

**온브리즈흡입용캡슐 (인다가테롤말레산염) - 150/300 마이크로그램**

**원료약품의 분량**

온브리즈 흡입용캡슐 150mcg : 이 약 1캡슐 중

·유효성분 : 인다가테롤말레산염 (별규) ..... 0.194 mg  
(인다가테롤로서 150 mcg)

·첨 가 제 : 유당수화물(건강한 소의 우유)  
젤라틴(소 또는 돼지의 분쇄한 뼈와 가죽)

온브리즈 흡입용캡슐 300mcg : 이 약 1캡슐 중

·유효성분 : 인다가테롤말레산염(별규) ..... 0.389 mg  
(인다가테롤로서 300 mcg)

·첨 가 제 : 유당수화물(건강한 소의 우유)  
젤라틴(소 또는 돼지의 분쇄한 뼈와 가죽)

**성상**

흰색의 가루가 든 자연적으로 투명한(색을 띄지 않은) 흡입용 캡슐(흡입기인 브리즈헬러 첨부)

**효능·효과**

기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제

**용법·용량**

**성인(18 세 이상)**

권장용량: 1 일 1 회, 이 약 150 마이크로그램 1 캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입한다.

1 일 1 회 이 약 300 마이크로그램 1 캡슐 흡입용량은 특히 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자의 호흡곤란에 대해 추가적인 임상적 유의성을 보였다.

최대용량은 1 일 1 회 300 마이크로그램이다.

이 약은 매일 같은 시간에 흡입하여야 한다.

**노인 환자**

최대 혈장 농도 및 전반적인 전신 노출이 연령에 따라 증가하였지만, 노인 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다.

**간부전 환자**

경증 및 중증도의 간부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간부전 환자에 대한 안전성·유효성은 확립된 바 없다.

## 신부전환자

신부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다.

### ■ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 1) 이 약은 1 일 1 회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련시 1 차 치료약(응급약)으로 사용하지 않는다.
- 2) 다른 흡입제와 병용투여 시 치명적인 기이성기관지연축 (paradoxical bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 다른 치료법을 실시해야한다.
- 3) 이 약을 포함하여 장시간 작용하는 베타 2-효능약(LABA)은 천식 치료에 사용 시, 천식과 관련된 심각한 이상반응(사망 포함)의 위험성을 증가시킬 수 있다. 천식환자를 대상으로 이 약을 장기 투여한 임상시험자료는 없으므로, 이 약을 천식환자에 투여하지 않는다.

#### 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

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

#### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심혈관성질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자)
- 2) 경련성 장애 환자
- 3) 갑상선 중독증 환자
- 4) 베타 2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자
- 5) 저칼륨혈증 환자
- 6) 당뇨병 환자

#### 4. 이상반응

- 1) 이 약의 권장용량에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 비인두염, 상기도감염, 기침, 두통 및 근육연축이었다. 대부분 경증에서 중등도의 증상이었고 치료가 지속됨에 따라 발현빈도는 감소했다.
- 2) 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 이 약의 권장용량 투여시 나타난 이상반응 중 베타 2-아드레날린성 전신작용은 임상적으로 유의하지 않았다. 평균 심박수의 변화는 1 회/분 미만이었고 빈맥은 흔하지 않았으며 위약군과 유사한 비율로 보고되었다.

- 3) 위약과 비교시 이 약의 투여와 관련된 QTcF의 연장은 관찰되지 않았다.  
 현재 QTcF 간격 연장(남성: 450 ms 초과, 여성: 470 ms 초과)의 발생빈도는 위약군과 유사하였다.
- 4) 저칼륨혈증의 발생빈도는 위약 투여 시와 유사하였고, 최대혈당변화 평균치도 위약군과 유사하였다.
- 5) 임상시험기간이 12 주 이상인 3 상 임상시험 11 편을 대상으로 이 약이 1 일 최대 600 마이크로그램까지 투여된 중등도 및 중증의 만성폐쇄성 폐질환 환자 4,764 명(75µg/일 449 명, 150µg/일 2,611 명, 300µg/일 1,157 명, 600µg/일 547 명)을 안전성 전체 분석군으로 하였다. 약 41%의 환자가 중증 만성폐쇄성 폐질환이었다.  
 평균 연령은 64 세였고, 65 세 이상은 48 %이었으며 다수(약 80%)는 백인이었다.
- 6) 이 약의 만성폐쇄성폐질환 환자에 대한 안전성 전체 분석군에서 보고된 이상반응을 발현부위 및 150µg/일 투여군의 발현 빈도에 따라 내림차순으로 기재하였다.  
 빈도는 다음과 같이 정의하고, 150µg/일 투여군과 300µg/일 투여군의 빈도 중 더 높은 빈도로 기재하였다.: 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 ( $< 1/10,000$ , 단발적인 보고 포함)

이상반응	150µg/일 투여군 N=2,611 n (%)	300µg/일 투여군 N=1,157 n (%)	위약군 N=2,012 n (%)	빈도
<b>감염</b>				
- 비인두염	167 (6.4)	165 (14.3)	169 (8.4)	매우흔하게
- 상기도감염	175 (6.7)	164 (14.2)	206 (10.2)	매우흔하게
- 부비동염	52 (2.0)	37 (3.2)	42 (2.1)	흔하게
<b>면역계 장애</b>				
- 과민증	11 (0.4)	4 (0.4)	7 (0.4)	흔하지않게
<b>대사 및 영양계 장애</b>				
- 당뇨병 및 고혈당증	18 (0.7)	19 (1.6)	18 (0.9)	흔하게
<b>신경계 장애</b>				
- 두통	93 (3.6)	43 (3.7)	61 (3.0)	흔하게
- 어지러움	37 (1.4)	29 (2.5)	40 (2.0)	흔하게
- 감각이상	9 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.2)	흔하지 않게
<b>심장 장애</b>				
- 허혈성 심장질환	22 (0.8)	19 (1.6)	8 (0.4)	흔하게
- 심계항진	13 (0.5)	14 (1.2)	23 (1.1)	흔하게
- 심방세동	12 (0.5)	8 (0.7)	11 (0.5)	흔하지 않게
- 빈맥	5 (0.2)	7 (0.6)	8 (0.4)	흔하지 않게

<b>호흡기계, 흉부 및 종격동 장애</b>				
- 기침	129 (4.9)	95 (8.2)	104 (5.2)	흔하게
- 인후통(목 자극감 포함)	50 (1.9)	37 (3.2)	33 (1.6)	흔하게
- 콧물	40 (1.5)	37 (3.2)	22 (1.1)	흔하게
- 기이성 기관지 연축	5 (0.2)	8 (0.7)	13 (0.7)	흔하지 않게
<b>피부 및 피하조직 장애</b>				
- 두드러기/발진	22 (0.8)	17 (1.5)	19 (0.9)	흔하게
<b>근골격계 및 연결조직 장애</b>				
- 근육 연축	46 (1.8)	40 (3.5)	21 (1.0)	흔하게
- 근골격 통증	16 (0.6)	26 (2.3)	23 (1.1)	흔하게
- 근육통	23 (0.9)	8 (0.7)	12 (0.6)	흔하지 않게
<b>일반 장애 및 투여 부위 장애</b>				
- 흉통	33 (1.3)	19 (1.6)	24 (1.2)	흔하게
- 말초부종	28 (1.1)	16 (1.4)	13 (0.7)	흔하게

- 7) 이 약 최대 권장용량의 두 배 용량(1 일 1 회 600 마이크로그램, 권장용량이 아님)에서 보인 안전성 양상은 권장용량에서와 전반적으로 비슷하였다. 추가적으로 발생한 이상반응은 떨림이었고, 비인두염과 근육연축, 두통 및 말초부종은 권장용량에서보다 더 높은 빈도로 발생되었다.
- 8) 돌발성 기침 : 3 상 임상 시험에서, 통상 흡입 후 15 초 이내에 발생하고 5 초 동안 지속되는 돌발성 기침이 피험자의 17~20%에서 나타났다. 이 약의 권장용량에서 흡입 후 기침에 대한 내약성은 일반적으로 양호했고, 이로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. 흡입 후의 기침이 기관지 연축, 급성악화(exacerbation), 질병의 악화(deterioration) 또는 약효 감소와 연관이 있다는 증거는 없다.
- 9) 시판후 사용 : 이 약의 시판후 사용에서 과민증, 빈맥, 심박수 증가, 심계항진, 가려움증, 발진, 어지러움 등이 보고되었다. 대부분 불특정 규모의 인구로부터 자발 보고된 증상으로 그 빈도 및 이 약과의 연관성을 추측하기는 어렵다.

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 3,122 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.91% (684/3,122 명, 총 951 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	중대한 이상사례 6.73%(210/3,122명, 268건)	중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,122명, 3건)
드물어(3.4%)	호흡기, 흉부 및 종격 장애	가래, 가래증가, 흉막삼출, 흡인성 폐렴, 급성호흡부전, 기관지확장 증, 혈흉, 간질성폐질환, 간질성폐 렴 악화, 자연공기가슴증, 폐색전 증, 성대낭종	-
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴불편감, 말초부종, 급 사	발열, 급사
	감염 및 침습	하기도감염, 세균성폐렴, 패혈증, 비정형폐렴, 연조직염, 가슴고름 집, 위장염, 감염성대장염, 감염성 근육염, 간고름집, 폐결핵 악화, 뜨뜨가무시병, 요로감염, 호흡기 (계) 감염	-
	위장관계 장애	설사, 소화불량, 복부팽만, 명치불 편, 혈변, 장염, 작은창자큰창자염, 위궤양출혈, 위정맥류 출혈, 흑색 변, 췌장염 악화, 상부위장관출혈	-
	신경계 장애	어지러움, 감각이상, 뇌경색, 뇌혈 관사고, 얼굴마비, 반신불완전마 비, 편마비, 간성뇌증, 열공성뇌경 색, 발작, 졸음, 실신, 족근관증후 군	-
	손상, 중독 및 시 술상 합병증	대퇴골 골절, 갈비뼈골절, 요골 골 절, 경추골절, 쇄골골절, 대퇴골 경부 골절, 요추골절, 경막하혈종, 경골골절, 여러 가지약물독성, 요 도손상	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	등통증, 사지통증, 골반통증, 성인 형 스틸병	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	전이성당낭암, 간세포암종, 폐악성 신생물 4기, 중추신경계 전이, 형 질세포성골수종, 전립선암, 직장암	-
	대사 및 영양 장애	섭취감소, 고혈당증, 당뇨병 악화, 저나트륨혈증	-
	피부 및 피하조직 장애	다형홍반	-

	심장 장애	심정지, 율혈성심부전, 협심증 악화, 심방세동 악화, 심부전, 관상동맥질환 악화, 심장막삼출	-
	정신 장애	불안	-
	신장 및 비뇨기 장애	급성신부전, 국소 분절사구체경화증, 만성신부전 악화	-
	혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증, 림프절병증	-
	간담도 장애	담관염, 급성담낭염, 담석증, 담관결석, 간경화, 간질환 악화	-
	혈관 장애	대동맥협착, 기립성저혈압, 말초동맥 폐쇄성 질환	기립성저혈압
	생식계 및 유방 장애	전립선증 악화	-
	내분비 장애	바제도병	-
때때로(0.1~5%미만)	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침, 호흡곤란, 공기가슴증, 호흡곤란 악화, 객혈	-
	전신장애 및 투여부위 상태	질환악화, 발열	-
	감염 및 침습	폐렴, 폐렴악화, 폐결핵, 패혈성쇼크	-
	위장관계 장애	복통, 대장용종	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	악성신생물 악화, 폐악성신생물	-

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	예상하지 못한 이상사례 12.04% (376/3,122명, 510건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.15% (36/3,122명, 40건)
------	------	---	--

드물게 (약 4%)	호흡기, 흉부 및 종격 장애	발성장애, 코피, 흉막삼출, 흡인성 폐렴, 급성호흡부전, 기관지확장 증, 기관지협착, 혈흉, 딸꾹질, 간 질성폐질환, 간질성폐렴 악화, 비 울혈, 흉막염, 자연공기가슴증, 폐 색전증, 폐혈전증, 거품소리, 성대 낭종	가래, 호흡곤란 악화, 재채 기, 발성장애
	전신장애 및 투여부위 상태	전신부종, 갈증, 카테터삽입 통증, 피로, 열감, 통증, 급사	가슴불편감, 갈증, 급사
	감염 및 침습	패혈증, 감염 악화, 마이코박테리 아감염, 비정형폐렴, 연조직염, 가 슴고름집, 위장염, 헤르페스바이러 스감염, 감염성대장염, 감염성 근 육염, 후두염, 간고름집, 폐결핵 악화, 쯤쯤가무시병, 살백선증, 무 좀, 결핵흉막염, 요로감염	후두염
	위장관계 장애	복부불편감, 복부팽만, 만성위염, 입안건조, 명치불편, 위염, 위식도 역류병, 혈변, 장염, 작은창자큰창 자염, 식도역류 악화, 위궤양출혈, 위궤양, 위정맥류 출혈, 위염 악 화, 잇몸통증, 흑색변, 궤장염 악 화, 구강 감각이상, 구내염, 치통, 상부위장관출혈, 구토	변비, 입안건조, 식도역류 악화, 구강 감각이상
	신경계 장애	신경염, 운동완만, 경동맥협착, 뇌 경색, 뇌혈관사고, 치매, 얼굴마 비, 반신불완전마비, 편마비, 간성 뇌증, 열공성뇌경색, 말초신경병 증, 발작, 졸음, 혼미, 실신, 족근 관증후군, 혈관성치매	떨림, 혼미

손상, 중독 및 시 술상 합병증	요골 골절, 경추골절, 쇄골 골절, 결막열상, 약제투여오류, 대퇴골 경부 골절, 이물질, 의도적인약물 오용, 요추골절, 피부찰과상, 척추 골절, 경막하혈종, 열화상, 경골 골절, 여러가지 약물독성, 요도손 상	약제투여오류, 의도적인약 물오용
근골격계 및 결합 조직 장애	윤활낭염, 근봉지, 요추관협착증, 골관절염, 족저근막염, 척추전방전 위증, 성인형 스틸병	-
신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	전이성담낭암, 간세포암종, 폐악성 신생물 4기, 중추신경계 전이, 피 부신생물, 형질세포성골수종, 전립 선암, 직장암, 침샘종양	-
대사 및 영양 장애	고지혈증, 당뇨병 악화, 고콜레스 테롤혈증, 고칼륨혈증, 저나트륨혈 증	-
피부 및 피하조직 장애	탈모, 접촉성피부염, 다형홍반, 반 점, 피부마름증	-
심장 장애	심정지, 울혈성심부전, 협심증 악 화, 심방세동 악화, 심부전, 관상 동맥질환 악화, 심장막삼출	-
정신 장애	우울한기분, 우울증, 수면장애	불면증
신장 및 비뇨기 장애	빈뇨증, 급성신부전, 질소혈증, 국 소분절사구체경화증, 혈뇨, 만성신 부전 악화, 요관결석증, 요저류	-
조사	혈중크레아티닌증가, 혈중요소증 가, 혈중요소산증가, 혈색소감소, 소 변량감소, 체중감소	혈중크레아티닌증가
혈액 및 림프계 장 애	호중구감소, 발열성호중구감소증, 백혈구증가증, 림프절병증	-
간담도 장애	담관염, 급성담낭염, 담석증, 알코 올성간질환, 담관결석, 간경화, 간 질환 악화	-



	혈관 장애	대동맥류, 대동맥협착, 고혈압 악화, 기립성저혈압, 말초동맥 폐쇄성 질환, 정맥혈전증	고혈압악화, 기립성저혈압
	생식계 및 유방 장애	전립선증 악화, 전립선염	-
	시각 장애	안검염, 백내장, 녹내장, 노년외반, 녹내장	-
	내분비 장애	바제도병	-
	사회적 상태	일상 생활의 행동 장애	일상 생활의 행동 장애
때때로(0.1 ~ 5%미만)	호흡기, 흉부 및 종격 장애	가래, 객혈, 가래증가, 호흡곤란 악화, 공기가슴증, 재채기	가래증가
	전신장애 및 투여부위 상태	발열, 가슴불편감, 무력증	발열
	감염 및 침습	폐렴, 폐렴 악화, 세기관지염, 인플루엔자, 호흡기(계) 감염, 기관지염, 폐결핵, 하기도감염, 세균성 폐렴, 패혈성쇼크,	-
	위장관계 장애	구역, 설사, 소화불량, 복통, 변비, 상복부통, 대장용종	구역, 소화불량

	신경계 장애	떨림	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절, 대퇴골 골절, 갈비 뼈골절	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	악성신생물 악화, 폐악성신생물	-
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 섭취감소	-
	정신 장애	불면증, 불안	-
	신장 및 비뇨기 장애	배뇨곤란	-
	조사	AST 증가, ALT 증가	-
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
	생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증	-
	시각 장애	눈마름	-

##### 5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 다른 흡입제와 병용투여 시 치명적일 수 있는 기이성 기관지연축이 일어날 수 있다. 기이성 기관지연축이 발생할 경우 이 약 투여를 즉시 중단 하고 다른 치료법을 실시한다.
- 2) 급성 기관지연축이 나타난 경우, 이 약을 1 차 치료약 (응급약)으로 사용하지 않는다.
- 3) 이 약 투여 중 만성폐쇄성 폐질환이 악화될 경우 환자와 치료법에 대해 재평가 한다.
- 4) 이 약은 권장 용법/용량 및 1 일 최대용량인 300 마이크로그램을 초과하여 투여해서는 안된다.
- 5) 이 약은 다른 베타 2-효능약과 마찬가지로 맥박수 증가, 혈압 상승, 또는/그리고 다른 증상들로 측정되는 임상적으로 유의한 심혈관계 영향을 유발할 수 있으며, 이러한 경우 이 약의 사용을 중단할 수도 있다.
- 6) 베타 2-효능약은 T 파의 평편화(flattening), QT 간격 연장(prolongation), ST 분절(segment)의 저하와 같은 심전도의 변화를 유발한다고 알려져 있으나, 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
- 7) 베타 2-효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 저칼륨혈증을 일으킬 잠재성이 있다. 혈청 칼륨의 감소는 보통 일시적이며 보충이 필요하지는 않다.

중증의 만성폐쇄성 폐질환 환자에서, 저산소증이나 심부정맥의 가능성을 높일 수 있는 병용약물의 투여는 저칼륨혈증을 심화시킬 수 있다. (6. 상호작용 항 참조)

- 8) 베타 2-효능약을 고용량 흡입시 혈당상승작용이 나타날 수 있으므로 당뇨병 환자는 이 약의 투여 시 혈당을 면밀하게 모니터링하여야 한다.
- 9) 이 약은 다른 장시간 작용형 베타 2-효능약 또는 이를 포함한 제제와 병용 투여하지 않는다.
- 10) 과민증: 이 약 투여 후 즉시 과민반응이 나타난 사례가 보고된 적이 있다. 알러지 반응 (특히, 호흡 또는 삼킴 곤란, 혀, 입술 및 얼굴 부어오름, 두드러기, 발진)이 나타나는 경우 이 약 투여를 즉시 중단하고 대체 치료를 시작한다.

## 6. 상호작용

- 1) 항부정맥약(퀴니딘), 항히스타민제(테르페나딘, 미졸라스틴), 페노치아진, 에리트로마이신, 삼환계 항우울제와 같이 심전도상의 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 인다카테롤과 약력학적 상호작용을 나타낼 수 있고, 심실성부정맥의 위험을 증대시킬 수 있다.
- 2) MAO 저해제나 삼환계항우울제와 병용투여시 심혈관계에서 베타 2-효능약의 활성이 강화될 수 있으므로 주의해야 한다.
- 3) 레보도파, 레보티록신, 옥시토신은 베타 2-교감신경작용약물에 대한 심장내성에 장애를 일으킬 수 있다.
- 4) 교감신경작용약물 : 다른 교감신경작용 약물(단독 또는 병용 요법의 일부)과의 병용투여는 이 약의이상반응을 증강시킬 수 있다.
- 5) 메틸잔틴(methylxanthine) 유도체, 스테로이드 또는 비칼륨저류이뇨제 (non-potassium sparing diuretics)와 병용투여 시 베타 2-효능약에서 발생할 수 있는 이상반응인 저칼륨혈증이 증강될 수 있다. (5. 일반적 주의 항 참조)
- 6) 베타-아드레날린성 수용체 차단제(점안제 포함) : 이 약의 효과가 감소되거나 억제될 수 있으므로 부득이한 경우가 아니면 병용투여해서는 안된다. 만일 투여해야할 경우에는 심장선택성 베타-아드레날린성차단제가 선호되며, 신중하게 투여해야 한다.
- 7) CYP3A4 및 P-당단백 (P-glycoprotein, P-gp) 차단제 (케토코나졸, 에리트로마이신, 베라파밀 및 리토나비어) 베라파밀과 병용투여시 이 약의 AUC 는 1.4 ~ 2 배, Cmax 가 1.5 배 증가하였고, 에리트로마이신의 경우에는 AUC 가 1.4 ~ 1.6 배, Cmax 가 1.2 배 증가하였다. 케토코나졸과 병용투여시 이 약의 AUC 는 2 배, Cmax 가 1.4 배 증가하였고, 리토나비어의 경우에는 AUC 가 1.6 ~ 1.8 배 증가되었고, Cmax 는 변화가 없었다. 인다카테롤 클리어런스에 주요한 역할을 하는 CYP3A4 와 P-당단백 (P-glycoprotein, P-gp)의 차단은 인다카테롤의 전신 노출을 두 배 증가시킨다. 증가된 노출 정도는 이 약의 최대 권장 용량의 두 배 용량을 1 년까지 투여한 임상시험으로부터 얻어진 안전성 경험을 고려했을 때, 안전성에 대한 우려를 증가시키지는 않는다. 이 약의 병용투여와 관련된 약물상호작용이 관찰되지 않았다. 또한 시험관내(in vitro) 연구결과에서도 실제 임상에서 이 약이 도달할 전신 노출 정도가 다른 약물과의 상호작용을 나타낼 가능성이 매우 적을 것으로 나타났다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

임부에 이 약을 투여한 임상자료는 없다. 토끼를 대상으로 한 동물 시험에서 한개의 특정 골격 변이 건수 증가와 관련된 생식독성이 나타났다. 사람에게 대한 잠재적 위험성은 알려진 바 없다. 임부에 대해 예측되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

### 2) 진통 및 분만

이 약은 다른 베타 2-효능약과 마찬가지로 자궁 평활근을 이완시켜 분만을 지연시킬 수 있다.

### 3) 수유부

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫트에 대한 동물시험에서 인다카테롤 대사체가 모유로 이행되었다. 수유를 받는 영유아에게 미칠 수 있는 위험성에 대하여 고려하여야 한다. 수유부 및 수유를 받는 영유아에 대한 유익성을 고려하여 수유를 중지할 것인지 또는 이 약의 투여를 중지할 것인지를 결정하여야 한다.

### 4) 수태능

랫트에서 수태율의 감소가 관찰되었으나, 이 약 최대 권장 용량 투여 시 사람의 생식 또는 수태능에 영향을 미치지 않는다.(11. 기타 항 참조).

## 8. 소아에 대한 투여

이 약은 18 세 미만의 소아에 대한 사용경험이 없는 바, 안전성·유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

## 9. 과량 투여시의 처치

- 1) 만성폐쇄성 폐질환 환자에게 이 약 3000 마이크로그램(최대 권장 투여용량의 10 배)을 단회투여 시 맥박, 수축기 혈압, QTc 간격이 중등도로 증가했다.
- 2) 인다카테롤의 과량 투여는 베타 2 효능약에서 나타나는 전형적인 증상과 같이 빈맥, 떨림, 심계항진, 두통, 구역, 구토, 졸음, 심실 부정맥, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당증 등이 나타난다.
- 3) 지지요법과 대증요법을 사용할 수 있으며 심각한 경우에는 입원 치료를 권장한다.
- 4) 심장 선택성 베타차단제의 사용을 고려할 수 있으나 기관지 연축을 유발할 수 있으므로 의사의 감독하에 매우 주의하여 투여해야 한다.

## 10. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 온브리즈 브리즈헬러(흡입기)를 이용하여 경구 흡입으로만 투여한다.
- 2) 이 약을 삼켜서는 안된다.
- 3) 이 약은 항상 원래 포장 (블리스터)상태로 보관하며, 흡입하기 바로 직전에 포장을 제거하여야 한다.

4) 이 약을 정확하게 투여하도록 환자에게 투여방법에 대해 안내해야 한다. 환자가 이 약을 투여 중임에도 불구하고 호흡곤란 증상이 개선되지 않는 경우에는, 이 약을 지시대로 흡입투여하지 않고 경구로 복용하는 것은 아닌지 확인해야 한다.

5) 브리즈헬러(흡입기) 사용 방법은 다음과 같다.

- ① 브리즈헬러의 뚜껑을 위로 당겨 분리한다.
- ② 브리즈헬러 열기: 브리즈헬러를 단단히 잡고 흡입구를 젖혀서 브리즈헬러를 연다
- ③ 캡슐 준비: 흡입하기 직전에 마른 손으로 캡슐을 블리스터에서 꺼낸다.
- ④ 캡슐 넣기: 캡슐을 브리즈헬러의 캡슐 챔버에 넣는다. 캡슐을 흡입구에 직접 넣어서는 안 된다.
- ⑤ 브리즈헬러 닫기: "딱" 소리가 나도록 브리즈헬러를 닫는다.
- ⑥ 캡슐 뚫기: 흡입구가 위를 향하도록 브리즈헬러를 잡고, 양쪽의 버튼을 동시에 완전히 눌러 캡슐을 뚫는다. 이 동작은 단 한번만 한다. 캡슐이 뚫릴 때 "딱"소리가 나야 한다.
- ⑦ 눌렀던 양쪽의 버튼을 놓는다.
- ⑧ 숨 내쉬기: 브리즈헬러의 흡입구를 입에 대기 전에 숨을 완전히 내쉰다. 흡입구로 숨을 내쉬어서는 안 된다.
- ⑨ 흡입하기: 브리즈헬러의 양 버튼이 오른쪽-왼쪽으로 위치하게 잡고, 버튼은 누르지 않는다. 흡입구를 입에 넣은 후 입술을 다문다. 빠르지만 안정되게, 가능한 한 깊이 흡입한다.
- ⑩ 브리즈헬러를 통해 흡입할 때 챔버에서 캡슐이 회전하므로, 회전하는 소리가 들려야 한다. 이 약은 폐로 들어갈 때 달콤한 향이 난다.

가끔 캡슐의 아주 작은 조각이 막을 통과하여 입으로 들어갈 수 있다.

이 때 혀에서 이 조각이 느껴질 수 있다. 이 조각은 삼키거나 흡입하여도 무해하다.

⑥에서 캡슐을 뚫는 동작이 한 번을 초과하여 하였을 때 캡슐이 부서질 확률이 높다.

회전소리가 들리지 않을 때: 캡슐이 캡슐 챔버에 고정되어 있을 수 있다.

이 경우 브리즈헬러를 열고 브리즈헬러를 툭툭 두드려 캡슐을 느슨하게 한다.

이 때 양 버튼을 눌러서는 안 된다. ⑧, ⑨를 반복하여 이 약을 흡입한다.

- ⑪ 숨 참기: 이 약을 흡입한 후, 브리즈헬러를 입에서 떼 후 최소 5-10 초 또는 편안하게 참을 수 있는 한 오래 숨을 참는다. 그리고 숨을 내쉰다. 브리즈헬러를 열고 캡슐에 남은 분말이 있는지 확인한다. 만약 캡슐에 분말이 남아 있다면, 브리즈헬러를 닫고 ⑧, ⑨, ⑩, ⑪을 반복한다. 대부분 한 번 또는 두 번의 흡입으로 캡슐의 분말을 완전히 흡입할 수 있다.

이 약 흡입 후 짧은 기침을 하는 경우가 가끔 있으나, 우려하지는 않아도 된다.

캡슐이 비어 있다면 충분한 양의 약물이 흡입된 것이다.

⑫ 이 약의 흡입을 완료한 후, 흡입구를 다시 열고 브리즈헬러를 기울여 빈 캡슐을 캡슐 챔버에서 꺼낸다. 브리즈헬러를 닫고 뚜껑을 덮는다. 캡슐을 브리즈헬러 안에 두어서는 안 된다.

⑬ 일지 작성: 다음 복용일을 기억하기 쉽게 하기 위해 동봉된 일지에 오늘의 복용여부를 기록한다.

#### 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 30°C이하의 건조한 장소에 보관한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

#### 12. 기타

- 1) 개에 대한 독성시험에서 인다카테롤은 베타 2-효능약의 특성에 따라 주로 심혈관계 영향 (빈맥, 부정맥, 심근 장애)이 나타났다. 설치류에서는 경증의 비강 및 후두 자극감이 나타났다. 이들은 사람에게 투여 시 예상되는 노출을 훨씬 초과한 노출에서 관찰되었다.
- 2) 인다카테롤은 랫트에 대한 수태능 시험에서 일반적인 생식 능력에 영향을 주지는 않았지만, 사람 투여량의 14 배의 노출에서 임신한 F1 자손 수의 감소가 관찰되었다. 이 약은 랫트 또는 토끼에서 배아독성이나 최기형성을 나타내지는 않았다.
- 3) 유전독성 연구에서 돌연변이원성이나 염색체이상 가능성은 발견되지 않았다.
- 4) 발암성연구는 랫트에 2년간 흡입투여, 형질전환 마우스에 6개월간 경구투여로 평가되었다. 랫트에서 관찰된 양성난소평활근종과 난소평활근의 국소증식 발생률 증가는 다른 베타 2-효능약에서 보고된 소견과 일치하였다. 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다.
- 5) 랫트와 마우스의 무해용량의 전신 노출(AUC)은 이 약 300 마이크로그램을 투여시의 노출보다 최소 7 배 및 49 배 높다.
- 6) In vitro 에서 UGT 동종형(isoform) 중 UGT1A1 만이 인다카테롤을 페놀 O-글루쿠로니드로 대사시킨다는 것이 밝혀졌다. 재조합 CYP1A1, CYP2D6 및 CYP3A4 와 배양했을 때 산화대사물이 관찰되었다. 인다카테롤을 수산화 시키는 주요 동종효소는 CYP3A4 인 것으로 밝혀졌다. 인다카테롤은 P-당단백 펌프에 친화력이 낮은 기질로 밝혀졌다.
- 7) 다른 두 UGT1A1 유전자형 (완전한 기능을 나타내는 [(TA)<sub>6</sub>, (TA)<sub>6</sub>] 유전자형 및 낮은 기능을 나타내는 [(TA)<sub>7</sub>, (TA)<sub>7</sub>] 유전자형(길버트증후군 유전자형))에서 인다카테롤의 약동학을 연구한 결과, 인다카테롤의 항정상태 AUC 및 Cmax 는 [(TA)<sub>7</sub>, (TA)<sub>7</sub>] 유전자형에서 1.2 배 더 높았는데, 이는 인다카테롤의 전신노출이 UGT1A1 유전자형에 따라 유의적으로 달라지지 않는다는 것을 나타낸다.

#### 저장방법

기밀용기, 실온(1~30°C)보관

최종개정년월일

2017-08-24