를 더 선호하는 환자나 의사를 위해 개발됨

* MDI(metered dose inhaler): 정량식 흡입제, DPI(dry powder inhaler): 건조분말흡입제

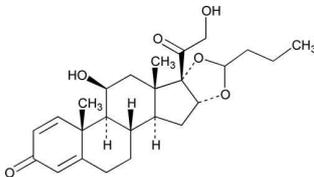
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

가. 부데소니드

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 부데소니드
- 일반명 Budesonide
- 분자식 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$
- 구조식

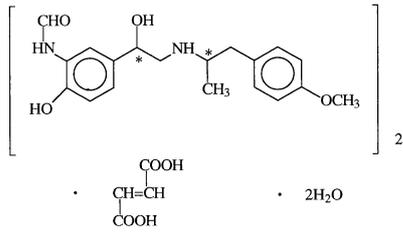


나. 포르모테롤푸마르산염수화물

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 포르모테롤푸마르산염수화물
- 일반명 Formoterol fumarate hydrate

- 분자식 (C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2(H₂O)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

가. 부데소니드

- 성상 확인시험 시성치 (pH 비선광도 굴절률 융점 기타)
 순도시험 (유연물질 잔류용매시험 중금속 기타)
 건조감량 강열잔분/회분/산불용성회분
 특수시험 기타시험(입자시험, 입도분포시험) 정량법 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 로 기재한다*

나. 포르모테롤푸마르산염수화물

- 성상 확인시험 시성치 (pH 비선광도 굴절률 융점 기타)
 순도시험 (유연물질 잔류용매시험 중금속 기타)
 수분 강열잔분
 특수시험 기타시험(입도분포, 재결정에너지) 정량법 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

- 성상 확인시험 시성치 (pH 비중 기타)
 순도시험 (유연물질 기타) 수분
 특수시험 기타시험 함량시험 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.*

제제시험

- 봉쇄/용출시험 질량(용량)편차/제제균일성시험 입도시험/입자도시험
 금속성이물시험 단위전달량당 함량 및 함량균일성시험
 무균시험 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험
 알코올수시험 엔도톡신/발열성물질시험 점착력시험 형상시험 기타시험(유효입자량, 총분무횟수)
**시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

용량	시험조건	용기 형태 / 재질	batch	측정시기 (month)	결과
40/2.25 ug	25°C/60% RH	Pressurised metered dose inhaler (pMDI)	#P7415 #P7416 #A08-49 #A08-50	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	적합
	25/75%RH(미포장)		0, 3, 18, 24		
80/2.25ug	30/65% RH		#P7417 #P7418 #A08-51 #A08-52	0, 12, 18, 24	적합
160/4.5ug	40/75% RH	#900047F-01 #900054F-01 #900055F-01	0, 3, 6	적합	

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 안정성 시험결과 모든 용량에서 유연물질이 미세하게 증가하는 경향을 보이나 기준에 적합하였으며, 주성분의 함량은 유의적인 변화없이 안정함. 모든 시험항목은 기준에 적합함. 단 알루미늄 2차 포장 하였을 경우 유연물질의 증가가 현저히 낮아지는 결과를 토대로 동품목의 포장에 반영함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 10건, 2상 1건, 3상 8건
 - 천식: 생물약제학 7건(심비코트 pMDI vs 심비코트 터부헬러: 2건, 심비코트 pMDI vs 단일성분: 5건), 유효성 및 안전성 5건(치료적 동등성: 3건, 장기 안전성: 1건, 스페이서 유무: 1건) 최고용량에서 전신효과: 1건
 - COPD: 생물약제학 2건, 약리학 1건, 유효성 및 안전성 3건(유효성 2건, 장기안전성 1건)

6.2. 임상약리시험

- SD-039-0626 : HFA-propelled pMDI 와 Turbuhaler를 통한 흡입 후, 건강한 성인에 대한 budesonide과 formoterol의 혈장 농도 비교
- SD-039-0730 : Symbicort Turbuhaler 160/4.5µg과 비교하여 Symbicort® pMDI 160/4.5µg과 Symbicort Turbuhaler® 320/9µg의 단회 투여로서 흡입할 때, 건강한 피험자에서 budesonide과 formoterol의 상대적인 전신 생체이용율에 대한 공개, 무작위, three-way, 교차 임상시험.

- SD-039-0713 : 건강한 피험자에서 활성탄 투여 유무에 따른 Symbicort pMDI vs Oxis Turbuhaler + Pulmicort Turbuhaler의 상대적인 전신 생체이용율에 대한 공개, 무작위, four-way, 교차 임상시험.
- SD-039-0721 : budesonide pMDI + Oxis Turbuhaler와 비교하여 Symbicort pMDI 1280/36 μ g 단회 투여로 흡입시 budesonide 및 formoterol의 상대적인 전신 생체이용율에 대한 공개, 무작위, two-way, 교차 임상시험.
- SD-039-0738 : 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 budesonide pMDI + formoterol Turbuhaler(OXIS)와 비교하여 Symbicort의 1280/36 μ g 단회투여로 흡입시 budesonide 및 formoterol의 상대적인 전신 생체이용율에 대한 공개, two-way, 교차 임상시험.
- D5897C-0006 : 중등도 천식 환자에서 Symbicort®pMDI 단회 용량 흡입 후, budesonide pMDI + formoterol Turbuhaler®과 비교하여 Symbicort®pMDI의 단회 투여 흡입 후 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 budesonide과 formoterol의 상대적인 전신 생체이용율에 대한 공개 임상시험
- D5897C00005 : 건강한 피험자의 Symbicort®(budesonide/formoterol) pMDI 80/2.25 μ g, 8회 흡입 bid, vs Symbicort® Turbuhaler®160/4.5 μ g, 4회 흡입 bid에서 혈장 cortisol 억제를 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 치료없는 대조군, 단일기관, 임상 1상, 교차 임상시험

6.3. 치료적 탐색 임상시험

- SD-039-0729 : 안정된 천식 성인 환자에게 SYMBICORT pMDI 또는 OXIS Turbuhaler를 통해 투여한 formoterol의 상대적인 기관지 확장 효과를 평가하기 위한, 무작위, 다기관, 공개, 활성 대조군, 단회 투여, 5-period, 불완전 block, 교차 시험

6.4. 치료적 확증 임상시험

<천식>

- SD-039-0681 : 청소년 및 성인 천식 환자에서 Pulmicort® pMDI (budesonide 200 μ g 2회 흡입 b.i.d, metered dose), Symbicort Turbuhaler® (budesonide/formoterol 160/4.5 μ g 2회 흡입 b.i.d., delivered dose)와 비교하여 Symbicort® pMDI (budesonide/formoterol 160/4.5 μ g 2회 흡입 b.i.d., delivered dose)의 안전성과 유효성을 비교하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 평행군, 다기관 3상 임상시험
- SD-039-0682 : 소아 천식 환자에서 Pulmicort® pMDI (budesonide 100 μ g 2회 흡입 b.i.d., 계량용량), Symbicort Turbuhaler® (budesonide/formoterol 80/4.5 μ g 2회 흡입 b.i.d., 전달용량)와 비교하여 Symbicort® pMDI (budesonide/formoterol 80/4.5 μ g 2회 흡입 b.i.d., 전달용량)의 안전성과 유효성을 비교하기 위한 12주 무작위 배정, 이중맹검, 평행군, 다기관 3상 임상시험
- D5897C-00003 : 성인 및 청소년 천식 환자에서 Pulmicort® (budesonide) Turbuhaler® 100 μ g 1회 흡입, 1일 2회 투여, Symbicort Turbuhaler® 80/4.5 μ g 1회 흡입, 1일 2회와 비교하여 Symbicort® (budesonide/formoterol) pMDI 40/2.25 μ g 2회 흡입 1일 2회의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 6주, 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 다기관, 평행군 평행군, 다기관 3상 임상시험

- SD-039-0715 : 청소년 및 성인 천식 환자에서 Symbicort Turbuhaler® 160/4.5µg 2회 흡입 b.i.d.과 비교하여 Symbicort® pMDI 160/4.5µg 2회 흡입 b.i.d.의 장기(52주) 안전성을 비교하기 위한 공개, 평행군, 무작위 배정, 다기관 3상 임상시험
- D5897C00004 : 소아(6~11세) 천식 환자에서 spacer 유무에 따른 Symbicort® (budesonide/formoterol) HFA pMDI 40/2.25µg, 4회 흡입, b.i.d 투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하는 4주 공개, 무작위 배정, 다기관, 평행군, 임상시험

<만성 폐쇄성 폐질환>

- D5899C00748 : 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 압력 정량식 흡입기로 전달되는 Ventoline 100µg의 2회 흡입, 위약, Seretide 25/250µg의 2회 흡입과 비교하여 Symbicort 160/4.5µg의 2회 흡입시 작용 발현을 평가하기 위한 무작위 배정, 위약 대조된, 이중맹검, 이중 위약, 교차 임상시험
- D5899C00001 : 12개월, 이중 맹검, 이중 위약, 무작위배정, 평행군, 다기관 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 Formoterol TBH 2 x 4.5 µg bid 및 위약과 비교한 SYMBICORT pMDI 2 x 160/4.5 µg bid과 2 x 80/4.5 µg bid의 유효성 및 안전성 임상시험
- D5899C00002 : 6개월, 이중 맹검, 이중 위약, 무작위배정, 평행군, 다기관 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 Formoterol TBH, Budesonide pMDI (& 복합제), 위약과 비교한 SYMBICORT pMDI 2 x 160/4.5 µg bid의 유효성 및 안전성 임상시험
- D5899C00003 : 임상 III B 임상, 12개월, 이중 맹검, 이중 위약, 무작위배정, 평행군, COPD 환자에서 Formoterol TBH 4.5µg 2회 흡입, 1일 2회와 비교한 SYMBICORT pMDI 160/4.5µg x 2회 흡입 1일 2회 및 80/4.5 µg x 2회 흡입, 1일 2회의 악화 시험