

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 약화: 이 약은 1일 1회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련시 1차 치료약(응급약)으로 투여해서는 안 된다.(5. 일반적 주의 2)항 참고)
- 2) 역설적 기관지 연축: 다른 흡입요법과 마찬가지로 이 약은 치명적인 역설적 기관지 연축(paradoxical bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 다른 치료로 전환해야 한다.
- 3) 심혈관계 영향: 이 약을 포함하여 무스카린 수용체 길항제 투여시 심장 부정맥과 같은 심혈관계 영향(예를 들어, 심방 세동 및 빈맥)이 나타날 수 있다. 또한, 임상적으로 유의하게 조절되지 않는 심혈관계 질환을 가진 환자는 임상시험에서 제외되었으므로, 중증 심혈관계 질환, 특히 심장 부정맥이 있는 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.
- 4) 항콜린성 작용: 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 협우각 녹내장 환자는 이 약을 투여할 때 주의해야 한다. 또한, 이 약의 분말이 눈으로 들어가지 않도록 주의해야 한다. 환자에게 급성 협우각 녹내장[안구통증 또는 불편함, 시야혼탁, 결막/각막울혈로 인한 충혈이 수반되는 색륜(visual halos) 또는 채색상(colored images)]의 징후 및 증상에 대하여 알려주고, 이러한 징후 및 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다. 축동약만을 점적하는 것은 효과적인 치료로 생각되지 않는다.
- 5) 항콜린성 작용: 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 요저류 환자는 이 약을 투여할 때 주의해야 하며, 전립선비대 및 방광경부폐쇄(배뇨 장애 및 배뇨 통증)의 증상에 대해 알려주고, 이러한 징후 및 증상이 발생한 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의해야 한다.
- 6) 항콜린제를 투여할 경우 관찰되는 구강건조는 장기적으로 충치를 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분이나 아트로핀 및 그 유도체(예; 이프라트로핀, 티오토로핀, 옥시트로핀, 글리코피로늄, 아클리디늄) 또는 이 약의 성분에 대하여 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 중증의 우유 단백질 알레르기 환자
- 3) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코오스-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적 문제가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심혈관계 질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자 등)
- 2) 협우각 녹내장 환자
- 3) 뇨저류 환자

4. 이상반응

1) 임상시험

가장 흔하게 보고된 이 약의 이상반응은 코인두염과 상기도 감염이었다. 이 약의 안전성 프로파일은 권장용량 62.5 μ g 또는 그 이상의 용량을 1년까지 투여 받은 만성폐쇄성폐질환 환자 1663명에서 평가되었다. 이 중 576명의 환자들이 권장용량 62.5 μ g 을 1일 1회 투여하였다. 4건의 유효성 및 장기 안전성 임상시험(이 약을 투여 받은 1,412명의 환자를 포함)으로부터 확인된 이상반응들의 빈도가 다음의 표에 제시되었다.

이상반응은 전신 기관계와 빈도별로 정리되었다. 이상 반응의 빈도수는 다음과 같이 정의되었다. : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$) 및 알 수 없음 (평가 불가능).

기관계	이상반응	빈도
감염 및 감염증	코인두염 상기도 감염 요로감염 부비동염 인두염	흔하게 흔하게 흔하게 흔하게 흔하지 않게
신경계 장애	두통 이상미각	흔하게 흔하지 않게
심장 장애	심방세동 심실고유리듬 심실상빈맥 심실상주기외수축 빈맥	흔하지 않게 흔하지 않게 흔하지 않게 흔하지 않게 흔하게
호흡기, 흉부 및 종격장애	기침	흔하게
피부 및 피하조직 장애	발진	흔하지 않게
위장관 장애	변비 구강건조	흔하지 않게 흔하지 않게

2) 외국의 시판 후 조사

기관계	이상반응	빈도
면역계 장애	아래 사항을 포함한 과민반응: 발진 두드러기 소양증 아나필락시스 혈관 부종	흔하지않게 흔하지않게 흔하지않게 드물게 드물게
각종 눈 장애	시야흐림 눈 통증 녹내장	알 수 없음 드물게 알 수 없음
호흡기, 흉부 및 종격 장애	발성장애 구인두 통증	빈도 불명 빈도 불명
신장 및 요로장애	소변 정체 배뇨곤란	알 수 없음 알 수 없음

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 641명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관 없이 43.68% (280/641명, 456건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16% (1/641명, 1건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.96% (19/641명, 19건)

흔하지 않게 (0.1 ~ 1% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성 폐쇄성 폐 질환 악화	만성 폐쇄성 폐 질환 악화, 호흡 곤란, 천식, 객혈, 구인두 통증, 발성 장애
	각종 위장관 장애	-	입 냄새
	전신 장애 및 투 여 부위 병태	-	홍통, 흉부 불편감, 부종
	각종 신경계 장애	-	조음 장애
	각종 정신 장애	-	불면

4) 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2020.9.30.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 및 투여부위 장애 : 가슴통증(가슴불편감)
- 호흡기, 흉부 및 종격 장애 : 발성장애

5. 일반적 주의

- 1) 천식 환자를 대상으로 이 약을 투여한 연구는 없으므로, 천식 환자에게 투여하지 않는다.
- 2) 약화: 이 약은 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 위해 투여되며, 급성 기관지 연속 치료를 위한 응급 요법과 같이 급성 증상의 경감에 투여해서는 안 된다. 급성 증상은 흡입용 속효성 기관지 확장제로 치료해야 한다. 증상을 완화하기 위한 속효성 기관지 확장제의 사용이 증가하는 경우 조절이 악화되었음을 의미하고 환자 및 치료법에 대해서 재평가해야 한다.
- 3) 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향: 이 약이 판단, 운동 및 인지 능력을 요하는 활동에 끼치는 영향에 대한 연구 결과는 없다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 흡입 후 낮은 혈중 농도를 나타내므로, 다른 약물과 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
- 2) 이 약과 다른 지속성 무스카린성 길항제 또는 이러한 활성 성분을 포함하는 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 이는 흡입 무스카린성 길항제의 알려진 이상반응을 증강시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.
- 3) 이 약은 CYP2D6의 기질이다. CYP2D6이 부족한 건강한 지원자들 (느린 대사군)에서 이 약의 정상상태 약동학이 평가되었다. 권장용량의 4배 높은 용량에서 이 약의 AUC 또는 Cmax에 미치는 영향은 없었으나, 8배 높은 용량에서는 이 약의 Cmax에 미치는 영향은 없었고, AUC는 1.3배 증가하였다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약을 CYP2D6 억제제와 병용투여 하거나 CYP2D6 활성이 유전적으로 결핍된 환자들(느린 대사군)에게 투여 시 임상적으로 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
- 4) 이 약은 P-당단백질(P-gp) 전달체의 기질이다. 건강한 지원자를 대상으로 중등도의 P-gp 전달체 억제제인 베라파밀 240mg, 1일 1회 투여하여, 베라파밀 투여가 이 약의 정상상태 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 유메클리리딘브롬화물의 Cmax에 미치는 베라파밀의 영향은 관찰되지 않았고 AUC는 약 1.4배 증가되었다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약을 P-gp 억제제와 병용 투여시 임상적으로 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
- 5) 공식적인 생체내 상호작용 연구가 수행되지는 않았으나, 이 약은 속효성 및 지속성 교감신경작용 기관지 확장제를 포함한 다른 만성폐쇄성폐질환 약물과 병용 투여되었으며, 상호작용의 임상적 증거는 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 동물실험에서 수태능에 미치는 영향은 나타나지 않았다.

2) 임신

임부에게 이 약을 사용한 정보는 없다. 동물 실험에서는 생식독성에 대해 직접 또는 간접적으로 유해한 영향을 나타내지 않았다. 랫드 및 토끼에게 성인 최대권장용량의 각각 50배, 200배(랫드 모체에 흡입투여 시 최대 AUC 278 μ g/kg/day, 토끼 모체에 피하 투여 시 최대 AUC 180 μ g/kg/day)에 해당하는 용량을 투여 시 최기형성에 대한 증거는 확인되지 않았다. 랫드에게 성인 최대권장용량의 약 80배 용량(모체에 피하투여 시 최대 AUC 180 μ g/kg/day)을 투여 시 출생전후 발생시험에서 어떠한 영향도 나타나지 않았다. 임부에 대한 이 약의 투여는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여한다.

3) 분만

이 약이 분만 시 임부에 미치는 영향에 대한 임상시험은 없으므로, 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여한다.

4) 수유

이 약이 모유로의 이행여부에 대해서는 알려지지 않았다. 모유 수유 시 신생아 및 유아에 미치는 위험성을 배제할 수 없다. 모유 수유의 유익성과 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단할 것인지를 판단해야 한다.

8. 과량 투여시의 처치

1) 증상 및 징후

임상시험에서 이 약의 과량 투여에 관한 자료는 없다. 이 약의 과량투여시 흡입용 무스카린 길항제의 이상반응으로 알려진 것과 동일한 증상 및 증후가 발생할 수 있다. (예, 구강 건조, 시력 조절장애, 빈맥)

2) 치료

과량투여 발생 시, 적절히 모니터링하며 필요시 보조적 치료를 받아야 한다.

9. 적용상의주의

1) 엘립타 흡입기를 처음 사용하는 경우, 흡입기가 제대로 작동하는지 확인하거나 사용하기 위한 특별한 방법을 준비할 필요는 없다. 아래 4) 흡입기 단계별 사용 방법에 따른다.

2) 엘립타 흡입기는 습기를 감소시키기 위해 포장용기에 건조제가 포함되어 있다. 약물을 흡입 투여할 준비가 되기 전까지 열지 않는다. 포장용기 개봉 후 습기제거를 위한 건조제는 폐기한다.

3) 흡입기를 상자에서 꺼낼 때, 흡입기가 '닫힘' 상태임을 확인한다. 약물을 흡입 투여할 준비가 되기 전까지 흡입기 덮개를 열지 않는다.

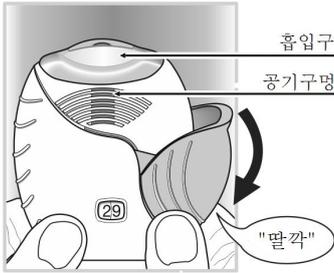
4) 흡입기 단계별 사용 방법

(1) 사용하기 전에 읽어보기

이 약을 흡입하지 않고 덮개를 열고 닫는다면, 1회 복용량이 손실된다. 손실된 약제는 흡입기 안에 있지만, 더 이상 사용할 수 없다. 1회 흡입으로 뜻하지 않게 추가 또는 두 배의 용량을 복용할 가능성은 없다.

(2) 흡입 준비

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



약물이 흡입될 준비가 되고, 약물 계수기가 1 감소하는지를 확인한다. 만약 ‘딸깍’ 소리가 났는데도 약물 계수기가 1 감소하지 않으면, 흡입기에서 약물이 나오지 않는 것이므로, 이때는 약사에게 가져가서 문의한다. 흡입기를 흔들지 않는다.

(3) 약물 흡입

① 흡입기를 입에서 충분히 떨어뜨려 놓은 상태에서, 편안해질 때까지 최대한 숨을 내 쉰다. 흡입기에 직접 숨을 내 쉬지 않는다.

② 흡입구를 입술 사이에 대고 입술을 꼭 다문다. 사용 시 공기구멍을 손가락으로 막지 않는다.



③ 길고 꾸준하게 깊게 숨을 들이 마신다. 가능한 오래 호흡을 참는다. (적어도 3-4초)

④ 입에서 흡입기를 뗀다.

⑤ 숨을 천천히 부드럽게 내 쉰다.

⑥ 흡입기를 제대로 사용해도, 약의 느낌이나 맛을 느끼지 못할 수 있다.

(4) 흡입기 닫기

덮개를 닫기 전에 마른 휴지를 이용하여 흡입구를 닦는다. 흡입구가 닫힐 때까지 덮개를 위로 밀어 올린다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 30°C 이하의 장소에 보관한다. 냉장보관 한 경우, 사용하기 전 적어도 1시간 동안 실온에 두어야 한다.

3) 습기를 피하기 위해 밀봉된 포장에 보관하며, 처음 사용하기 직전에 개봉해야 한다.

4) 다른 용기에 바꿔 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않다.

5) 호일 포장을 제거한 후 6주까지 사용할 수 있다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 폐기능

이 약의 임상개발 프로그램은 만성폐쇄성폐질환환자에서의 이 약의 폐기능에 대한 유효성을 평가하기 위한 2건의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 연구를 포함한다. DB2113373 연구는 24주 위약대조 연구이며, AC4115408 연구는 12주 위약대조 연구이다.

DB2113373 연구에서는 이 약(유메클리디늄 62.5 mcg) 및 위약을 대상으로 평가하였다. 일차평가변수는 169일 째의 최저 FEV₁ 기저치로부터의 변화(168일 째에 이전 투여를 완료한 후 23시간 및 24 시간 시점에 확인한 FEV₁ 수치에 평균적으로 정의됨)로, 위약과 비교평가 되었다. 이 약은 위약과 비교하여 평균 최저 FEV₁ 기저치로부터의 변화가 더 큰 것으로 나타났다 (표1).

AC4115408 연구에서도 이와 유사한 결과를 보였다.

표 1. ITT(Intention-to-Treat) 환자군에서 169일째 최저 FEV₁(mL) 기저치로부터의 변화의 최소자승 평균 (DB2113373연구)

	유메클리디늄 투여 피험자수	169일째 최저 FEV ₁ (mL)
		위약(피험자 수 280명) 대비 차이 (95% CI)
	418	115 (76, 155)

DB2113373 연구의 하위군(이 약군 54명, 위약군 36명)에서 약물을 24시간 간격으로 투여하면서 연속적인 폐기능 검사를 투여 1, 84, 168일 째에 수행하였고, AC4115408 연구에서는 1, 84일 째에 모든 환자에 대해 연속적인 폐기능 검사를 수행하였다. DB2113373 연구에서 이 약을 위약과 비교할 시 평균 최고 FEV₁(기저치를 기준으로 처음 6시간 동안)는 1일째와 168일째에 각각 126 mL 및 130 mL였다.

② 악화(exacerbation) (CTT116853, IMPACT 연구)

이전 12 개월 동안 1회 이상의 중등도 및 중증 악화 경험이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자 10,355 명을 대상으로 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤(100/62.5/25 µg) (n=4,151), 플루티카손푸로에이트/빌란테롤(100/25 µg) (n=4,133) 혹은 유메클리디늄/빌란테롤(62.5/25 µg) (n=2,070) 군으로 무작위배정(2 : 2 : 1) 하여 1일 1회 투여에 대한 12 개월 연구를 진행하였다. 1차 평가변수는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 또는 유메클리디늄/빌란테롤의 고정용량 복합제와 비교하였을 때 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤로 치료받은 환자에서 치료 중 중등도 및 중증 악화의 연간 비율이었다.

플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 사용한 치료는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤과 비교하였을 때 치료 중 중등도 및 중증 악화의 연간 비율을 15% 낮춘 것으로 확인되었다. (표 2) 치료 중 중등도 및 중증 악화에 대한 위험 감소(최초의 악화 발생 시간으로 측정함) 또한 동일 비교에서 관찰되었다.

표 2. 만성폐쇄성폐질환의 중등도 및 중증 악화 (IMPACT 연구)*

	평균 연간 악화 비율 (악화/년)	플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤과 대조 시 연간 악화 비율 (95% CI)	악화 감소 비율 (%) (95% CI)	p-값
플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 (n=4,145)	0.91	-	-	-
플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (n=4,133)	1.07	0.85 (0.80, 0.90)	15 (10, 20)	P<0.001
유메클리디늄/빌란테롤 (n=2,069)	1.21	0.75 (0.70, 0.81)	25 (19, 30)	P<0.001

* 치료 중 분석에서는 연구 치료의 중단 이후 수집된 악화 정보는 제외하였다.