

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2017.05.29	<b>접수번호</b>	20170120386
<b>신청구분</b>	'의약품의 품목허가·신고·심고 규정'(식약처고시) 제2조제8호 자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	(주)글락소스미스클라인		
<b>제품명</b>	트렐리지엘립타		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	플루티카손푸로에이트 [DMF등록번호: 89-5-ND] 유메클리디늄브롬화물 [DMF등록번호:수2480-13-ND] 빌란테롤트리페나테이트 [DMF등록번호:수2480-12-ND]		
<b>제조/수입 품목</b>	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	1회 분무량(25mg) 중 플루티카손푸로에이트(미분화) 100 마이크로그램 유메클리디늄브롬화물(미분화) 74.2 마이크로그램 빌란테롤트리페나테이트(미분화) 40 마이크로그램		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	(최초) 성인의 만성폐쇄성폐질환의 증상 완화 및 발생 위험 감소를 위한 유지요법제  (보완후) 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합제에 의해 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환에 대한 유지요법제	
	<b>용법용량</b>	1) 성인 이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다. 만약 복용을 놓쳤을 경우에는 다음 용량을 다음날 기존 복용시간에 복용해야 한다.  2) 고령자 (>65세) 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.  3) 신장애환자 신장애가 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 않다.	

		<p>4) 간장애환자 간장애가 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에게 이 약의 우메클리디늄 성분이 연구된 바 없으므로, 이들 환자에게는 주의하여 사용해야 한다.</p> <p>5) 소아 18세 미만 소아의 만성폐쇄성폐질환 적응증에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2018.05.11	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EMA: Trelegy Ellipta 92<math>\mu</math>g/55<math>\mu</math>g/22<math>\mu</math>g inhalation powder, pre-dispensed, GSK Trading Services Ltd., 2017.11.15. 허가</li> <li>• 미국: TRELEGY ELLIPTA(fluticasone furoate 100<math>\mu</math>g, umeclidinium 62.5<math>\mu</math>g, vilanterol 25<math>\mu</math>g), GlaxoSmithKline, 2017.9.18. 허가</li> <li>• 호주: TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, 2018.1.16. 허가</li> </ul>		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박인혜, 도희정, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유)주정훈, 박재현, 장정윤 (기시)이나영, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 우선욱, 정명훈

\* 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

성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법

### ○ 용법·용량

#### 1) 성인

이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다. 만약 복용을 놓쳤을 경우에는 다음 용량을 다음날 기존 복용시간에 복용해야 한다.

#### 2) 고령자 (>65세)

고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

#### 3) 신장애환자

신장애가 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 않다.

#### 4) 간장애환자

경증, 중등도 및 중증의 간장애가 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 않다. 중등도 및 중증의 간장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.

#### 5) 소아

18세 미만 소아의 만성폐쇄성폐질환 적응증에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

1) 이 약을 흡입한 후에 천명을 수반하고 즉시 숨이 차는 역설 기관지 연축이 발생할 수 있으며 이는 생명을 위협할 수도 있다. 역설 기관지 연축이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. 환자의 상태를 평가하고 필요한 경우 다른 치료법으로 대체해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 대하여 과민반응이 있는 환자
- 2) 우유 단백질에 대해 중증의 과민반응이 있는 환자
- 3) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제가 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 유메클리디늄 및 빌란테롤과 같은 무스카린 수용체 길항제 및 교감신경작용제를 투여한 후에는 심방세동 및 빈맥 등의 심장부정맥과 같은 심혈관 영향이 나타날 수 있다. 따라서 불안정형 또는 생명을 위협하는 심혈관 질환이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 사용해야 한다.
- 2) 폐결핵 환자나 만성 감염 또는 치료되지 않은 감염이 있는 환자
- 3) 뇨정체가 있거나 협우각녹내장이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 사용해야 한다. 환자에게 급성 협우각 녹내장의 징후 및 증상에 대하여 알려주고, 징후 및 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다.
- 4) 경련성 장애 환자
- 5) 갑상선중독증 환자
- 6) 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자

### 4. 이상반응

이 약에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(7%), 두통(5%), 상기도감염(2%)이었다. 이 약의 안전성 프로파일은 이 약을 1일 1회 24주까지 복용한 만성폐쇄성폐질환 환자 911 명으로부터의 안전성 자료를 기반으로 한 것으로, 이 중 210명은 활성 대조약물을 사용한 제 III상 임상연구(CTT116853)에서 이 약을 1일 1회 52주까지 투여 받았다. 이상반응은 기관별 발현빈도에 따라 정리되었다. 이상반응의 빈도수는 다음과 같이 정의되었다. 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ); 흔하게 ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); 드물게 ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); 매우 드물게 ( $< 1/10,000$ ), 빈도불명(이용가능한 자료로 추정할 수 없음).

기관계	이상반응	빈도
감염 및 감염증	폐렴 상기도감염 인두염 비염 인플루엔자 비인두염	흔하게
	구강 및 인후의 칸디다증 바이러스성 기도감염	흔하지 않게
시각 장애	시야 흐림	빈도불명
신경계 장애	두통	흔하게
심장 장애	심실상 빈맥 빈맥	흔하지 않게
	심방세동	
호흡계, 흉부 및 종격 장애	기침	흔하게

	구강인두의 통증	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직 장애	관절통	흔하게
	등통증	
	골절	흔하지 않게

### 폐렴

진행성 만성폐쇄성폐질환이 있는 총 1,810명의 환자(기관지확장제 사용 후 스크리닝 시의 FEV<sub>1</sub>평균이 예측값의 45%, 표준편차 13%) 중 65%가 연구시작 전년도에 중등도/중증 만성폐쇄성폐질환 악화를 경험하였다. 24주까지 폐렴 사례의 발생률은 이 약을 투여한 환자에서 (20명, 2%)으로 부데소니드/포르모테롤(budesonide/formoterol)을 투여한 환자 (7명, <1%)에 비해 더 높았다. 입원을 요한 폐렴은 24주까지 이 약을 투여한 환자의 1%와 부데소니드/포르모테롤을 투여한 환자의 <1%에서 발생하였다. 한 건의 치명적 폐렴 사례가 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 52주까지 치료를 받은 430명의 시험대상자 하위군에서는 이 약 투여군과 부데소니드/포르모테롤 투여군 모두에서 보고된 폐렴 사건의 발생률이 2%로 동일하였다. 이 약에 의한 폐렴 발생률은 만성폐쇄성폐질환을 대상으로 한 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 임상연구의 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 100/25군에서 관찰된 바와 비슷하다.

### 5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 천식 환자에서 연구된 바 없으므로 이들 환자에게 사용해서는 안 된다.
- 2) 급성 기관지연축 치료 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성악화의 치료(예를 들어, 구제요법)에 이 약을 사용한 임상시험 자료는 없다.
- 3) 증상을 완화하기 위한 속효성 기관지 확장제의 사용이 증가하는 것은 증상 조절이 악화되었음을 나타내는 것일 수 있다. 이 약으로 치료하는 동안 만성폐쇄성폐질환이 악화된 경우에는, 환자와 해당 환자에 대한 만성폐쇄성폐질환 치료법에 대한 재평가가 이루어져야 한다. 약물투여 중단 후 증상이 재발할 수 있기 때문에, 환자는 의사의 지시 없이는 이 약의 치료를 중단해서는 안 된다.
- 4) 이 약을 투여하고 있는 중등도에서 중증의 간장애 환자는 전신성 코르티코스테로이드 관련 이상반응이 나타나는지 관찰해야 한다.
- 5) 흡입용 코르티코스테로이드(특히 장기간 고용량으로 처방된 약물)에 의해 전신작용이 나타날 수 있다. 이러한 영향은 경구용 코르티코스테로이드보다는 훨씬 적게 나타날 수 있다.
- 6) 베타2-효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 일부 환자에서 유의한 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 혈청 칼륨의 감소는 보통 일시적이며 보충을 요하지는 않는다. 이 약을 권장 치료용량으로 사용한 임상연구에서 저칼륨혈증의 임상적으로 연관된 영향은 관찰되지 않았다. 저칼륨혈증 유발 가능성이 있는 다른 의약품과 함께 이 약을 사용할 때는 주의를 기울여야 한다.
- 7) 베타2-효능약은 일부 환자에서 일시적인 고혈당증을 일으킬 수 있다. 이 약을 권장 치료용량으로 사용한 임상연구에서는 혈장 포도당에 대해 임상적으로 연관된 영향은 관찰되지 않았다. 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤로 치료한 당뇨 환자에서는 혈당수치 증가가 보고된 바 있으므로, 당뇨병력이 있는 환자에게 처방할 때는 이 점을 고려해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하게 되면 당뇨환자에서의 혈장 포도당을 더욱 면밀하게 관찰해야 한다.

- 8) 흡입용 코르티코스테로이드를 투여하고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 입원을 요하는 폐렴을 포함하는 폐렴 발생률 증가가 관찰된 바 있다. 스테로이드 용량이 증가됨에 따라 폐렴 위험이 증가된다는 일부 증거가 있으나, 모든 연구에 걸쳐 확실하게 입증된 바는 없다. 흡입용 코르티코스테로이드 의약품 간에 폐렴 위험성의 강도 면에서의 약물군 내 차이에 대한 결정적 임상 증거는 없다. 감염의 임상 증상은 만성폐쇄성폐질환 악화 증상과 겹치므로, 의사들은 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 폐렴 발생 가능성에 대해 계속 주시해야 한다. 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 폐렴에 대한 위험요소는 현재 흡연, 고령, 낮은 체질량지수 (BMI), 중증 만성폐쇄성폐질환이 있다.
- 9) 이 약이 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만하다.
- 10) 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 시 시각 장애가 나타날 수 있다. 만약, 시야 흐림 또는 다른 시각 장애 증상이 나타나면, 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후에 나타날 수 있는 백내장, 녹내장 또는 중심성 장액 맥락 망막병증(central serous chorioretinopathy)과 같은 희귀질환에 의한 것일 수 있으므로 안과전문의와 상의해야 한다.

## 6. 상호작용

이 약은 흡입 투여 후 낮은 혈중 농도 때문에 임상 용량에서 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없을 것으로 여겨진다.

- 1) 베타-차단제: 베타2-차단제는 빌란테롤과 같은 베타2-효능약의 효과를 약하게 하거나 길항할 수 있다. 베타-차단제가 필요한 경우에는, 심장선택성 베타-차단제의 사용을 고려해야 한다. 그러나 비선택적 베타 차단제와 선택적 베타 차단제 모두 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.
- 2) CYP3A4 억제제: 플루티카손푸로에이트 및 빌란테롤은 CYP3A4 효소에 의해 매개되는 광범위한 초회통과 대사로 빠르게 소실된다. 강력한 CYP3A4 억제제 (예: 케토코나졸(ketoconazole), 리토나비르(ritonavir), 코비시스타트(cobicistat) 함유 제제)와 병용투여할 때는 플루티카손푸로에이트 및 빌란테롤의 전신 노출증가 가능성이 있어 이상반응 가능성의 증가로 이어질 수 있으므로 주의해야 한다. 전신성 코르티코스테로이드 이상반응의 증가된 위험보다 이익이 상회하지 않는 한 병용 투여는 피해야 하며, 병용 투여 시에는 전신성 코르티코스테로이드 이상반응을 주의 깊게 관찰해야 한다.  
건강한 시험대상자에서 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 복합제 (200/25 µg) 와 케토코나졸 (400 mg, 강력한 CYP3A4 억제제)을 반복투여한 결과, 병용 시 플루티카손푸로에이트의 평균 AUC<sub>(0-24)</sub> 및 C<sub>max</sub>가 각각 36%, 33% 증가하였다. 플루티카손푸로에이트 노출 증가는 혈청 코티솔의 0~24시간 가중 평균의 27% 감소와 관련 있었다. 또한 빌란테롤의 평균 AUC<sub>(0-t)</sub> 및 C<sub>max</sub>가 각각 65%, 22% 증가하였다. 빌란테롤 노출 증가는 베타2-효능약과 관련된 심박수 또는 혈중 칼륨에 대한 전신 영향과 관련이 없었다.
- 3) CYP2D6 억제제/CYP2D6 유전다형: 유메클리디늄은 CYP2D6 기질이다. CYP2D6가 부족한 건강한 시험대상자(느린 대사자: PM)에서 유메클리디늄의 정상상태 약동학이 평가되었다. 치료용량보다 8배 높은 용량에서 유메클리디늄 AUC 또는 C<sub>max</sub>에 미치는 영향은 없었다. 16배 높은 용량에서 유메클리디늄 C<sub>max</sub>에 미치는 영향은 없었고, AUC는 1.3배 증가하였다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약과 CYP2D6 억제제를 병용투여 하거나 CYP2D6 활성이 유전적으로 결핍된 환자(느린 대사자)에게 투여 시 임상적으로 관련된

약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

- 4) P-당단백질 억제제: 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤은 P-당단백질(P-gp)의 기질이다. 건강한 시험대상자를 대상으로 중등도의 P-gp 억제제인 베라파밀(240 mg 1일 1회)이 유메클리디늄 및 빌란테롤의 정상상태 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 유메클리디늄 또는 빌란테롤의 Cmax에 미치는 베라파밀의 영향은 관찰되지 않았다. 빌란테롤 AUC에는 영향을 미치지 않았고 유메클리디늄 AUC는 약 1.4배 증가되었다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약을 P-gp 억제제와 병용투여 시 임상적으로 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 특정 P-gp 억제제와 플루티카손푸로에이트에 관한 임상약리 연구는 수행되지 않았다.
- 5) 다른 지속성 항무스카린제제 및 지속성 베타2-효능약: 이 약과 다른 지속성 무스카린 길항제 또는 지속성 베타2-효능약과의 병용투여는 연구된 바 없으며, 이상반응이 증가될 수 있으므로 권장되지 않는다.
- 6) 저칼륨혈증을 수반하는 메틸잔틴(methylxanthine) 유도체, 스테로이드 또는 비-칼륨보존성 이뇨제와의 병용투여는 베타2-효능약의 저칼륨 효과를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임신

이 약을 임부에서 사용한 자료는 제한적이다. 동물 실험에서는 임상적으로 관련 없는 용량에 노출되었을 때 생식독성이 나타났다. 임부에 대한 이 약의 투여는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한해서만 고려한다.

### 2) 수유

플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤 및 이의 대사체가 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 그러나, 다른 코르티코스테로이드, 무스카린성 길항제, 베타2-효능약은 모유에서 검출된다. 신생아/영아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 모유 수유의 유익성과 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단할 것인지를 결정해야 한다.

### 3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 실험에서는 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 또는 빌란테롤이 수컷이나 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않은 것으로 나타나 있다.

## 8. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여로 개별 성분의 약리작용과 연관된 징후, 증상 또는 이상반응이 나타날 수 있다. (예: 쿠싱 증후군, 쿠싱양 용모, 부신억제, 골 무기질 밀도 감소, 입안 건조, 시각 조절 장애, 빈맥, 부정맥, 떨림, 두통, 두근거림, 구역, 고혈당, 저칼륨혈증)

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 만약 과량투여가 발생하면, 환자는 필요시 적절한 모니터링과 보조적 치료를 받아야 한다.

빌란테롤 과량투여 영향이 임상적으로 우려되고 보조적 요법에 무반응일 정도로 심각한 경우에만 심장선택성 베타 차단제가 고려되어야 한다. 심장선택성 베타-차단제 약물은 기관지

연축 병력이 있는 환자에게 사용 시 주의를 기울여야 한다. 임상적 지시에 따라 추가적인 환자의 관리가 이루어져야 한다.

## 9. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 흡입용으로만 사용한다.
- 2) 흡입 후, 물로 입안을 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다.
- 3) 엘립타 흡입기에는 사전 조제된 용량이 들어있고 바로 사용할 수 있다.
- 4) 흡입기는 습기를 감소시키기 위해 상자에 건조제가 들어있다. 개봉 후에는 건조제를 폐기하며 개봉하거나 먹거나 흡입하지 않는다.
- 5) 환자가 약물을 흡입 투여할 준비가 되기 전에는 상자를 개봉하지 않도록 한다.
- 6) 상자를 처음 개봉하여 흡입기를 꺼내면, 흡입기는 ‘단힘’ 상태이다.
- 7) 이 약을 흡입하지 않고 덮개를 열고 닫는다면, 1회 복용량을 버리게 된다. 버려진 약제는 흡입기 안에 안전하게 남아 있지만, 더 이상 사용 할 수 없다. 1회 흡입 시 우발적으로 여분의 약물 또는 두 배의 용량을 흡입할 가능성은 없다.

### 8) 흡입 준비

흡입 준비 전까지 덮개를 열지 않는다. 흡입기를 흔들지 않는다. 덮개를 ‘딸깍’ 소리가 날 때까지 아래로 밀어 내린다.

흡입할 약물이 준비가 되면 약물 계수기 숫자가 1 감소하는 것을 확인할 수 있다. 만약 ‘딸깍’ 소리가 났는데도 약물 계수기 숫자가 1 감소하지 않으면, 흡입기에서 약물이 나오지 않은 것이므로 약사에게 가져가서 문의 한다.

### 9) 약물 흡입

흡입기를 입에서 떨어뜨려 놓은 상태에서, 편안해질 때까지 최대한 숨을 내쉰다. 흡입기에 숨을 내 쉬지 않는다. 흡입구를 입술 사이에 대고 입술을 꼭 다문다. 공기구멍을 손가락으로 막지 않는다.

길고 꾸준하게 깊게 숨을 들이 마신다. 가능한 오래 숨을 참는다(적어도 3-4초). 입에서 흡입기를 떼다. 숨을 천천히 부드럽게 내쉰다. 흡입기를 제대로 사용해도 약의 느낌이나 맛을 느끼지 못 할 수 있다. 덮개를 닫기 전에 흡입기의 흡입구를 마른 휴지로 닦아 세척할 수 있다.

### 10) 흡입기를 닫고 입 안을 헹군다.

흡입구가 닫힐 때까지 덮개를 위로 밀어 올린다. 흡입기를 사용한 후 물로 입을 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다. 이는 구강 또는 인두의 통증과 같은 이상반응의 발생을 줄여준다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 30° C 이하의 장소에 보관한다.
- 3) 냉장보관 한 경우, 사용하기 전 적어도 1시간 동안 실온에 두어야 한다.
- 4) 습기를 피하기 위해 밀봉된 호일 포장 안에 보관하며, 처음 사용하기 직전에 개봉해야 한다.
- 5) 다른 용기에 바꿔 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않다.
- 6) 호일포장을 제거한 후 6주까지 사용할 수 있다.

## 11. 전문가를 위한 정보

### 1) 약동학적 정보

플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤에 대한 모집단 약동학 분석은 제3상 임상연구에서 만성폐쇄성폐질환 시험대상자 74명으로 구성된 하위군에서 수행되었다. 한 개의 흡입제(3제 복합요법)로 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 투여했을 때 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤 전신 약물수치(정상상태  $C_{max}$  및 AUC)는 2제 복합요법(플루티카손푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤)뿐 아니라 개별 단일 흡입제(플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤)에서 관찰된 것과 동일한 범위 이내였다.

#### ① 흡수

건강한 시험대상자에게 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 흡입 투여했을 때 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의  $C_{max}$ 는 각각 15분, 5분, 7분째에 나타났다. 흡입된 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 절대 생체이용률은 15.2%, 13%, 27%로, 폐로 전달된 용량의 흡입부분의 흡수에 의한 것이었고 경구 흡수로 인한 것은 무시할 만하였다. 흡입용 플루티카손푸로에이트/빌란테롤을 반복투여 했을 때 6일 내에 정상상태에 도달하였고 1.6배까지 축적이 나타났다. 흡입용 유메클리디늄을 반복투여 했을 때 7~10일 내에 정상상태에 도달하였고 1.5~2배까지 축적이 나타났다. 흡입용 유메클리디늄/빌란테롤을 반복투여 했을 때 6일 내에 정상상태에 도달하였고 1.5배까지 축적이 나타났다.

#### ② 분포

건강한 시험대상자에게 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤을 정맥투여했을 때 정상상태에서의 평균 분포용적은 661 L, 86 L, 165 L 였다. 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 사람 혈장에서의 *in vitro* 혈장 단백질결합은 각각 평균 99.6% 초과, 89%, 94%이었다.

#### ③ 대사

*In vitro* 연구에서 플루티카손푸로에이트와 빌란테롤은 주로 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4)에 의해 대사되며 P-gp 수송체의 기질인 것으로 나타났다. 플루티카손푸로에이트의 1차 대사경로는 S-플루오로메틸 카보티오에이트(S-fluoromethyl carbothioate)기가 코르티코스테로이드 활성이 유의적으로 감소된 대사체로 가수분해되는 것이다. 빌란테롤의 1차 대사경로는 O-탈알킬화로, 그 결과 베타1- 및 베타2-효능약 활성이 유의적으로 감소된 일련의 대사체가 생성된다. *In vitro* 연구에서 유메클리디늄은 주로 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6)에 의해 대사되며 P-gp 수송체의 기질인 것으로 나타났다. 유메클리디늄의 1차 대사경로는 산화(수산화, O-탈알킬화)에 이은 포합(글루쿠로나이드화 등)으로, 그 결과 약리활성이 감소되거나 약리활성이 확립되지 않은 일련의 대사체가 생성된다. 대사체의 전신노출량은 낮다.

#### ④ 배설

플루티카손푸로에이트/빌란테롤을 흡입투여 후 플루티카손푸로에이트의 걸보기 혈장 제거 반감기는 평균 24시간이었다. 플루티카손푸로에이트의 경구투여 후 주로 대사에 의해 제거되었고 대사체는 거의 전적으로 대변을 통해 배설되었으며 뇨에서 제거된 회수 방사능표지된 투여량은 1% 미만이었다.

유메클리디늄을 10일간 흡입 투여했을 때의 혈장 제거 반감기는 평균 19시간이었고, 정상상태에서 약물의 3~4%가 미변화체로 소변 중에 배설되었다. 경구 투여했을 때 방사능 표지된 투여량의 92%가 대변을 통해 일차적으로 배설되었다. 경구 투여된 용량의 1% 미만 (회수된

방사능의 1%)이 소변으로 배설되어, 경구투여 시의 흡수는 무시할 만한 것으로 나타났다. 빌란테롤을 10일간 흡입 투여했을 때의 혈장 제거 반감기는 평균 11시간이었다. 방사능표지된 빌란테롤을 경구투여 했을 때는 방사능표지량의 70%가 소변으로 배설되고 30%가 대변으로 배설되었다. 빌란테롤의 1차 제거는 대사에 의한 것으로, 뒤이어 소변 및 대변으로 대사체가 배설된다.

#### ⑤ 특수집단

##### 가. 고령자

만성폐쇄성폐질환에 대한 제3상 연구에서는 연령이 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤의 약동학에 미치는 영향이 평가되지 않았다. 플루티카손푸로에이트/빌란테롤과 유메클리디늄/빌란테롤의 연령에 따른 약동학 분석에서 연령이 플루티카손푸로에이트/빌란테롤과 유메클리디늄/빌란테롤의 약동학에 미치는 영향이 각각 평가되었다. 용량의 변경을 필요로 하는 임상적으로 관련 있는 효과는 없었다.

##### 나. 신장애 환자

신장애가 있는 시험대상자에서 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤의 영향은 평가된 바 없다. 그러나 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤을 사용한 연구는 수행되었고 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤에 대한 전신 노출 증가의 증거는 없었다. 중증 신장애 시험대상자 및 건강한 시험대상자 간의 *in vitro* 단백질결합 연구가 수행되었고, 단백질결합이 변화되었다는 임상적으로 유의한 증거는 나타나지 않았다. 혈액투석의 효과는 연구되지 않았다.

##### 다. 간장애 환자

간장애가 있는 시험대상자에서 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤의 영향은 평가된 바 없다. 그러나, 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤을 사용한 연구는 수행되었다.

이 약의 구성성분인 플루티카손푸로에이트/빌란테롤이 간장애 환자(Child-Pugh A, B 또는 C) 피험자에서 평가되었다. 중등도 간장애 환자에서 플루티카손푸로에이트 200 µg 투여 시 전신노출량은 3배 더 높게 나타났으므로 중증의 간장애 환자에게는 절반 용량인 플루티카손푸로에이트 100 µg가 투여되었다. 이 용량에서는 전신 노출 영향은 나타나지 않았다. 그러므로 중등도 및 중증의 간장애 환자에 대해 주의가 요구되나 간기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 빌란테롤에 대한 전신 노출량은 유의적으로 증가되지 않았다.

중등도의 간장애 환자에서 유메클리디늄 또는 빌란테롤에 대한 전신노출량( $C_{max}$  및 AUC)이 증가되었다는 증거가 없었다. 유메클리디늄은 중증 간장애 환자에서 평가되지 않았다.

#### 2) 임상시험 정보

시험대상자 하위군에서 52주까지 연장한 24주간의 활성약물 대조 연구(CTT116853)에서 이 약(100/62.5/25µg)을 만성폐쇄성폐질환 임상진단을 받은 환자에게 1일 1회 투여했을 때의 유효성을 평가하였다.

시험대상자는 연구 참여 전에 적어도 3개월 간 만성폐쇄성폐질환 치료를 받았고, 만성폐쇄성폐질환 평가 (CAT) 점수가 10점 이상이어야 했다. 평균 연령은 63.9세였고, 시험대상자의 50%는 65세 이상이었다. 스크리닝 시, 기관지 확장제 사용 후 평균 FEV<sub>1</sub>은 예측치의 45%였고, 환자의 65%는 지난해에 중등도 및 중증의 악화 이력이 있는 것으로 보고되었다. 연구 참여 전에 사용된 만성폐쇄성폐질환 치료제는 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-

효능약 (29%), 흡입용 코르티코스테로이드, 지속성 무스카린 수용체 길항제와 지속성 베타 2-효능약 (28%), 지속성 무스카린 수용체 길항제와 지속성 베타2-효능약 (10%), 지속성 무스카린 수용체 길항제 (9%)가 있었다. 이 환자들은 다른 만성폐쇄성폐질환 치료제(예를 들어, 점액분해제 또는 류코트리엔 수용체 길항제)도 사용할 수 있었다.

이 약(100/62.5/25 $\mu$ g)을 1일 1회 투여했을 때 폐기능 (제24주에서 최저 FEV<sub>1</sub>의 기준치 대비 변화량으로 정의; 공동 1차 평가변수)에서 부데소니드/포르모테롤 400 /12  $\mu$ g를 1일 2회 투여한 경우에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. 이 약의 기관지확장 효과는 치료 첫 날에 뚜렷하였고 24주간의 치료기에 걸쳐 유지되었다 (FEV<sub>1</sub>의 기준치로부터의 변화는 1일차에 90~222 mL였고 24차에 160~339 mL였다).

이 약은 St George 호흡기 설문(SGRQ) 총점(공동 1차 평가변수), SGRQ 반응자 분석, 만성폐쇄성폐질환 평가(CAT) 점수, CAT 반응자 분석, 만성폐쇄성폐질환에서의 호흡증상 평가 (E-RS: COPD, 제21~24주에 걸친 하위척도 점수), 제24주에서 이행 호흡곤란 지수(TDI) 국소 점수를 사용한 호흡곤란, 제1~24주에 걸친 일일 당 구제약물 평균 사용횟수로 측정된 구제약물 사용여부를 통해 평가한 건강관련 삶의 질(HRQoL)에 있어 제24주에 부데소니드/포르모테롤에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

이 약은 중등도 및 중증 악화의 연간 비율(즉, 항생제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료나 입원을 요하는 경우; 제24주까지의 결과로부터 외삽)에 있어 부데소니드/포르모테롤에 비해 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 이 약으로 인해 중등도 및 중증 악화(즉, 항생제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료나 입원을 요하는 경우) 위험이 부데소니드/포르모테롤에 비해 감소된 것으로 관찰되었다(첫 번째 악화까지의 시간 분석결과를 기반으로 함).

표1. 폐기능, 건강관련 삶의 질(HRQoL)과 24주까지의 증상(CTT116853 연구, ITT 군)

CTT116853 연구	이 약 (플루티카손프로에이트/ 유메클리디늄/빌란테롤 100/62.5/25 $\mu$ g) 1일 1회 (n=911)	부데소니드/ 포르모테롤 400/12 $\mu$ g 1일 2회 (n=899)	부데소니드/포르모테롤과 비교	
			치료 차이 (95% CI) p 값	치료 비율 (95% CI) p 값
24주에서 최저 FEV <sub>1</sub> 의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량(공동 1차 평가변수) (표준오차)	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 (0.148, 0.194) p<0.001	-
24주에서 SGRQ 총점의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (공동 1차 평가변수) (표준오차)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-2.2 (-3.5, -1.0) p<0.001	-
24주에서 SGRQ 총점에 따른 반응자(기준치로부터 4단위 이상 감소) (%)	50%	41%	-	1.41 <sup>a</sup> (1.16, 1.70) p<0.001
중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환악화 연간 비율(24주까지의 결과로부터 외삽)	0.22	0.34	-	0.65 <sup>b</sup> (0.49, 0.86) p=0.002
24주까지의 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화 발생율(%)	10%	14%	-	0.67 <sup>c</sup> (0.52, 0.88) p=0.004
E-RS: 21~24주간의 만성폐쇄성폐질환 총점의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량	-2.31 (0.157)	-0.96 (0.160)	-1.35 (-1.79, -0.91) p<0.001	-

(표준오차)				
21~24주간의 E-RS: 만성폐쇄성폐질환 총점에 따른 반응자(기준치로부터 2단위 이상 감소) (%)	47%	37%	-	1.59 <sup>a</sup> (1.30, 1.94) p<0.001
24주에서 TDI 국소 점수, 최소제곱평균 (표준오차)	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	0.57 (0.30, 0.84) p<0.001	-
24주에서 TDI 국소 점수에 따른 반응자(1단위 이상) (%)	61%	51%	-	1.61 <sup>a</sup> (1.33, 1.95) p<0.001
1~24주에 걸쳐 일일 활동 점수 2에 해당하는(평소보다 좀 더 활동 가능) 날의 백분율의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.1 (-0.9, 1.1) p=0.817	-
1~24주에 걸친 일일 당 구급약물 평균 사용횟수의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.2 (-0.3, -0.1) p<0.001	-
24주에서 CAT 점수의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)	-0.9 (-1.4, -0.4) p<0.001	-
24주에서 CAT 점수에 따른 반응자(기준치로부터 2단위 이상 감소) (%)	53%	45%	-	1.44 <sup>a</sup> (1.19, 1.75) p<0.001

a 오즈비(Odds ratio), b 비율비(Rate ratio), c 위험비(Hazard ratio)

하위환자군 (n=430 이중눈가림, 이중위약 연장 시험군)에서 52주까지 나타난 폐기능, 건강관련 삶의 질 (HRQoL), 증상 결과는 제24주까지의 결과와 일치하였다.

### 유메클리디늄 및 플루티카손푸로에이트/빌란테롤을 사용한 12주 연구

두 건의 12주 위약대조 연구 (200109 및 200110)에서는, 만성폐쇄성폐질환 임상진단을 받은 40세 이상의 성인 환자(기관지 확장제 투여 후 평균 FEV<sub>1</sub>은 45%와 47%; mMRC 호흡곤란점수 2 이상)에게 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (100/25 µg)에 유메클리디늄을 추가하여 1일 1회 투여 시 1차 평가변수인 제85일의 최저 FEV<sub>1</sub>은 위약 및 플루티카손푸로에이트/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하면서 임상적으로 의미 있게 개선되었다(연구 200109에서는 124 mL [95% CI: 93, 154, p<0.001], 연구 200110에서는 122 mL [95% CI: 91, 152, p<0.001]).

### 3) 약리작용

#### ① 작용기전

플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤은 흡입용 합성 코르티코스테로이드, 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약 (ICS/LAMA/LABA)의 복합요법이다. 구강 흡입하면 유메클리디늄과 빌란테롤은 기도내 국소적으로 작용하여 별도의 기전으로 기관지확장을 일으키고 플루티카손푸로에이트는 염증을 감소시킨다.

### 4) 독성시험 정보

비임상연구에서 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 또는 빌란테롤로 인해 나타난 약리효

과 및 독성학적 영향은 전형적으로 글루코르티코이드, 무스카린 수용체 길항제 또는 베타2-효능약과 연관된 것이었다. 개에게 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤을 복합하여 투여했을 때 새로운 독성이나 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 또는 빌란테롤 단독 약물과 연관된 예측 소견의 주요한 악화를 일으키지 않았다.

#### ① 유전독성 및 발암성

##### 가. 플루티카손푸로에이트

플루티카손푸로에이트는 표준 유전독성시험에서 유전독성을 일으키지 않았고, 랫트 또는 마우스에서의 일생 흡입연구에서 AUC를 기반으로 사람에서 플루티카손푸로에이트 100 µg의 임상용량과 유사한 노출량에서 발암성을 나타내지 않았다.

##### 나. 유메클리디늄

유메클리디늄은 표준 유전독성시험에서 유전독성을 일으키지 않았고, 마우스 또는 랫트에서의 평생 흡입연구에서 AUC를 기반으로 유메클리디늄 62.5 µg의 임상용량에서의 사람 임상노출량의 각각 24배 이상 또는 20배 이상의 노출량에서 발암성을 나타내지 않았다.

##### 다. 빌란테롤

빌란테롤과 (알파-페닐신나메이트(alpha-phenylcinamate)로서) 트리페닐아세트산(triphenylacetic acid)은 유전독성을 일으키지 않아, 빌란테롤(트레페나테이트(trifenatate)로서)이 사람에게 대한 유전독성 위험인자가 아닌 것으로 나타났다. 다른 베타2 효능약과 마찬가지로, 일생 흡입연구에서 빌란테롤 트리페나테이트는 암컷 랫트, 마우스 생식관, 랫트 뇌하수체에서 증식효과를 일으켰다. AUC를 기반으로 할 때 빌란테롤 25 µg의 임상용량에서의 사람 임상노출량의 각각 0.5배 및 12배 노출량에서 랫트 또는 마우스의 중앙 발생률은 증가되지 않았다.

#### ② 생식독성

플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤은 랫드에서 수컷 및 암컷의 수태능에 유해한 영향을 나타내지 않았다.

##### 가. 플루티카손푸로에이트

플루티카손푸로에이트는 랫트나 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았으나, 모체 독성용량에서 랫트에서는 발생을 지연시켰고 토끼에서는 유산을 일으켰다. AUC를 기반으로 할 때 100 µg 임상용량에서의 사람 임상노출량의 약 8배 노출량에서는 랫트에서 발생에 영향을 미치지 않았다. 플루티카손푸로에이트는 랫트에서 출생전후 발생에 유해한 영향을 미치지 않았다.

##### 나. 유메클리디늄

유메클리디늄은 랫트나 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았다. 출생전후 연구에서는 랫트에 유메클리디늄을 피하투여했을 때, 모체의 체중감소율 및 식이섭취의 저하를 일으키고 180 µg/kg/day 용량을 투여한 어미에서 이유기 전의 새끼 체중이 약간 감소되었다 (AUC를 기반으로 할 때 유메클리디늄 62.5 µg 임상용량 기준으로 사람 임상노출량의 약 73배).

##### 다. 빌란테롤

빌란테롤은 랫트에서 최기형성을 나타내지 않았다. 토끼에서의 흡입연구에서, 빌란테롤은 다른 베타2-효능약에서 보이는 것과 유사한 영향(구개열, 눈꺼풀 열림, 흉골분절 융합, 사지 굴곡/회전이상)이 나타났다. 피하투여했을 때 AUC를 기반으로 25 µg의 임상용량에서 사람 임상노출량의 34배에서 영향이 없었다. 빌란테롤은 랫트에서 출생전후 발생에 유해한 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(30℃ 이하) 보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 플루티카손푸로에이트

\* 주성분 제조원 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd

- 주소 : 1 Pioneer Sector 1, Singapore 628413,

\* 미분화공정 제조원 : Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)

- 주소 : Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK

- DMF 등록번호 : 89-5-ND

○ 유메클리디늄브롬화물

\* 주성분 제조원 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd

- 주소 : 1 Pioneer Sector 1, Singapore 628413

\* 미분화공정 제조원 : Glaxo Operations UK Ltd

- 주소 : Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

- DMF 등록번호 : 수2480-13-ND

○ 빌란테롤트리페나테이트

\* 주성분 제조원 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd

- 주소 : 1 Pioneer Sector 1, Singapore 628413

\* 미분화공정 제조원 : Glaxo Operations UK Ltd

- 주소 : Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

- DMF 등록번호 : 수2480-12-ND

### 1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」(법률) 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호나목에 따른 재심사대상의약품(6년)

○ (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조의2제1항제5호가목

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심 사대상의약품임
  - 재심사기간 : 2018.5.11 ~ 2024.5.10.(6년)
  - 재심사신청기간: 2024.5.11. ~ 2024.8.10.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2017-95호(2017.11.21.)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인받은(의약품심사조정과-2872, 2018.05.11) 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음. 끝.

### 1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

### 1.7 사전검토

- 해당없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.05.29				■■■■■
					■■■■■
					■■■■■
보완요청 일자		2017.09.04	2017.09.04 2018.04.25	2017.08.03	■■■■■
					■■■■■
					■■■■■
보완접수 일자		2018.03.02	2018.03.02 2018.05.08	2018.01.29	■■■■■
					■■■■■

					████████
					████████
최종처리 일자	2018.05.11				████████
					████████

████████████████████

████████████████

████████████████

████████████████

- <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과
- <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 또는 복합제→ 새로운 조성 복합제)

구분	제출자료		자료번호																															
			2														3				4				5			6			7	8	비고	
	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	
3. 유효성분의 새로운조성 또는 함량만의 증감	○	*	*	△	○	○	△	x	△	△	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	x	△	x	x	○	*	*	○	x	○	○
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○

- 제출자료 목록
  1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
  2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
    - 가. 원료의약품에 관한 자료
      - 1) 구조결정에 관한 자료
      - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      - 3) 제조방법에 관한 자료
      - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      - 6) 시험성적에 관한 자료
      - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      - 8) 용기 및 포장에 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
      - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
  3. 안정성에 관한 자료
    - 가. 원료의약품에 관한 자료
      - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      - 2) 가속시험자료

- 나. 완제의약품에 관한 자료
  - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  - 2) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 1) 생물약제학 시험보고서
    - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목(트렐리지엘립타)은 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합제(빌란테롤트리페나테이트/플루티카손푸로에이트)에 의해 적절히 조절되지 않는 중등도~중증 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 목적으로 개발된 새로운 조성(빌란테롤트리페나테이트/플루티카손푸로에이트/유메클리디늄브롬화물)의 3제 복합제임.
- 복합제 개발을 위해 반복투여 독성시험자료(13주) 및 임상시험자료(임상약리시험 2건, 치료적 확증 임상시험자료 3건)을 실시하였음.
  - 비임상시험에서 단독투여 대비 세 성분 복합투여 시 유의미한 새로운 독성은 관찰되지 않았음.
  - 임상약리시험 결과 세 성분 간 약동학적 상호작용은 없었고, 전신 약물 노출정도는 기허가 복합제(FF/VI 및 UMEC/VI)에서 관찰된 범위 이내였음.
  - 치료적확증 임상시험(CTT11685, 200109, 200110)을 통해 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 COPD 환자의 유지 치료 시 FF/UMEC/VI 및 UMEC + FF/VI의 유효성이 확인되었고, 안전성은 기허가 2제 복합제와 차이가 없음이 확인됨.
- 효력시험자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 제5호의 자료를 갈음 가능함.
- 참고로, 신청품목은 환자가 흡입기를 적절하게 사용할 수 있는 방법을 안내하기 위해 “첨부문서” 이외 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제17조제2항에 따라 소비자용 사용상의 주의사항으로서 “환자용 사용설명서”를 제품 포장에 첨부하여 약물을 올바르게 이해하고 사용하는데 도움을 주도록 계획하였음.

## [약어 및 정의]

- GW694301 플루티카손푸로에이트
- GW642444 빌란테롤트리페나테이트
- GSK573719 유메클리디늄브롬화물
- UMEC Umeclidinium
- LAMA Long-Acting Muscarinic Antagonist
- LABA Long-Acting  $\beta_2$  agonist
- ICS Inhaled Corticosteroid
- VI/FF Vilanterol/Fluticasone Furoate
- FSC Fluticasone propionate/Salmeterol Complex
- CAT COPD Assessment Test
- mMRC modified British Medical Research Council

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 호흡기관용약
- 약리작용 기전 :
  - 플루티카손푸로에이트: 흡입용 코르티코스테로이드(ICS), 기도염증 및 증상 완화
  - 빌란테롤트리페나테이트: 지속형 베타2 효능제(LABA), 기관지 확장효과
  - 유메클리디늄브롬화물: 지속형 무스카린 길항제(항콜린제, LAMA), 기관지 확장효과
- 기타 약물의 간단한 설명 : 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합체에 의해 적절히 조절되지 않는 중등도~중증 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 목적으로 개발된 새로운 조성의 작용기전이 다른 복합제(FF/UMEC/VI)임.
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 최초의 흡입제 3제 복합제임

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄브롬화물/빌란테롤 흡입분말(이하 FF/UMEC/VI라 함)은 흡입형 코르티코스테로이드 (ICS), 지속성 무스카린 수용체 길항제 (LAMA), 지속성 베타2 효능약 (LABA)의 3중 복합제로, FF 100 mcg, UMEC 62.5 mcg, VI 25 mcg의 경구투여용 고정용량 혼합제로 단일 엘립타 (ELLIPTA) 흡입기를 통해 투여되도록 개발된 흡입제임.  
이들 용량은 FF/VI(렐바100엘립타) 및 UMEC/VI(아노로62.5엘립타) 2제 복합제와 UMEC 단일요법(인크루즈엘립타)에서 사용되는 용량과 동일하며, 모두 COPD 치료용으로 기허가된 엘립타 흡입기를 통해 1일 1회 투여됨.
- COPD 치료패턴에 대한 모집단 기반 연구에서 다중 흡입기를 통해 투여되는 ICS/LAMA/LABA의 3제 요법이 현행 COPD 임상관리에서 널리 사용되고 있는 것으로 나타남. 3제 요법은 COPD 환자에서 흔하게 처방되므로, FF/UMEC/VI을 단일 흡입기를 통해 1일 1회 투여하는 것이 가능하다면 COPD 결과를 개선할 뿐 아니라 환자의 순응도와 편의성을 개선시킬 수 있음.  
이는 다중약물요법 부담을 줄이는 것이 가능하면서도 편의성이 개선되고 확립된 2중 및 단일요법에 비해 폐기능과 증상제어에서 개선 가능성이 있는 COPD 관리에 대한 새로운 치료옵션을 제공할 것임.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성폐쇄성폐질환 (COPD)는 기류에 대한 폐쇄 증가와 만성 기침, 가래 생성 증가, 호흡곤란, 천명과 같은 호흡기 증상의 진행성 발생을 특징으로 하는 진행성 질환임.
- COPD 치료 가이드라인에서는 중증 기도폐쇄가 있고 악화 위험이 높거나 건강상태가 유의적으로 손상된 유증상 환자에서 안정적 COPD를 관리하려면 ICS/LABA 요법에 LAMA를 추가한 것과 같이 상이하거나 보완적인 작용기전을 갖는 약물군을 조합하여 사용할 것을 권장함 [GOLD, 2016].

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기 허가된 성분의 고정용량 복합제 개발 건으로 새로운 안전성 쟁점 없음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

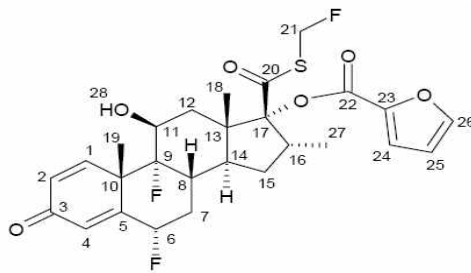
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

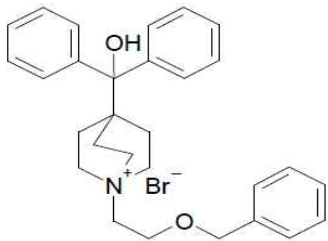
##### 1) 플루티카손푸로에이트

- 명칭 : (6a,11β,16a,17a)-6,9-Difluoro-17-[[[(fluoromethyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy - 16-methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17-yl, 2-furancarboxylate
- 일반명 : 플루티카손푸로에이트(미분화), (Fluticasone Furoate)(Micronised)
- 분자식 :  $C_{27}H_{29}F_3O_6S$  (MW : 538.58)
- 구조식 :



##### 2) 유메클리디늄브롬화물

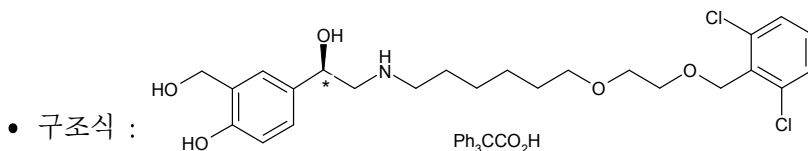
- 명칭 : 1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 일반명 : 유메클리디늄브롬화물(미분화) (Umeclidinium bromide)(Micronised)
- 분자식 :  $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$  (MW : 508.49)



- 구조식 :

##### 3) 빌란테롤트리페나테이트

- 명칭 : Triphenylacetic acid-4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorophenyl)methoxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl} -2-(hydroxymethyl)phenol(1:1)
- 일반명 : 빌란테롤트리페나테이트(미분화)(Vilanterol Trifenatate)(Micronised)
- 분자식 :  $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$  (MW : 774.77)



- 구조식 :

## 2.1.2 원료의약품 시험항목

### 1) 플루티카손푸로에이트(별규)

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험         시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 )
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

### 2) 유메클리디늄브롬화물(별규)

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험         시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 )
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

### 3) 빌란테롤트리페나테이트(별규)

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험         시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 )
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험         시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
<b>제제시험</b>
<input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input checked="" type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
냉장조건	5°C/Ambient	시판포장 (엘립타/호일 라미네이트 블리스터(OPA/Al/PVC, PET/Al/Lacqueru))	12개월까지 기준 내 적합
장기보존시험	25°C/60% RH		18개월까지 기준 내 적합하나, 유연물질 증가경향 있음
중간조건시험	30°C/75% RH		12개월까지 기준 내 적합하나, 유연물질 증가경향 있음
가속시험	40°C/75% RH		6개월까지 기준 내 적합하나, 유연물질 증가경향 있음

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 실온(30°C 이하)보관, 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존시험 18개월까지 기준 내 적합하나 유연물질이 증가하는 양상을 보이므로 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처고시) 제5조 및 [별표3]에 따라 장기보존시험기간에 6개월을 더한 24개월의 사용기간이 인정됨

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (ug/kg)
반복투여 독성시험	비글견	흡입	13주 (4주회복) (1일 1회)	부형제 대조군, FF 단일제 64, UMEC 단일제 73, VI 단일제 14, FF/UMEC/VI 26/32/6, FF/UMEC/VI 59/73/15

\* FF/UMEC/VI 조성비 = 4:5:1 (※시판제품의 FF/UMEC/VI 조성비 = 4:2.5:1)

### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 독성시험기준」(식약처고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준)에 따라 이미 허가되었거나 신고되어 있는 의약품을 주성분으로 구성된 복합제이며, 플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 병용투여에 대한 13주 반복투여(4주 회복기 포함) 독성시험을 수행하였음.
- 13주 독성시험 결과, 단독투여 대비 세 성분 복합투여 시 유의미한 새로운 독성이 나타나지 않음.
  - 독성동태: FF/UMEC/VI를 복합으로 투여하거나 단독으로 투여했을 때 전신노출량의 뚜렷한 차이는 나타나지 않음. FF와 VI에 대한 전신노출량에서 성별간 차이는 없었으나, UMEC에 대한 전신노출량은 수컷에서 암컷에 비해 높았음. 병용투여 시 노출량이 더 높다는 증거는 없었고, 각 성분은 병용투여 시 서로간의 전신 클리어런스를 억제하지 않음.

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제28조제4항에 따라, 개개 주성분의 기 허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 제5호의 자료를 갈음 가능

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 당시 자료제출 증명서(아일랜드): 2017.7.23.

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 5건: 임상약리시험(건강인 대상 약동학 시험)자료 2건, 치료적 확증임상시험성적자료 3건

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

### 6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/서 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
<b>임상약리시험</b>								
건강한 지원자에게 FF/UMEC/VI 복합제를 100/62.5/25 mcg 및 100/125/25 mcg의 용량으로 투여했을 때의 약물 동력학을 FF/VI (100/25 mcg) 및 UMEC/VI (62.5/25 mcg)와 비교하여 평가한 공개 무작위배정 4기간 교차 단회 투여 연구								
1상	200587	FF/VI 및 UMEC/VI와 FF/UMEC/VI의 약동학 비교  - FF/UMEC/VI를 서로 다른 두가지 UMEC 용량으로 단회 흡입(4회)시 FF, UMEC, VI 전신노출량 평가 - FF/UMEC/VI 100/62.5/25ug 단회 흡입(2회), FF, UMEC, VI 전신노출량을 FF/VI 100 / 25 ug, UMEC / VI 62.5/25ug 투여한 경우와 비교평가	무작위, 공개, 4기간 단회 (2×2)	건강한 성인 44명 (43명 료)	<투여약물> -FF/UMEC/VI 100/125/25ug -FF/UMEC/VI 100/62.5/25ug - FF/VI 100/25ug - UMEC/VI 62.5/25ug  <투여방법> - 1회 4번, 단회 - 휴약기 7~21일	단회	약동학 안전성	<b>&lt;약동학&gt;</b> - 3개 성분 복합제에서 UMEC의 용량의존적 결과 확인 - FF 또는 VI의 전신노출량 및 기도 약물방출량은 UMEC 용량과 상관없음 - 3개 성분 복합제에서 FF/VI 대비 FF 또는 VI에 대한 전신노출량 및 기도 약물 방출량 차이 확인되지 않음 - 3개 성분 복합제에서 UMEC/VI 대비 UMEC 또는 VI 전신 노출량 및 기도 약물 방출량 차이는 확인되지 않음  <b>&lt;안전성&gt;</b> -채혈로 인한 멍과 불편함 외의 이상반응 보고되지 않음
<b>임상약리시험</b>								
건강한 지원자에게 유메클리디늄/빌란테롤 (umeclidinium/vilanterol) 혼합물 + 플루티카손 푸로에이트 (fluticasone furoate), 유메클리디늄 + 빌란테롤, 플루티카손 푸로에이트 + 빌란테롤, 플루티카손 푸로에이트 + 유메클리디늄을 단회 흡입투여했을 때 플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 전신노출량, 전신 약물역								

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
학, 안전성, 내약성을 평가한 무작위배정 이중눈가림 단회투여 4중 교차 연구								
1상	CTT11 6415	FF/VI, UMEC/VI, FF/UMEC와 FF/UMEC/VI의 약동학 및 약력학, 안전성 및 내약성 비교	무작위, 이중눈가림, 4기간 단회	건강한 성인 44명 (41명 완료)	<투여약물> -FF/UMEC/VI 100/125/25ug - UMEC/VI 125/25ug - FF/VI 100/25ug - FF/UMEC 100/125ug  <투여방법> - 1회 4번, 단회 - 휴약기 7~21일	단회	약동학 약력학 안전성	<p><b>&lt;약동학&gt;</b> -FF (AUC<sub>(0-8)</sub>), UMEC (AUC<sub>(0-4)</sub>), VI (AUC<sub>(0-2)</sub>)에 대한 총 전신노출량 및 기도로의 약물방출 추정값 유사 - 3중 복합제 FF/UMEC/VI 제품의 성분내 C<sub>max</sub> 또한 UMEC/VI 및 FF/UMEC으로 투여된 UMEC과 FF/UMEC으로 투여된 FF에 있어 2중 복합제품 성분과 유사</p> <p><b>&lt;약력학&gt;</b> - 심박수, 혈청 칼륨, 혈청 포도당에서 4개군 모두에서 임상적으로 유의한 소견 없었음</p> <p><b>&lt;안전성&gt;</b> - 임상적으로 의미있는 이상반응 없었음</p>

### 6.5. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
<p>§ Efficacy</p> <p>만성폐쇄성폐질환이 있는 시험대상자에게 고정용량 3제 복합제인 FF/UMEC/VI를 건조분말 흡입기를 통해 1일 1회 오전에 투여했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 부데소니드/포르모테롤(budesonide/formoterol) 400 mcg/12 mcg을 저장식 흡입기(reservoir inhaler)를 통해 1일 2회 투여한 경우와 비교한 제III상 24주 무작위배정 이중눈가림 이중위약눈가림 평행군 연구 (시험대상자 하위군에서는 52주로 연장)</p>								
3상	CTT 116853	FF/UMEC/VI 대비 budesonide/formoterol의 유효성, 안전성, 내약성 비교	이중, 눈가림, 다기관, 무작위, 평행군.	<p>▶COPD 환자 1810명 (1622명 완료)</p> <p>&lt;주요 선정기준&gt; 40세 이상 성인, COPD 병력, 10갑년이상 흡연이력, CAT 10점 이상, FEV1 50%미만 이거나, 80% 미만이면서 이전 12개월 동안 2회 이상의 악화나 1회의 중증 악화 FEV1/FVC&lt;</p>	<p>&lt;투여약물&gt; -FF/UMEC/VI 100/62.5/25 ug - BUD/FOR 400/12ug  &lt;투여방법&gt; - 시험약 1일 1회 아침 투여 - 대조약 1일 2회</p>	24주 (하위군 눈가림 52주)	<p><b>&lt;유효성&gt;</b> - 공동 1차: 최저 FEV1 및 SGRQ 총점</p> <p><b>&lt;안전성&gt;</b> 이상반응 등</p>	<p><b>&lt;유효성&gt;</b> · 제24주에 최저 FEV<sub>1</sub>에서는 FF/UMEC/VI에서 BUD/FOR에 비해 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 관찰(치료차이 171 mL, p&lt;0.001) · SGRQ 총점에서도 두 치료군 모두에서 베이스라인 대비 통계적으로 의미있는 개선이 관찰(-2.2 단위의 통계적으로 유의한 개선, p&lt;0.001) · 개선에 도달한 경우 대 이러한 개선에 도달하지 못한 경우의 오즈비는 FF/UMEC/VI에 우세하게 통계적으로 유의</p> <p><b>&lt;안전성&gt;</b> -24주 및 52주 연장시험에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 폐렴 및 COPD 악화, 활성대조군과 유사 -중대한 이상반응은 심혈관 효과, 폐렴, 골무기질 밀도 감소 및 연관 골절의 발생, 활성대조군과 유사 또는</p>

				0.7)				낮음 -MACE 사건 발생률 24주까지는 활성대조군에서 높게(시험군 7명(0.8%), 대조군 4명(0.4%)) 52주까지는 시험군에서 높게 발생(시험군 5명(2.4%), 대조군 2명(0.9%))
--	--	--	--	------	--	--	--	---

§ Efficacy  
만성폐쇄성폐질환(COPD)이 있는 시험대상자를 대상으로 플루티카손푸로에이트(fluticasone furoate, FF)/빌란테롤(vilanterol, VI)에 유메클리디늄브롬화물(umeclidinium bromide, UMEC)를 추가로 투여한 경우와 위약 + FF/VI를 비교한 임상연구(3b상)

3상	200109	FF / VI 에 UMEC 추가 투여 시 안전성 및 유효성 평가	이중, 눈가림, 다기관, 무작위, 평행군,	▶COPD 환자 619명 (575명 완료)  <주요 선정기준> 40세 이상 성인, COPD 병력, 10갑년이상 흡연이력, FEV1/FVC<0.7, FEV1≤70%, mMRC≥2)	<투여약물> -UMEC 62.5ug -UMEC 125ug -FF/VI 100/25ug - 위약  <투여방법> 1일 1회 -FF/VI+UMEC 62.5ug -FF/VI+UMEC 125ug -FF/VI+위약  * 도입기 (공개) 동안 FF/VI 100/25ug 4주 투여 → 이중눈가림 12주  · FF/VI+UMEC62.5: 206명 · FF/VI+UMEC125: 207명 FF/VI+위약: 206명	12주	<유효성> - 1차: 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화  <안전성> 이상반응 등	<유효성> · UMEC62.5+FF/VI 대비 FF/VI의 기저치 대비 FEV1 변화량은 124mL (95% CI : 93, 154)로 임상적, 통계적으로 유의한 차이 관찰(p<0.001)  <안전성> - 이상반응: 위약군(35%), UMEC62.5:(36%), UMEC125(39%) - 약물이상반응: 위약군(7%), UMEC62.5:(7%), UMEC125(12%) - 영구적 치료중단을 야기한 이상반응: 위약군(2%), UMEC62.5:(1%), UMEC125(3%) - 치명적인 중대한 이상반응: 위약군 1명(심장-호흡정지) → 약물과 관련성 없음 - 흔한 이상반응(3% 이상): 위약군(두통 3%, 비인두염 3%), UMEC62.5(두통 4%, 비인두염 3%, 등통증 3%, 미각장애 3%, 설사 3%), UMEC125(두통 4%, 비인두염 5%, 기침 3%, 인플루엔자 3%)
----	--------	-------------------------------------	-------------------------	--	--	-----	--	--

§ Efficacy  
만성폐쇄성폐질환(COPD)이 있는 시험대상자를 대상으로 플루티카손푸로에이트(fluticasone furoate, FF)/빌란테롤(vilanterol, VI)에 유메클리디늄브롬화물(umeclidinium bromide, UMEC)를 추가로 투여한 경우와 위약 + FF/VI를 비교한 임상연구(3b상, [200109]시험과 twin study)

3상	200110	FF / VI 에 UMEC 추가 투여 시 안전성 및 유효성 평가	이중, 눈가림, 다기관, 무작위, 평행군,	▶COPD 환자 619명 (575명 완료)  <주요 선정기준> 40세 이상 성인, COPD 병력, 10갑년이상 흡연이력,	<투여약물> -UMEC 62.5ug -UMEC 125ug -FF/VI 100/25ug - 위약  <투여방법>	12주	<유효성> - 1차: 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화  <안전성> 이상반응 등	<유효성> · UMEC62.5+FF/VI 대비 FF/VI의 기저치 대비 FEV1 변화량은 122mL (95% CI : 91, 152)로 임상적, 통계적으로 유의한 차이 관찰(p<0.001)  <안전성> - 이상반응: 위약군(39%), UMEC62.5:(33%), UMEC125(30%)
----	--------	-------------------------------------	-------------------------	--	--	-----	--	---

				FEV1/FVC<0.7, FEV1≤70%, mMRC≥2)	1일 1회 -FF/VI+UMEC C 62.5ug -FF/VI+UMEC EC 125ug -FF/VI+위약  * 도입기 (공개) 동안 FF/VI 100/25ug 4주 투여 → 이중눈가림 12주  ·FF/VI+UMEC EC62.5: 206명 ·FF/VI+UMEC EC125: 207명 FF/VI+위약: 206명			- 약물이상반응: 위약군(3%,7명), UMEC62.5:(3%, 6명), UMEC125(3%, 7명) - 영구적 치료중단을 야기한 이상반응: 위약군(4%), UMEC62.5:(3%), UMEC125(<1%, 2건) - 치명적인 중대한 이상반응: 위약군 4명(심근경색 3명, 폐렴 1명), UMEC62.5 1명(심근경색, 심방세동, 심장성 축, 위궤양 출혈) → 약물과 관련성 없음 - 혼란 이상반응(3% 초과): 위약군(비인두염 11%), UMEC62.5(두통 4%, 비인두염 5%, 등통증 4%), UMEC125(비인두염 9%)
--	--	--	--	---------------------------------------	--	--	--	---

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- CTT116853 연구에서는 ITT 모집단에서 24주까지 폐기능, COPD 악화, HRQoL, COPD 증상을 포함한 다수의 임상적 연관 결과에서 FF/UMEC/VI가 확립된 ICS/LABA에 비해 통계적으로 유의한 유효성을 나타냄. 부가 유효성 평가변수에는 SGRQ 반응자 분석, 중등도 및 중증 악화의 연간환산 비율, EXACT-RS로 평가한 COPD 증상에 대한 반응자 분석, TDI로 측정된 호흡곤란 척도, CAT으로 평가한 건강상태, 구제약물 사용이 있었음. 이들 모든 평가변수는 FF/UMEC/VI에서 BUD/FOR에 비해 일관된 유익성을 나타냄. 또한 52주까지 연장시험에서의 유효성 프로파일이 ITT 모집단에서 24주까지 관찰된 유효성 프로파일과 일치하였음. 치료적 유익성은 대체로 유사하였음.
- 200109/200110 연구에서는 COPD 환자에서 UMEC+FF/VI 사용에 대한 바람직한 유익성-위해성을 나타냄.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CTT116853 연구에서 FF/UMEC/VI의 전반적 안전성 프로파일은 각 성분의 약리작용 및 기허가 2제 복합제인 FF/VI 및 UMEC/VI와 일치하였으며, ITT 모집단에서 24주까지 또는 연장연구 모집단에서 52주까지 새로운 안전성 실마리정보는 나타나지 않음.
- CTT116853 연구에서는 ITT 모집단에서 24주까지 AE, SAE, 치명적 AE, 연구약물의 영구중단 및/또는 연구 중 도탈락을 초래한 AE의 비교했을 때 치료군 간에 주목할 만한 차이는 나타나지 않음. 치명적 사건의 총 발생률은 낮았음.
- 폐렴은 COPD 환자에서 ICS 사용에 의한 중요한 위험요소임. CTT116853에서는 ITT 모집단에서 24주까지 폐렴 AESI 자료를 검토했을 때 FF/UMEC/VI군에서 BUD/FOR군에 비해 폐렴 발생률이 더 높게 나타남. 폐렴 AESI의 발생률은 제52주에 두 군 간 유사하였음. CTT116853에서 FF/UMEC/VI에 의한 폐렴 발생률은 FF/VI 100/25로 수행한 다른 COPD 연구에서 나타난 폐렴 발생률과 일치하였음.
- CTT116853 연구에서는 심혈관계(CV) 영향 AESI의 발생률이 ITT 모집단에서는 24주까지, 연장시험 모집단에서는 52주까지 FF/UMEC/VI와 BUD/FOR 간에 유사하였음. 그러나 고혈압 하위군에서의 사건은 ITT 모집단

에서 24주까지 BUD/FOR에서 FF/UMEC/VI에 비해 수치적으로 더 높은 발생률로 보고됨. 시험대상자의 2/3에서 베이스라인 때 흡연 이외의 CV 위험인자가 있었음에도 불구하고, 사전 명시된 MACE 분석에서는 사건의 발생률이 낮았음. ECG, Holter, 활력징후 또는 실험실검사 자료 검토내용에서 안전성 실마리정보로 대두된 것은 없었음.

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상약리시험 결과, FF, UMEC, VI 간의 약동학적 상호작용은 없었고 (CTT116415 및 200587), FF/UMEC/VI에 의한 전신 약물 노출정도는 FF/VI 및 UMEC/VI 복합제에서 관찰된 범위 이내였음.
- 치료적확증 임상시험으로 FF/UMEC/VI를 부데소니드/포르모테롤 (budesonide/formoterol) (BUD/FOR)과 비교한 중추 24주 (시험대상자 하위군에서는 52주) 연구(CTT116853)와 FF/VI에 UMEC을 추가한 요법을 FF/VI와 비교한 2건의 12주 연구 (200109 및 200110) 결과,
  - 1) CTT116853 연구에서 FF/UMEC/VI 100/62.5/25는 폐기능, 삶의 질, COPD 악화 등에 있어 BUD/FOR 400/12에 비해 유의미한 유효성을 나타내면서도 2제 복합제인 FF/VI 및 UMEC/VI의 기존 안전성 프로파일에 비해 새로운 안전성 실마리 정보는 나타나지 않음.
  - 2) 200109 및 200110 연구에서 UMEC 62.5 + FF/VI 100/25를 투여했을 때 FF/VI 100/25과 비교 시 우월한 유효성 (폐기능 개선 및 구제약물 사용 감소)과 유사한 안전성을 나타냄.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA: Trelegy Ellipta 92 $\mu$ g/55 $\mu$ g/22 $\mu$ g inhalation powder, pre-dispensed, GSK Trading Services Ltd.(2017.11.15. 허가)
- 미국: TRELEGY ELLIPTA(fluticasone furoate 100 $\mu$ g, umeclidinium 62.5 $\mu$ g, vilanterol 25 $\mu$ g), GlaxoSmithKline(2017.9.18. 허가)
- 호주: TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd(2018.1.16. 허가)

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 트렐리지엘립타(신청품목) vs 렐바100엘립타

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2018.05.11
제품명	트렐리지엘립타	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (ver. 1.2)
주성분 및 함량	1회 분무량 중 플루티카손푸로에이트(미분화) 100ug 유메클리디늄브롬화물(미분화) 74.2ug 빌란테롤트리페나테이트(미분화) 40ug		
효능·효과	성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
COPD 환자에서 폐렴 발생	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시활동</li> <li>시판후조사(사용성적조사)</li> </ul>	첨부문서 · 소비자용 사용상의 주의사항(환자용 사용설명서)
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
중대한 심혈관계 사례	<ul style="list-style-type: none"> <li>UMEC/VI 관련 계획되거나 진행 중인 시판 후 안전성 연구(201038 연구)</li> <li>일반적인 의약품 감시활동</li> <li>시판후조사(사용성적조사)</li> </ul>	첨부문서 · 소비자용 사용상의 주의사항(환자용 사용설명서)
골 미네랄 밀도 감소 및 관련 골절	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시활동</li> <li>시판후조사(사용성적조사)</li> </ul>	첨부문서 · 소비자용 사용상의 주의사항(환자용 사용설명서)
코르티코스테로이드 관련 눈 장애		
협각 녹내장		
방광 출구 폐색, 배뇨 곤란, 요정체		
기이성 기관지 경련		
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
임부 및 수유부에서 사용	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시활동</li> <li>시판후조사(사용성적조사)</li> </ul>	첨부문서 · 소비자용 사용상의 주의사항(환자용 사용설명서)
중증 간손상 환자에서의 안전성		

\* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

※ 첨부문서 중, 소비자용 사용상의 주의사항(환자용 사용설명서)

환자용 사용설명서 트렐리지엘립타(플루티카손푸로에이트/유메클리디늄 브롬화물/빌란테롤 트리페나테이트)
<p><b>트렐리지엘립타는 어떤 약물이며, 어떻게 작용하나요?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이 약의 주성분은 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 브롬화물, 빌란테롤 트리페나테이트로 만성 폐쇄성 폐질환 치료에 사용됩니다. 이 약은 엘립타 흡입기를 사용하여 입을 통해 폐로 흡입됩니다.</li> <li>• 트렐리지 엘립타는 갑작스럽게 숨이 찰 때나 쌉쌉거림(천명)을 완화시킬 때 사용되면 안됩니다. 이런 증상이 보일 때는 속효성 기관지 확장제(예: 살부타몰)를 사용해야 합니다.</li> <li>• 플루티카손푸로에이트는 코르티코스테로이드에 속하는 약으로 간단하게 스테로이드로 불립니다. 코르티코스테로이드는 염증을 감소시킵니다. 이약은 폐의 작은 기도의 부종과 자극을 줄여주고 호흡을 쉽게 만들어 줍니다.</li> <li>• 유메클리디늄과 빌란테롤은 기관지 확장제에 속하는 약입니다. 이약은 폐의 기도를 열고, 호흡을 쉽게 만들어 줍니다.</li> <li>• 이 약을 정기적으로 사용 했을 때, 일상생활에서 호흡곤란을 조절하고 질환의 영향을 최소화 하는데 도움이 될 수 있습니다.</li> <li>• 만성폐쇄성폐질환은 보통 흡연으로 인해 기도에 염증이 생기고 두꺼워지면 발생합니다. 이는 오랫동안 지속되어 천천히 악화됩니다. 호흡곤란, 기침, 가슴 불편감, 가래 기침의 증상을 보입니다.</li> </ul>
<p><b>트렐리지엘립타를 사용하기 전에 확인해야 할 사항은 무엇인가요?</b></p> <p><b>다음의 경우 트렐리지엘립타를 복용하지 마십시오.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 경우</li> <li>• 유당이나 우유단백질에 과민반응이 있는 경우</li> </ul> <p><b>사용상 주의사항</b> 다음의 경우 이 약 사용 전 의사에게 알려주시기 바랍니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 천식이 있는 경우</li> <li>• 심장 질환이나 고혈압이 있는 경우</li> <li>• 간질환이 있는 경우</li> <li>• 폐결핵 또는 오랜 기간 동안의 감염이 있거나 치료하지 않은 감염이 있는 경우</li> <li>• 협우각 녹내장이 있는 경우</li> <li>• 전립선 비대증, 배뇨 장애, 방광 폐쇄가 있는 경우</li> </ul> <p><b>트렐리지엘립타 사용 중 다음의 경우 즉시 의사에게 알려십시오.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이 약은 만성 폐쇄성 폐질환의 조절을 위해 정기적으로 사용해야 합니다. 만약 만성 폐쇄성 폐질환의 증상 (호흡곤란, 쌉쌉거림, 기침)이 개선되지 않고 악화되거나 속효성 기관지 확장제의 사용이 잦아진다면 가능한 한 빨리 의사에게 알려십시오.</li> <li>• <b>갑작스러운 호흡곤란</b> 트렐리지엘립타 흡입기를 사용한 직후에 가슴이 조이거나, 기침, 호흡곤란 증상을 보이는 경우 역설적인 기관지 경련이라는 심각한 질환일 가능성이 있으므로 <b>이 약 사용을 중지 하시고 즉시 의사에게 알려십시오.</b></li> <li>• <b>폐 감염</b> 만성 폐쇄성 폐질환의 치료를 위해 이 약을 투여하는 경우, 폐렴 발생 위험이 높아질 수 있습니다. 이 약을 사용하는 동안 나타날 수 있는 증상에 대한 자세한 내용은 ‘사용 시 발생 가능한 이상반응’을 참조하십시오. 이러한 증상이 발생하면 가능한 한 빨리 의사에게 알려십시오.</li> </ul> <p><b>다른 약물과 트렐리지엘립타</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>일반의약품</b>을 포함하여 다른 약을 복용하고 있거나, 최근에 복용했거나 또는 복용한 적이 있다면 의사 또는 약사에게 말씀 하십시오.</li> <li>• 아래와 같이 일부 약이 이 약의 효과에 영향을 미치거나 이상반응을 일으킬 가능성을 더 높일 수 있습니다.:             <ul style="list-style-type: none"> <li>-고혈압 또는 다른 심장 질환을 치료하기 위한 베타-차단제</li> <li>-곰팡이(진균) 감염을 치료하기 위한 케토코나졸</li> <li>-HIV 감염을 치료하기 위한 리토나비르</li> <li>-호흡기 질환을 치료하는데 사용되는 다른 비슷한 지속성 약물</li> </ul> </li> </ul>

- 이러한 약을 복용한다면 **의사나 약사에게 알려주세요.**

#### 임신 및 수유

- 만약 임신 또는 임신이 예상되거나 아기를 가질 계획이라면, 의사와 상의 없이 이 약을 사용하면 안됩니다. 의사는 임신기간 중에 이 약을 사용해야 하는 지에 대해 이익과 위험성을 고려하여 결정할 것입니다.
- 이 약의 성분이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않습니다. 만약 수유 중이라면, 트렐리지 엘립타를 사용하기 전에 의사와 상의하십시오.

#### 트렐리지엘립타는 어떻게 사용하여야 하나요?

##### 사용법

- **항상 의사 설명에 따라 이 약을 사용하십시오.** 사용이 어려운 경우 의사나 약사에게 문의하십시오.
- 하루에 한번씩 매일 같은 시간에 흡입하는 것이 **권장 복용량**입니다.
- 하루에 한번만 사용하시면 됩니다. **의사가 말한 권장 복용량 이상 사용하지 마십시오.**

##### 트렐리지엘립타를 정기적으로 사용하십시오.

- 증상 개선을 위해 의사 설명에 따라 매일 트렐리지엘립타를 사용하는 것이 중요합니다. .

##### 흡입기 사용방법

- 상세한 사용방법은 이 설명서에 있는 ‘사용 방법’ 항을 참고하십시오.
- 상자를 개봉하면 트렐리지엘립타는 바로 사용할 수 있습니다.

##### 권장 용량 이상 사용한 경우

- 만약 실수로 이 약을 과도하게 사용한 경우 **의사 또는 약사에게 알려주세요.** 가능하면 흡입기를 보여주세요.
- 만약 오랜 기간동안 과도하게 사용하였다면, 의사 또는 약사와 상의하는 것이 중요합니다. 이약의 과도한 사용은 체내 스테로이드호르몬 분비의 감소를 야기할 수 있기 때문입니다.

##### 약제 사용을 잊고 투약하지 않은 경우

- **미투약 용량을 보충하기 위해 추가로 사용하지 마십시오.** 평소 사용하던 시간에 다음 번 용량을 투약하십시오. 썩썩거리거나 숨이 차는 경우 속효성 기관지 확장제(예: 살부타몰)를 사용하고 의사와 상의하십시오.

##### 의사의 지시 없이 트렐리지엘립타 사용을 중지하지 마십시오.

- 의사가 권장한 기간 동안 사용하십시오. 만약 증상이 나아졌다고 생각해도 증상이 악화 될 수 있으므로 의사가 사용을 중단하라고 하기 전까지는 사용을 중지하지 마십시오.

#### 트렐리지엘립타 사용 시 발생 가능한 이상반응은 무엇인가요?

- 다른 모든 약들과 같이, 이 약도 모든 사람에서 나타나는 것은 아니지만, **이상반응**이 나타날 수 있습니다.

##### 즉각적인 호흡곤란

- 약을 사용한 다음 바로 가슴이 답답하거나, 호흡곤란, 썩썩거림이 나타나면, **사용을 중지하고 즉시 의사에게 알려주세요.**

##### 폐 감염

- 트렐리지엘립타 사용 후 폐 감염(폐렴) (10명 중 최대 1명에서 나타날 수 있음).

트렐리지엘립타 사용 후 다음과 같은 증상을 보인다면 폐감염의 증상일 수 있으므로 의사와 상의하십시오.:

- 열 또는 오한
- 점액 생성이 증가되고 점액의 색이 변화되는 경우
- 호흡곤란의 증가 또는 기침의 증가가 있는 경우

##### 흔한 이상반응 (10명 중 최대 1명에서 나타날 수 있음):

- 코, 부비강, 목 감염
- 상기도 감염
- 코 안이 가렵거나, 콧물이 흐르거나, 코가 막힘
- 독감(인플루엔자)
- 감기
- 두통

- 기침
- 관절통
- 요통

**흔하지 않은 이상반응** (100명 중 최대 1명에서 나타날 수 있음):

- 곰팡이 감염에 의해 생기는 구강 또는 목에 생기는 반점 (칸디다증). 이 약을 사용한 직후 입 안을 물로 헹구면 이러한 이상반응을 예방하는데 도움이 될 수 있습니다.
- 불규칙적인 심장 박동
- 빠른 심장 박동
- 입과 목 뒤쪽의 통증
- 골절을 야기하는 뼈의 약화

**이상반응이 발생한 경우 의사와 상의하십시오.**

이상반응은 [한국의약품안전관리원\(https://www.drugsafe.or.kr/\)](https://www.drugsafe.or.kr/) 또는 전화 1644-6223) 또는 글락소스미스클라인(전화 080-901-4100)에 보고할 수 있습니다.

**트렐리지엘립타는 어떻게 보관해야 하나요?**

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 30°C이하의 장소에 보관하십시오.
- 습기를 피하기 위해 밀봉된 호일 포장 안에 보관하며, 처음 사용하기 직전에 개봉해야 합니다.
- 냉장보관 한 경우, 사용하기 전 적어도 1시간 동안 실온에 두었다가 사용해야 합니다.
- 호일포장을 제거한 후 6주까지 사용할 수 있습니다.

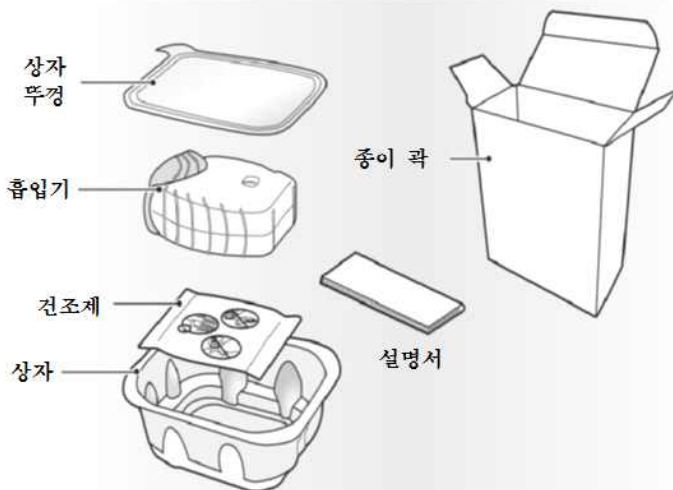
**트렐리지엘립타의 성분은 무엇인가요?**

- 주성분: 플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄 브롬화물, 빌란테롤 트리페나테이트
- 첨가제: 유당, 스테아르산마그네슘

**사용방법**

**제품구성**

- 엘립타 흡입기에는 사전 조제된 용량이 들어있고 바로 사용할 수 있습니다. 엘립타 흡입기 종이곽은 아래와 같이 구성되어 있습니다.



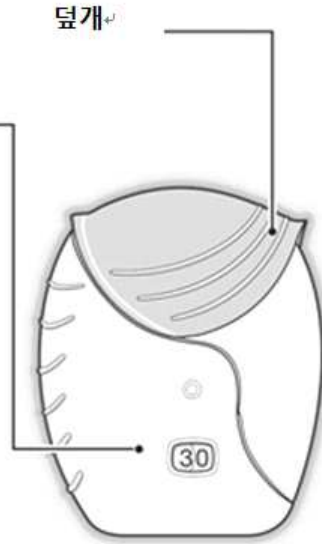
- 흡입기는 상자에 들어있습니다. 약물을 흡입할 준비가 되기 전에는 상자를 개봉하지 않도록 합니다. 약물을 흡입할 준비가 되면 상자를 개봉합니다. 흡입기는 습기를 감소시키기 위해 상자에 건조제가 들어있습니다. 개봉 후에는 건조제를 폐기하며 개봉하거나 먹거나 흡입하지 않습니다.
- 상자를 처음 개봉하여 흡입기를 꺼내면, 흡입기는 ‘닫힘’ 상태입니다. 흡입 준비 전까지 덮개를 열지 않습니다.

**약물 흡입 전에 아래 사항을 읽어주세요.**

- 이 약을 흡입하지 않고 덮개를 열고 닫는다면, 1회 복용량을 버리게 됩니다. 버려진 약제는 흡입기 안에 안전하게 남아 있지만, 더 이상 사용할 수 없습니다. 1회 흡입 시 우연히 추가 약물 또는 두 배의 용량을 복용할 가능성은 없습니다.

### 약물계수기

약물계수기는 약물이 얼마나 남아 있는지 보여줍니다. <sup>ㄱ</sup>  
흡입기 사용 전에는 정확하게 30이 보여야 합니다. <sup>ㄱ</sup>  
뒷개를 열 때마다 숫자가 1 감소합니다. <sup>ㄱ</sup>  
10용량보다 적게 남으면 계수기 창의 반이 빨간 색으로 나타납니다. <sup>ㄱ</sup>  
마지막 용량을 사용하고 나면 계수기의 숫자는 0으로 나타납니다. 이제 흡입기가 비었습니다. <sup>ㄱ</sup>



### 흡입 준비

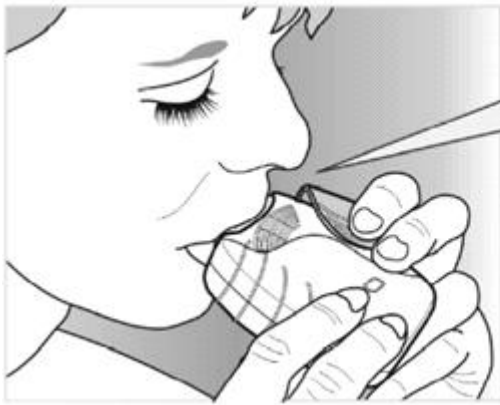
- 흡입 준비 전까지 뒷개를 열지 않습니다. 흡입기를 흔들지 않습니다. 뒷개를 ‘딸깍’ 소리가 날 때까지 아래로 밀어 내립니다.



- 흡입할 약물이 준비가 되면 약물 계수기 숫자가 1 감소하는 것을 확인할 수 있습니다. 만약 ‘딸깍’ 소리가 났는데도 약물 계수기 숫자가 1 감소하지 않으면, 흡입기에서 약물이 나오지 않는 것이므로 약사에게 가져가서 문의하십시오.

### 약물 흡입

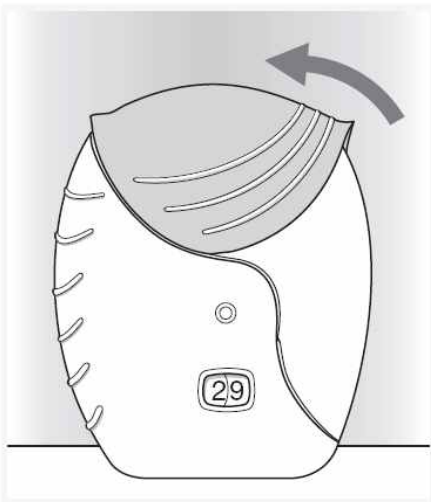
- 흡입 전에 흡입기를 입에서 떨어뜨려 놓은 상태에서, 편안해질 때까지 최대한 숨을 내쉽니다. 흡입기에 숨을 내 쉬지 않습니다.
- 흡입구를 입술 사이에 대고 입술을 꼭 다뭍니다. 공기구멍을 손가락으로 막지 않습니다.
- 길고 꾸준하게 깊게 숨을 들이 마십니다. 가능한 오래 숨을 참습니다(적어도 3-4초).
- 입에서 흡입기를 뺍니다.
- 숨을 천천히 부드럽게 내쉽니다.
- 흡입기를 제대로 사용해도 약의 느낌이나 맛을 느끼지 못 할 수 있습니다. 뒷개를 닫기 전에 흡입기의 흡입구를 마른 휴지로 닦아 세척할 수 있습니다.



입술이 곡선형태의  
흡입구 위를 덮도  
록 맞춘다

**흡입기를 닫고 입 안을 형성합니다.**

- 흡입구가 닫힐 때까지 뒷개를 위로 밀어 올립니다.



- 흡입기를 사용한 후 물로 입을 헹구고 헹군 물은 삼키지 않습니다. 이는 구강 또는 인두의 통증과 같은 이상반응의 발생을 줄여 줍니다.

이 환자용 사용설명서는 식품의약품안전처의 검토를 받았습니다.

제정 2018/02