

# 사용상의주의사항

## 1. 경고

- 1) 이 약은 1일 2회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련 시 1차 치료약(응급약)으로 사용하지 않는다.
- 2) 이 약의 임상시험에서 권장용량을 투여 시 기이성 기관지경련(paradoxic bronchospasm)은 관찰되지 않았다. 하지만 다른 흡입요법에서 기이성 기관지경련이 관찰되었으므로, 이러한 증상이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 중단하고 다른 치료를 실시해야 한다.
- 3) 장시간 작용하는 베타2- 효능약(LABA:Long acting beta2-adrenergic agonists)은 천식 치료에 사용 시, 천식과 관련된 사망을 포함하여, 천식과 관련된 심각한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있으므로 천식환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 천식환자를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없으며, 천식에 대한 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 4) 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 협우각녹내장 환자는 이 약을 사용할 때 주의해야 한다. 환자는 이 약의 분말이 눈으로 들어가지 않도록 주의해야 한다. 급성 협우각녹내장[안구통증 또는 불편함, 시야혼탁, 결막/각막울혈로 인한 충혈이 수반되는 색륜(visual halos) 또는 채색상(colored images)]의 징후 및 증상에 대해 알려주고, 이러한 징후 및 증상이 발생한 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다.
- 5) 다른 항콜린약과 마찬가지로, 요저류 환자는 이 약을 사용할 때 주의해야 하며, 전립선비대 및 방광경부폐쇄(배뇨 장애 및 배뇨통증)의 징후 및 증상에 대해 알려주고, 이러한 징후 및 증상이 발생한 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다.
- 6) 항콜린약을 사용할 경우 관찰되는 구강건조는 장기적으로 충치를 일으킬 수도 있다.
- 7) 이 약 투여 후 즉시형 과민반응이 나타날 수 있다. 즉시형 과민반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 다른 치료법을 실시하여야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 천식환자 (1. 경고 3) 항 참조)

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 환자

4) 중증의 우유 단백질 알레르기가 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관계 질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자 등)(5. 일반적주의 참조)

2) 협우각녹내장, 전립선비대 또는 요저류 환자

3) 경련성 장애 환자

4) 갑상선 중독증 환자

5) 저칼륨혈증 환자 (5. 일반적주의 2) 항 참조)

6) 당뇨병 환자 (5. 일반적주의 3) 항 참조)

7) 갈색세포종 환자

### 4. 이상반응

1) 이 약은 아클리디니움과 포르모테롤을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 보고된 이상반응의 종류 및 강도가 동일하게 발생할 수 있다.

2) 이 약의 임상시험에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 비인두염(7.9%), 두통(6.8%)이었다.

3) 이 약의 이상반응은 중등도에서 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 총 1,222명의 환자에서 평가되었다. 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 신체기관별로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다 : 매우 흔하게( $\geq 10\%$ ), 흔하게( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), 흔하지 않게( $\geq 0.1\%$ ,  $< 1\%$ ), 드물게( $\geq 0.01\%$ ,  $< 0.1\%$ ), 매우 드물게( $< 0.01\%$ )

기관	흔하게( $\geq 1\%$ , $< 10\%$ )	흔하지 않게( $\geq 0.1\%$ , $< 1\%$ )
감염	비인두염, 요로감염, 부비동염, 치주 농양	
대사/영양계		저칼륨혈증, 고혈당증
정신신경계	불면증, 불안	초조감
중추신경계	두통, 어지러움, 진전	미각장애
심혈관계		빈맥, QTc 간격 연장, 심계항진, 협심증
호흡기계	기침	발성장애, 인후 자극

소화기계	설사, 구역, 구강 건조	구내염
피부 및 피하조직계		발진, 가려움증
근골격계	근육통, 근경련	
비뇨기계		요저류
안과계		시야 흐림
기타	하지 부종, 크레아틴 포스포키나제 상승	혈압상승

4) 임상시험결과 이 약에서는 관찰되지 않았으나, 대조약으로 사용된 개별 성분에서 보고된 이상반응은 다음과 같다 : 과민반응, 혈관부종, 기관지경련(기이성 기관지경련 포함)

#### 5) 아클리디니움브롬화물 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,299명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.28%(405/3,299명, 총 621건)로 보고되었다.

이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.79%(92/3,299명, 106건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.00%(0/3,299명, 0건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기계 질환	호흡곤란	-
	전신적 질환	병의악화	-
	방어기전 장애	폐렴(pneumonia), 폐렴악화(pneumonia aggravated)	-
	신생물	악화된악성신생물	-
드물게 (0.01~0.1%미만)	호흡기계 질환	호흡곤란악화, 객혈, 기흉, 호흡기능상실, 인후통, 천식악화, 화학폐렴(chemical pneumonitis), 폐렴(pneumonitis), 급성호흡곤란증후군	-
	전신적 질환	전신쇠약, 가슴통증악화, 가슴통증, 전신부종	-
	방어기전 장애	요로감염	-
	위장관계 장애	복통, 위장염, 위폴립, 장폐쇄, 흑색변, 급성체장염, 직장염	-
	신생물	악성신생물	-
	근육-골격계 장애	요통악화, 다리골절, 갈비뼈골절, 상지골절, 목/어깨통증	-
	비뇨기계 질환	만성신부전악화, 질소혈증, 배뇨곤란	-
	대사 및 영양 질환	저나트륨혈증, 당뇨병악화	-
	정신질환	식욕감소, 약물중독, 정신장애	-
	기타 용어	뇌전이, 고관절탈구, 척수손상	-
	중추 및 말초신경계 장애	얼굴마비, 간질중첩증	-

심근, 심내막, 심막, 판막 질환	관상동맥질환악화, 심근허혈	-
백혈구, RES 장애	발열성호중구감소증, 호중구감소	-
투여부위 장애	시술부위반응감염	-
내분비 질환	결절성갑상선	-
태아 질환	배꼽탈장	-
심장 박동 장애	심방세동악화	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 10.37%(342/3,299명, 503건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.15%(38/3,299명, 43건)
흔하게 (1~10%미만)	호흡기계 질환	호흡곤란	-
	전신적 질환	병의악화	-
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기계 질환	가래질환, 객혈, 인후통, 가래증가, 콧물, 가래변색	인후통
	전신적 질환	가슴통증, 열, 전신쇠약, 독감유사증후, 다리부종	-
	위장관계 장애	변비, 복통, 소화불량	-
	방어기전 장애	폐렴(pneumonia), 상기도감염, 폐렴악화(pneumonia aggravated)	-
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 감각이상	어지러움
	근육-골격계 장애	목/어깨통증	-
	정신질환	식욕부진, 불면증	-
	신생물	악화된악성신생물	-
	특수기관 장애	미각이상	미각이상
	호흡기계 질환	호흡곤란악화, 목구멍자극, 천명, 코피, 기흉, 폐질환, 호흡기능상실, 천식악화, 기관지확장증, 화학폐렴(chemical pneumonitis), 후두염, 폐렴(pneumonitis), 후비루, 폐침윤, 폐부종, 급성호흡곤란증후군	객혈, 목구멍자극, 코피, 기관지확장증
	전신적 질환	가슴불편함, 가슴벽통증, 가슴통증악화, 아나필락시스, 복수, C반응단백질증가, 얼굴부종, 피로, 구취, 상세불명의탈장, 열공탈장, 다리통증, 국소부종, 전신부종	병의악화, 가슴통증, 가슴불편함, 구취
	위장관계 장애	위염, 위식도역류, 변비악화, 위폴립, 위장염, 상세불명의점막염, 치주염, 복부불쾌감, 상복부통, 십이지장궤양, 연하곤란, 복부팽만, 위축성위염, 장폐쇄, 구강백색판증, 흑색변, 입자극, 식도염, 급성췌장염, 소화궤양, 직장염, 역류성식도염, 치통, 구토	소화불량, 상세불명의점막염, 위축성위염

드물게  
(0.01~0.1%  
미만)

방어기전 장애	기관지염, 대상포진, 방광염, 구강 칸디다증, 식도칸디다증, 아스페르길루스증, 세기관지염, 기관지 폐렴, 바이러스감염, 비염, 매독, 인후염, 요로감염	기관지염, 방광염, 매독, 인후염
중추 및 말초신경계 장애	감각저하, 얼굴마비, 말초신경병증, 자세고정불능, 편두통, 척수병증, 척추관협착, 간질증첩증, 삼차신경통	삼차신경통
근육-골격계 장애	등통증, 목살, 관절통, 옆구리통증, 갈비뼈골절, 상지골절, 요통악화, 관절염, 뼈무혈관괴사, 다리골절, 척추골절, 골관절염, 골다공증, 윤활막염	-
정신질환	식욕감소, 우울증, 약물중독, 정신장애	식욕부진, 불면증, 우울증
대사 및 영양 질환	저나트륨혈증, 혈청칼륨증가, 갈증, 당뇨병악화, 당뇨병, 고혈당증, 저혈당증	갈증
신생물	양성후두신생물, 악성신생물, 전립선암	-
심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증, 심근허혈, 심근병증, 관상동맥질환악화	-
피부와 부속기관 장애	탈모, 수포, 피부염, 홍반, 태선, 피부낭, 두드러기	홍반, 두드러기
비뇨기계 질환	혈뇨, 만성신부전악화, 질소혈증, 빈뇨증	-
시각장애	녹내장, 백내장, 각막질환, 시각장애, 건성안	시각장애
기타 용어	뇌전이, 화상, 고관절탈구, 척수손상, 수술부위반응	-
혈관 질환	타박상, 폐색전증, 심부정맥혈전증, 정맥류	-
내분비 질환	샘종, 갑상선기능저하증, 갑상선 질환, 결절성갑상선	-
청력 및 전정기관 장애	신경성난청, 상세불명의귀질환, 귀울림	-
일반적 심혈관 질환	고혈압악화, 심장질환	-
심장 박동 장애	심방세동악화, 심방세동, 두근거림	심방세동, 두근거림
백혈구, RES 장애	발열성호중구감소증, 림프절염, 호중구감소	-
간 및 담도계 질환	AST증가, ALT증가	-
투여부위 장애	시술부위반응감염, 의료기구합병증	-
자율신경계 장애	실신	실신
태아 질환	배꼽탈장	-
혈소판, 출혈, 응고 장애	혈소판감소증	-
생식기능 장애(여성)	질염	-

--	--	--	--

#### 6) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 695명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.49% (59/695명, 71건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.29%(2/695명, 3건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성 폐쇄성 폐 질환 악화
	각종 눈 장애	눈 통증, 눈꺼풀 부종

#### 7) 국외 시판 후 조사 결과 : 심부정맥(심방세동 및 발작성 빈맥 포함)

### 5. 일반적주의

#### 1) 심혈관계 영향

① 이 약은 다른 베타2-효능약과 마찬가지로 맥박수 증가, 혈압 상승, 또는/그리고 다른 증상들로 측정되는 임상적으로 유의한 심혈관계 영향을 유발할 수 있으며, 이러한 경우 이 약의 투여 중단이 필요할 수 있다.

② 베타2-효능약은 T파의 평편화(flattening), QT 간격 연장, ST 분절(segment)의 저하와 같은 심전도의 변화를 유발한다고 알려져 있으나, 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려진 바 없다.

③ 6개월 이상 지속된 심근경색증, 불안정 협심증, 최근 3개월 이내 새롭게 진단된 부정맥, QTc 간격 (Bazett's method)이 470밀리초 이상 또는 최근 12개월 이내에 뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3 및 4의 심부전으로 입원한 피험자는 이 약의 임상시험에서 제외되었으므로, 이러한 환자에서의 사용경험이 제한적이다. 따라서 이러한 환자들은 이 약을 사용할 때 주의해야 한다.

2) 저칼륨혈증 : 베타2-효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 저칼륨혈증을 일으킬 잠재성이 있다. 혈청 칼륨의 감소는 보통 일시적이며 보충이 필요하지는 않다. 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자에서, 저산소증이나 심부정맥의 가능성을 높일 수 있는 병용약물의 투여는 저칼륨혈증을 심화시킬 수 있다.

3) 베타2-효능약을 고용량 흡입시에는 혈당상승작용이 나타날 수 있으나, 이 약의 임상시험에서 임상적으로 유의한 혈당상승작용의 발생 빈도는 위약군과 유사하였다.

4) 이 약이 운전능력이나 기계사용능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시하지 않았다. 어지러움 또는 시야 혼탁의 발생 시 운전능력이나 기계사용능력에 영향을 줄 수도 있다.

## 6. 상호작용

1) 다른 항콜린약 또는 베타2-효능약을 함유하는 약물과 이 약을 병용 투여한 임상시험은 실시되지 않았다. 따라서 병용 투여는 권고되지 않는다.

### 2) 대사적 상호작용

(1) in vitro 시험에서 아클리디니움이나 그 대사체는 P-glycoprotein의 억제 또는 기질로서의 역할이 관찰되지 않았다. 따라서 P-glycoprotein 기질약물은 아클리디니움 투여에 의한 약물상호작용은 없을 것으로 여겨진다.

(2) in vitro 시험에서 아클리디니움이나 그 대사체는 cytochrome P450을 억제하거나 유도하지 않았으며 에스테라제를 억제하지 않아 이 효소에 의한 약물의 대사 등에 영향을 미치는 기전의 약물상호작용은 없을 것으로 여겨진다.

(3) 치료와 관련된 용량에서 포르모테롤은 cytochrome P450을 저해하지 않는다.

3) 메틸잔틴(methylxanthine) 유도체, 스테로이드 또는 비칼륨저류이뇨제(non-potassium sparing diuretics)와 병용투여 시 베타2-효능약에서 발생할 수 있는 이상반응인 저칼륨혈증이 증강될 수 있다(5. 일반적 주의 2)항 참조).

4) 베타 차단약(점안제 포함)은 이 약의 성분인 포르모테롤과 같은 베타2-효능약의 효과를 감소시키거나 상쇄시킬 수 있다. 반드시 투여해야만 할 경우 심장선택성 베타-차단약을 선택하고, 신중히 투여해야 한다.

5) 모노아민 산화효소 억제제, 삼환계 항우울제, 항히스타민제 또는 마크로라이드계열 약물과 같이 심전도상의 QTc간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 포르모테롤과 병용투여 시 베타2-효능약의 활성이 강화될 수 있으며, 심실성부정맥의 위험을 증대시킬 수 있다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 이 약을 투여한 임상자료는 없다. 따라서 임부에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

아클리디니움의 동물실험에서 사람에서의 최고 용량보다 고용량 투여 시 생식독성(태아독성) 및 생식능력 저하(수태율 감소, 황체 수 감소 및 수정란 착상 전후 소실)가 보고되었다.

포르모테롤의 동물에서의 생식독성실험 결과 아주 고용량으로 전신노출되었을 때 이상반응이 발생하였다.

2) 포르모테롤은 다른 베타2-효능약과 마찬가지로 자궁 평활근을 이완시켜 분만을 지연시킬 수 있다.

3) 아클리디니움(대사체 포함)과 포르모테롤이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약의 젖드를 이용한 동물실험에서 약간의 아클리디니움(대사체 포함)과 포르모테롤이 모유로 이행되었다. 이 약은 수유부에 대해 예측되는 유익성이 영아에 대한 잠재적 위험성보다 큰 경우에만 사용을 고려하여야 한다.

## 8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성·유효성은 아직 확립되어 있지 않으므로 18세 미만의 소아에게는 투여하지 않는다.

## 9. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 투여한 경험은 제한되어 있다. 이 약의 과량투여시에는 항콜린약 및 베타2-효능약의 증상 및 증후가 나타날 수 있다. 일반적인 증후는 시야 흐림, 구강 건조, 구역, 근육 경련, 수전증, 두통, 심계항진 및 혈압상승이다.

이 약을 과량 투여했을 경우에는 이 약의 투여를 중단하고, 대증요법 및 보조 치료가 취해져야 한다.

## 10. 적용상의 주의

1) 듀어클리어제뉴에어를 사용하는 방법은 다음과 같다.

(1) 주황색 마개의 각 면에 표시된 화살표 표시를 가볍게 누르고 당겨서 마개를 제거한다.

(2) 흡입구를 막은 것이 없는지 확인한다.

(3) 제뉴에어의 흡입구를 입을 향해 수평이 되도록 든 채로 주황색버튼을 완전히 아래로 눌렀다가 떼다. 주황색버튼을 계속 누르고 있지 않는다.

(4) 표시 창이 적색에서 녹색으로 바뀌었는지 확인한다. 만약 녹색으로 바뀌지 않았다면 버튼을 눌렀다가 떼는 동작을 반복한다.

(5) 흡입기에 입을 대기 전에 완전하게 숨을 내쉰다. 흡입기에 내쉬지 않도록 주의한다.

(6) 제뉴에어의 흡입구 주변에 입술을 밀착시키고 강하고 깊게 흡입한다.



(7) 모든 용량을 흡입하기 위해 흡입기에서 “딸깍” 소리가 난 후에도 흡입을 계속한다.

(8) 제뉴에어 흡입기에서 입을 떼 후 편안한 상태로 길게 숨을 참고 다시 코를 통해 천천히 숨을 내쉰다.

(9) 표시 창이 녹색에서 적색으로 바뀌었는지 확인한다. 만약 표시 창이 계속 녹색이면 강하고 깊게 흡입을 반복한다.

(10) 주황색 마개를 닫는다.

2) 제뉴에어 흡입기에는 남아있는 양을 대략적으로 보여주는 용량 표시계가 장착되어 있다. 용량 표시계는 10 단위로 표시되어 있다. 용량 표시기의 숫자가 10 이하로 떨어지고 적색 줄무늬가 나타나면 새로운 약을 준비해야 한다.

3) 용량 표시계에 숫자가 0이 나타나더라도 흡입기 내에 남아있는 잔량은 사용할 수 있다. 만약 충전되어 있는 마지막 용량을 사용하는 경우에는 주황색버튼이 완전히 위로 올라오지 않고 중간에서 걸리게 된다. 주황색버튼이 중간에 걸려있더라도 마지막 약물은 흡입할 수 있다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 특별한 보관조건이 필요하지 않으며, 사용 직전에 파우치를 개봉한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 정해진 휴대용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.