사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 만니톨 또는 이 약에 들어있는 성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유도기관지연축 또는 반복해서 숨을 내쉬는 행동으로 인하여 위태로울 수 있는 상태의 환자에게 투여해서는 안 된다. 이는 다음의 상태를 포함한다. : 과거 6개월 이내에 뇌혈관사고 또는 심근경색, 조절되지 않는 고혈압, 대동맥류 또는 뇌동맥류가 있었던 경우

2. 이상반응

1) 검사 결과 양성반응인 경우 가슴조임, 기침 또는 천명과 같은 기관지 연축 증상이 일어날 수 있다.

2) 대부분의 환자가 유발검사 동안 기침을 경험하나 대다수의 환자(83%)에서 단지 가끔 발생하였다. 나머지 환자에서는 검사진행을 지연시키거나(16%) 중단할 정도로(1%) 자주 발생하였다.

3) 일반적으로 보고되는 이상반응인 인후두 통증은 검사 후 입을 헹구면 줄어들었다.

4) 주요 임상시험에서 이상반응은 검사 시작부터 완료 1주 후의 기간동안 관찰되었다. 만니톨의 반감기가 짧기 때문에 만니톨에 의한 이상반응은 시간이 지남에 따라 감소할 것으로 기대된다. 대부분의 이상반응은 경증의 일시적인 것이었다. 다음은 고장성식염수와 비교한 임상시험에서 1% 이상 발생한 이상반응을 나타낸 표이다.

이상반응	만니톨(%)	고장성식염수(%)
감각기계 눈 가려움	1.0	0.6
소화기계 구역 상부복통 설사 구토	4.3 1.9 1.3 1.3	3.0 1.4 0.6 0.9
근골격계 등통증	1.0	0.6
정신신경계 두통 어지러움	17.2 1.1	19.0 1.3
호흡기계 비인두염 상기도감염 인후두통증 기침* 콧물 목자극 천식악화 가슴조임	1.4 1.3 5.1 2.2 2.1 1.3 1.1 1.0 1.0	3.1 1.7 3.0 2.4 1.4 0.2 1.3 0.6 0.8

호흡곤란 재채기 비충혈 천명	0.8 0.6 0.5	1.1 1.1 1.1
전신이상 피로	1.1	0.5

* 기침으로 인하여 유발검사를 중지할 경우에만 기침을

이상반응으로 정의하였다.

3. 일반적 주의

1) 폐활량 측정 및 기관지유발검사시 일반적인 주의사항들을 관찰해야 하며 이는 다음에 해당하는 환자에게 주의를 기울이는 것을 포함한다. : 환기장애(안정시 FEV_1 값이 정상 추정치의 70% 미만 또는 성인에서의 절대값인 1.5L 미만); 폐활량측정 유발 기관지수축; 원인을 알 수 없는 객혈; 기흉; 최근에 복부 또는 가슴의 외과적 수술; 최근에 안과적 수술; 불안정협심증; 적합한 폐활량측정의 수행이 어렵거나 최근 2주 이내에 상기도 또는 하기도 감염이 있음.

2) 환자가 폐활량측정 유발 천식 또는 0 mg 캡슐 투여시 10% 이상의 FEV_1 감소를 나타내는 경우 표준용량의 기관지확장제를 투여해야 하며 아리돌유발검사를 중지해야 한다.

4. 상호작용

1) 정기적으로 흡입코르티코스테로이드제를 복용하는 것은 이 약에 대한 기도 민감도를 감소시킨다. 많은 환자에게서 기도반응의 완전한 억제가 발생하였다.

2) 다음의 약물들은 결과에 영향을 줄 수 있으므로 아리돌유발검사를 실시하기 전에 복용 중지해야 한다.

복용 중지 기간	약물
6-8시간	흡입 비스테로이드성 소염제 (예 : 크로모글리크산나트륨, 네도크로밀나트륨)
8시간	속효성 베타2작용제 (예 : 살부타몰, 테르부탈린)
12시간	흡입 코르티코스테로이드제 (예 : 디프로피온산베클로메타손, 부데소니드, 프로피온산플루티카손)
12시간	브롬화이프라트로피움
24시간	흡입 코르티코스테로이드+지속성 베타2작용제 (예 : 플루티카손와 살메테롤, 부데소니드와 포르모테롤)
24시간	지속성 베타2작용제 (예 : 살메테롤, 포르모테롤)
24시간	테오필린
72시간	브롬화티오트로피움
72시간	항히스타민제 (예 : 세티리진, 펙소페나딘, 로라타딘)
4일	류코트리엔 수용체 길항제 (예 : 몬테루카스트나트륨)

3) 음식 : 커피, 차, 콜라음료, 초콜렛 또는 카페인을 함유하고 있는 다른 음식을 상당량 섭취하는 것은 기관지 반응을 감소시킬 수 있으므로, 검사 당일에는 금하도록 한다.

4) 운동 : 검사당일 검사에 앞서 격렬한 운동은 하지 않아야 한다.

5) 흡연 : 검사에 앞서 최소 6시간 동안은 환자의 흡연을 금지한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 만니톨 흡입시 동물에 대한 생식연구는 이루어지지 않았다. 그러나 만니톨 경구투여시 1.6 g/kg까지 마우스 또는 랫트 및 1.2 g/kg까지 햄스터에서 기형유발작용은 없었다. 모체 및/또는 태자에서 가능한 과민반응은 알려지지 않았으며 따라서 이 약은 임부에게 투여해서는 안 된다.

2) 이 약이 모유를 통해 배출되는지는 알려지지 않았으나 많은 화합물이 모유를 통해 배출되므로 수유부에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

6. 소아에 대한 투여

6세 미만의 소아에서는 적합한 폐활량 측정을 할 수 없으므로 아리돌 유발검사를 해서는 안 된다.

주요 임상시험에서는 피험자로서 소아 138명(천식환자 125명, 비천식환자 13명)을 포함하였다. 또한 이 약의 소아에서의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 몇몇 다른 연구들이 있다. 민감도와 특이도 및 이상반응 프로파일은 성인과 거의 유사한 것으로 나타났다. 소아에서의 평균 최대 FEV_1 감소는 약 21%로 이는 성인에서의 결과와 동일하였다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약은 제한된 수의 고령환자에 대하여 투여되었다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 성분에 민감한 환자는 과량투여시 과민반응을 겪을 수 있으며 이는 기관지확장제로 처치할 수 있다. 임상연구시 환자가 15% FEV_1 감소를 보인 후에도 추가로 용량을 흡입한 경우 아리돌에 대하여 이러한 반응을 경험하였다. 이 연구들은 목표 FEV_1 감소율을 20-25%로 한 것으로 측정된 최대 감소율은 50.2% 였다. 만일 과다 기관지수축이 일어나면 베타2작용제를 투여하여야 하며 필요시 산소를 공급한다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 흡입에 의해서만 투여되어야 한다.

2) 아리돌 유발검사는 의사 또는 기관지 유발검사의 모든 사항 및 급성 기관지연축의 처치에 익숙하고 적절하게 훈련된 자의 감독 하에서만 실시하여야 한다.

3) 일단 유발검사가 시작되면 검사 동안 환자에게 주의를 기울여야 한다.

4) 기관지확장제와 산소를 포함하여 중증의 기관지연축을 치료하기 위한 약물을 검사 장소에 구비해 놓아야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 25℃ 이하에서 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 정해진 흡입용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

11. 기타

1) 발암성 : 만니톨(≤5%)을 2년 동안 식이섭취시 마우스 B6C3F$_1$ 및 랫트 F344에서 종양발생에 대한 유의한 영향은 없었다. 만니톨 흡입시 동물에 대한 발암성 연구는 이루어지지 않았다.

2) 유전독성 : 만니톨은 Salmonella typhimurium 와 E.coli WP2에서 유전독성이 없었다. Saccharomyces cerevisiae, 랫트 골수세포 및 인간 WI-38 세포에서도 결과가 음성으로 보고되었다. 랫트에 대한 우성치사시험에서 5g/kg까지 섭취시 결과는 음성이었다.

3) 생식능에 대한 영향 : 만니톨 흡입시 생식능에 대한 영향은 조사되지 않았다.