분류번호 : 396

전문의약품

Takeda

액토스릴® 정

30/2mg

30/4mg

피오글리타존염산염/글리메피리드

사용 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보시고 의약품과 함께 보관하세요.사용기간이 지난 의약품은 사용하지 마십시오. 의약품을 어린이의 손에 닿지 않는곳에 보관하십시오.

[원료약품 및 분량]

· **액토스릴정 30/2밀리그램:** 이 약 1정 중
- 유효성분: 피오글리타존염산염(별규) ---------- 33.06밀리그램
  (피오글리타존으로서 30밀리그램)
  글리메피리드(별규) ---------- 2.0밀리그램
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(건강한 소의 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

· **액토스릴정 30/4밀리그램:** 이 약 1정 중
- 유효성분: 피오글리타존염산염(별규) ---------- 33.06밀리그램
  (피오글리타존으로서 30밀리그램)
  글리메피리드(별규) ---------- 4.0밀리그램
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(건강한 소의 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]

액토스릴정 30/2 밀리그램 : 흰색 내지 회백색의 복록한 원형 정제
액토스릴정 30/4 밀리그램 : 흰색 내지 회백색의 복록한 원형 정제

[효능 · 효과]

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 글리메피리드 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
2. 피오글리타존과 글리메피리드 병용요법의 대체

[용법 · 용량]

이 약의 용량은 환자의 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화되어야 한다.
이 약은 1일 1회 아침식사와 함께 복용한다.
1. 글리메피리드 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자:
환자의 현재 글리메피리드 용량에 근거해야 하며, 피오글리타존의 초기 병용 용량 (1일 15mg)을 고려하여 피오글리타존 15mg과 글리메피리드를 투여할 수 있다. 치료반응의 적절성을 평가한 후 이 약 피오글리타존/ 글리메피리드 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정 1일 1회 투여할 수 있다.
2. 피오글리타존과 글리메피리드의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자:
피오글리타존과 글리메피리드의 기존 투여용량에 근거하여, 동일한 용량으로 이 약 30mg/2mg정 또는 30mg/4mg정을 투여할 수 있다.

최대 권장용량
이 약은 30mg 피오글리타존 + 2mg 글리메피리드 또는 30mg 피오글리타존 + 4mg 글리메피리드의 경구용 제제이다. 피오글리타존의 1일 최대 용량은 30mg 이며, 글리메피리드의 1일 최대 용량은 8mg까지 투여 가능하다.
적절한 용량용법을 따르지 않으면 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 피오글리타존 및/또는 설포닐우레아 치료요법에 기초해야 한다. 혈당 강하제에 민감한 환자는 용량을 조절하는 동안 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 복용을 시작한 후에는 체액저류와 관련된 이상반응에 대해 주의 깊게 모니터링 한다. 당뇨병 치료요법의 변화는 혈당조절에 영향을 미칠 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 이 약으로 전환한 경우 1-2주 간 저혈당에 대해 주의 깊게 관찰한다.
치료 반응의 적절성을 평가하기 위해서는 충분한 시간이 필요하다. 이상적으로는 치료에 대한 반응을 당화혈색소(HbA1c)를 이용하여 평가해야 하며, 이는 공복혈당치 (FPG)보다 장기 혈당 조절의 더 우수한 지표이다. HbA1c는 과거 2-3개월 동안의 혈당치를 반영한다. 이 약의 임상적 사용에서 FPG로 측정된 혈당 조절이 악화되지 않는다면, HbA1c의 변화를 평가하기에 적절한 기간 (8-12주) 동안 투여하는 것이 권장된다.
이 약은 치료 시작 당시 활동성 간질환의 임상적인 증거를 보이거나 혈청 트랜스아미나제 수치가 상승한 환자 (ALT 정상 상한치의 2.5배 초과)에게 투여하면 안 된다. 모든 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전과, 이후 주기적으로 간효소에 대한 모니터링을 권장한다.
수축기 기능이상을 가진 제2형 당뇨병 환자에서는 피오글리타존 15mg에서 30mg으로의 용량 적정이후 안전하게 내약성이 있는 경우에 한해, 이 약의 최저 용량으로 처방한다. 계속적인 용량조절이 필요한 경우에는 환자의 체중증가, 부종 또는 울혈성 심부전 (CHF) 악화 증상 및 그 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
피오글리타존염산염
1) 울혈성 심부전
피오글리타존을 포함한 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후 (과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지가 고려되어야 한다.
2) 중증의 심부전환자 (뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안 된다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
피오글리타존은 다른 치아졸리디디온계 약물과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자의 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰해야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.
제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서, 피오글리타존 15mg 및 30mg 용량과 인슐린의 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상 시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다: 동맥성 고혈압 (57.2%), 말초 신경병증 (22.6%), 관상 심장 질환 (19.6%), 망막증 (13.1%), 심근경색 (8.8%), 맥관 질환 (6.4%), 협심증 (4.4%), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작 (4.1%), 및 울혈성 심부전 (2.3%).
이 연구에서, 인슐린 단독요법을 투여 받은 187명의 환자 중 아무도 울혈성 심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명 (1.0%)과 피오글리타존 30mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명 (1.1%)이 울혈성 심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 이전에 관상동맥우회술(CABG) 시행, 심근경색 등을 포함하는 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 피오글리타존과 인슐린 병용요법의 24주간의 용량조절시험에서 피오글리타존 30mg과 인슐린을 투여 받은 345명의 환자 중 1명 (0.3%), 피오글리타존 45mg과 인슐린을 투여 받은 345명의 환자 중 3명 (0.9%)에서 중대한 이상반응으로서 울혈성 심부전이 보고되었다.
이 연구의 분석 데이터에 따르면, 인슐린과의 병용요법 시 울혈성 심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다.
4) 제 2 형 당뇨병 및 울혈성 심부전 (수축기 기능장애)
뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 2, 3 심장상태 및 40% 미만의 박출계수 (치료 전 단계에서 평균 박출계수 30%)를 가진 조절되지 않는 당뇨병 환자들 (치료 전 단계에서 평균 당화혈색소 (HbA1c) 8.8%)을 대상으로 피오글리타존 (n=262)과 글리벤클라미드(n=256)를 비교하기 위해서 24주 시판 후 안전성 시험이 수행되었다. 임상 시험 과정 중에, 울혈성 심부전으로 인한 입원이 6주부터 관찰된 치료의 차이와 함께 글리벤클라미드를 투여 받은 환자들 중 4.7%에 비해서 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서는 9.9%에서 보고되었다. 피오글리타존과 연관된 이 이상반응은 치료 전 단계에서 인슐린을 투여 받고 있는 환자들 및 64세 이상의 고령 환자들에서 더 두드러졌다. 치료군 사이에 심혈관 사망률에 있어서 차이는 관찰되지 않았다.
피오글리타존을 제 2형 당뇨병 및 수축기 심부전 환자들 (뉴욕심장학회 (NYHA) 분류2)에게 처방할 경우에는 허가된 가장 낮은 용량으로 시작해야 한다. 이후 용량 증량이 필요하다면, 체중 증가, 부종 또는 울혈성 심부전 악화의 징후 및 증상에 대한 신중한 모니터링을 동반한 수 개월의 치료 이후에 서서히 증가되어야 한다.
5) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive) PROactive에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자들에서 피오글리타존 (n=2605)을 1일 1회 45mg까지 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 위약 (n=2633)을 투여하였다 (3. 이상반응 항 참조). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군에서 (5.7%, n=149) 위약 투여군 환자 (4.1%, n=108)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생율은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5% (n=40), 위약 투여군 환자에서 1.4% (n=37)였다. 기저단계에서 인슐린을 포함한 요법으로 치료받은 환자에서의 심각한 심부전의 발생률은 피오글리타존군에서는 6.3% (n=54/864), 위약 군에서는 5.2% (n=47/896) 였다. 설포닐우레아를 포함하는 요법으로 치료받은 환자에서의 심각한 심부전 의 발생률은 피오글리타존군에서는 5.8% (n=94/1624), 위약군에서는 4.4% (n=71/1626) 였다.
6) 방광암의 기왕력이 있는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 암 재발에 대한 위험 대비 혈당 조절의 유익성을 고려하여야 한다.
7) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 중증의 심부전환자 (뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3,4 심장상태인 환자)
2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자(글리메피리드에 의한 과민증은 아나필락시스, 혈관부종, 스티븐스-존슨 증후군, 호흡곤란을 포함할 수 있다.)
3) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
4) 활동성 방광암 환자
5) 간장애 환자
6) 중증 신장애 환자
7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자
8) 임부 및 수유부
9) 정제에서 이 약이 유당을 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자(유당 함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
피오글리타존염산염
1) 폐경전 여성
2) 부종이 있는 환자

글리메피리드
저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.
1) 비협조적 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자
2) 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자
3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자
4) 식사를 변경했을 때
5) 알코올섭취자, 특히 식사를 거른 환자의 경우
6) 경증~중등도 신장애 환자
7) 비대상성 내분비계질환(예를 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자) : 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

4. 이상반응
16주간 시행된 위약과 설포닐우레아의 병용투여군과 피오글리타존 (15mg/30mg)과 설포닐우레아 병용투여군 사이의 대조 임상시험에서 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응은 각각 상기도 감염 (위약군 15.5%, 병용요법군 16.6%), 우발적 손상 (위약군 8.6%, 병용요법군 3.5%) 그리고 복합 부종/말초 부종 (위약군 2.1%, 병용요법군 7.2%) 이었다.
피오글리타존 30mg과 설포닐우레아의 병용과 피오글리타존 45mg과 설포닐우레아의 병용을 비교하는 24주 임상시험에서 모든 병용 투여 군에 속한 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응의 발현율과 종류가 표1에 나와 있다. 두 치료군 사이에 시험 중단을 초래한 이상반응의 발생율은 각 각 6.0%와 9.7%였다.

[표 1] 24주간의 임상 시험 기간 동안 모든 치료군에 속한 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아 N=351 n (%)	피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아 N=351 n (%)
저혈당	47 (13.4)	55 (15.7)
상기도감염	43 (12.3)	52 (14.8)
체중증가	32 (9.1)	47 (13.4)
하지부종	20 (5.7)	43 (12.3)
두통	25 (7.1)	14 (4.0)
요로감염	20 (5.7)	24 (6.8)
설사	21 (6.0)	15 (4.3)
오심	18 (5.1)	14 (4.0)
팔다리통증	19 (5.4)	14 (4.0)

미국에서 실시된 이중맹검 임상 시험에서 피오글리타존과 설포닐우레아 병용 투여로 치료 받은 환자의 2% 이하에서 빈혈이 보고되었다.

피오글리타존염산염
제 2형 당뇨병이 있는 8500명이 넘는 환자들이 무작위 배정, 이중맹검, 대조 임상 시험에서 피오글리타존 투여를 받았다. 여기에는 PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여한 제 2형 당뇨병이 있는 2605명의 고위험 환자들도 포함되었다. 6000명이 넘는 환자들이 6개월 이상 투여를 받았고, 4500명이 넘는 환자는 1년 이상 투여를 받았다. 3000명이 넘는 환자들이 적어도 2년 이상 피오글리타존을 투여받았다.
대부분의 임상적인 이상반응은 피오글리타존과 설포닐우레아의 병용투여 치료군과 피오글리타존 단독투여 치료군에서 유사하였다. 위약과 피오글리타존 단독투여 사이의 대조 임상시험에서 최소 5%의 환자에서 보고된 다른 이상 반응에는 각각 근육통 (위약군2.7%, 피오글리타존군 5.4%), 치아 장애 (위약군 2.3%, 피오글리타존군 5.3%), 당뇨병 악화 (위약군 8.1%, 피오글리타존군 5.1%) 그리고 인두염 (위약군 0.8%, 피오글리타존군 5.1%)이 포함된다.
피오글리타존 단독 요법 임상시험에서, 부종은 위약 투여 환자의 1.2%에서 발생한 반면 피오글리타존 투여 환자에서는 4.8% (용량 7.5mg~45mg의 범위)에서 보고되었다. 대부분의 이들 이상 반응은 경등도 또는 중등도로 간주되었다.
대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive)에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자들에서 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존 (n=2605)을 1일 1회 45mg까지 강제 적정 (force-titration) 하여 투여하거나 위약 (n=2633)을 투여하였다. 거의 모든 피험자들이 (95%) 심혈관계 약물을 투여하고 있었다 (베타 차단제, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 질산염(nitrates), 이뇨제, 아스피린, 스타틴, 피브레이트). 환자들의 평균 연령은 61.8세였고, 평균 당뇨병 유병기간은 9.5년이었으며, 평균 HbA1c는 8.1%였다. 평균 추적 관찰 기간은 34.5개월이었다.
이 시험의 1차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었다. 1차 유효성 변수는 심혈관계 복합 평가 변수에서 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다 (아래 표 2 참고). 이러한 평가 변수 내에서 최초 사례의 3년 발생율에 있어서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존 군에서 사망 또는 총 대혈관 합병증 사례는 증가하지 않았다.

[표 2] 심혈관계 복합 평가 변수 내에서 각 변수에 대한 최초 사례 및 전체 사례의 발생 건수

	위약 N=2633		피오글리타존 N=2605	
심혈관계 사례	최초사례 (N)	전체사례 (N)	최초사례 (N)	전체사례 (N)
임의의 사례	572	900	514	803
모든 원인의 사망	122	186	110	177
비치명적 심근경색증	118	157	105	131
뇌졸중	96	119	76	92
급성관상동맥증후군	63	78	42	65
심혈관 중재술	101	240	101	195
다리 주요 절단술	15	28	9	28
다리 혈관 재건술	57	92	71	115

피오글리타존의 시판후 조사에서 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 악화가 또한 보고되었다.

글리메피리드
위약과 글리메피리드 단독요법 대조 임상시험에서 발생한 이상반응은 저혈당, 두통 및 구역 이외에, 어지러움증 (위약군 0.3%, 글리메피리드군 1.7%)과 무력증 (위약군 1.0%, 글리메피리드군 1.6%) 이 포함되었다.
소화기계 반응: 글리메피리드 투여시 구토, 소화기계 통증 및 설사가 보고된 적이 있지만, 위약 대조 시험에서의 발생율은 1% 미만이었다. 드물게, 간효소 수치가 상승될 수 있다. 개별적인 경우에서 글리메피리드를 포함한 설포닐우레아제 투여 환자에서 간부전으로 발전할 수 있는 간염과 간기능 손상이 보고되었다.
피부 반응: 글리메피리드 투여환자의 1% 미만에서 알레르기성 피부반응, 즉, 가려움, 홍반, 두드러기 및 홍역모양 또는 반구진 발진 등이 발생한다. 이러한 증상은 일시적인 것으로, 글리메피리드를 계속 사용하더라도 사라질 수 있다. 이러한 과민반응이 지속되거나 악화되면 글리메피리드의 사용을 중지해야 한다. 설포닐우레아제 투여 시 지연피부포르피린증, 광민감성 반응 및 알레르기성 혈관염이 보고되었다.
대사 반응: 설포닐우레아제 투여시 간 포르피린증과 디설피람 유사증상이 보고되었다; 그러나, 글리메피리드 투여환자에서는 아직 보고된 적이 없다. 저나트륨혈증의 경우는, 특히, 저나트륨혈증 또는 항이뇨호르몬의 분비 증가를 유발하는 것으로 알려진 다른 약물을 복용 중이거나 의학적 상태인 환자에서, 글리메피리드와 모든 다른 설포닐우레아제 사용 시 보고되었다. 다른 특정 설포닐우레아제 투여환자에서 부적절한 항이뇨호르몬 분비 증후군 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH))이 보고되었고, 이러한 설포닐우레아제는 항이뇨호르몬(ADH)의 말초(항이뇨) 작용 및 /또는 ADH 분비를 증가시킬 수 있다.
혈액학적 반응: 설포닐우레아제 투여환자에서 백혈구감소증, 무과립구증, 혈소판감소증, 용혈성 빈혈, 무형성 빈혈 및 범혈구감소증등이 보고되었다.
기타 반응: 글리메피리드 투여환자에서 수정체 조절의 변화 및/또는 시력흐림이 발생할 수 있다. 글리메피리드의 위약 대조 시험에서 시력흐림 발생은 위약군에서 0.7%, 글리메피리드군에서 0.4% 이었다. 이러한 증상은 혈당 변화 때문에 발생하는 것으로 생각되고, 치료를 시작할 때 더 자주 보고되기도 한다. 이러한 상태는 치료받지 않은 당뇨병 환자에서도 관찰되며, 실제로 치료에 의해 감소될 수도 있다.
글리메피리드 시판 후 사용경험에서 빈도는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 10,000/μL 미만 및 혈소판감소성자반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.

[임상검사치에의 영향]
피오글리타존염산염
1) 혈액학: 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상 연구에서, 피오글리타존 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2% ~ 4%만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변화는 피오글리타존 요법과 관련있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 거 같지는 않다.
2) 혈청 트랜스아미나제 수치: 미국에서 실시된 모든 임상시험에서, 피오글리타존 투여환자 4780명 중 총 14명 (0.30 %)에서 ALT값이 정상 상한치의 3배 이상이었다.
추적값 (follow-up values)을 가진 모든 환자에서 ALT의 상승이 가역적이었다. 피오글리타존으로 치료한 환자군에서, 빌리루빈, AST, ALT, 알칼라인 포스파타제 및 GGT의 평균값들이 기저치와 비교했을 때 최종 방문 시 감소하였다. 미국에서 실시한 임상 시험에서 피오글리타존으로 치료한 환자의 0.9% 미만이 간 기능 검사 이상으로 시험을 중지하였다.
허가 전 임상 시험에서, 간 기능부전을 초래하는 특이체질성 약물반응의 증례는 없었다 [5. 일반적 주의, 피오글 리타존염산염, 8) 간에 대한 작용 참조].
3) 크레아틴 포스포키나제(CPK) 수치: 임상시험에서 요구되는 실험실적 검사를 하는 동안, 크레아틴 포스포키나제 (CPK) 수치의 산발적이고 일시적인 증가가 관찰되었다. 정상 상한치의(2150~11400 IU/L) 10배를 넘는 CPK 단독 증가가 9명의 환자에서 관찰되었다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 나머지 2명은 증가한 값에서 연구 약물치료를 완료하였으며, 한 명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였다. 이러한 증가는 명백한 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 반응과 피오글리타존 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

5. 일반적 주의
피오글리타존염산염
1) 피오글리타존은 인슐린의 존재 하에서만 혈당강하 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제 1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 된다.
2) 저혈당: 피오글리타존을 인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용하여 투여 받는 환자는 저혈당 위험이 있을 수 있으므로, 병용 약물의 투여량을 감량할 필요가 있을 수 있다.
3) 심혈관계: 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류3, 4 의 심장상태를 가진 환자들을 배제한 미국의 위약-대조 임상시험에서, 피오글리타존을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아제 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, 체액량 증가와 연관된 중대한 심장 이상 반응의 발생률이 증가하지 않았다.
인슐린 병용 연구에서, 피오글리타존을 인슐린과 병용투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 울혈성 심부전으로 발현되었다 (1. 경고, 피오글리타존 항 참조). 피오글리타존은 허가 전 임상 시험에서 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4 의 심장상태를 가진 환자들에 대하여 연구되지 않았다. 피오글리타존은 뉴욕심장학회 (NYHA) 분류 3, 4의 심장상태를 가진 환자들을 치료 적응증으로 하지 않는다.
피오글리타존의 시판후 조사에서, 기존에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성 심부전의 증례가 보고되었다.
4) 부종: 미국에서 실시된 모든 피오글리타존 임상시험에서, 위약-투여 환자들보다 피오글리타존을 투여한 환자들에게서 부종이 더 빈번하게 보고되었고, 용량과 관련이 있는 것으로 나타났다 (3. 이상반응 항 참조). 시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었다. 피오글리타존을 포함한 치아졸리딘디온계 약물은 울혈성 심부전을 일으키거나, 악화시킬 수 있는 체액저류를 야기할 수 있기 때문에, 이 약은 심부전에 대한 위험이 있는 환자들에게 주의하여 사용해야 한다. 환자는 심부전의 증상 및 징후에 대하여 모니터링 되어야 한다.
5) 체중 증가: 피오글리타존 단독 투여시 또는 다른 혈당저하 약물들과 병용 투여시 용량과 연관성이 있는 체중 증가가 나타났다 (표 3). 체중 증가의 기전이 불확실하지만 아마도 체액 저류 및 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다.

[표 3] 피오글리타존에 대한 이중-맹검 임상 시험 기간 동안 기준선으로부터의 체중 변화 (kg)

		대조군 (위약)	피오글리타존 15 mg	피오글리타존 30 mg	피오글리타존 45 mg
		중간값 (25th/75th percentile)	중간값 (25th/75th percentile)	중간값 (25th/75th percentile)	중간값 (25th/75th percentile)
단독요법		-1.4 (-2.7/0.0) n=256	0.9 (-0.5/3.4) n = 79	1.0 (-0.9/3.4) n=188	2.6 (0.2/5.4) n = 79
병용요법	설포닐우레아 (Sulfonylurea)	-0.5 (-1.8/0.7) n=187	2.0 (0.2/3.2) n=183	3.1 (1.1/5.4) n=528	4.1 (1.8/7.3) n=333
병용요법	메트포르민 (Metformin)	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	N/A	0.9 (-0.3/3.2) n=567	1.8 (-0.9/50) n=407
병용요법	인슐린 (Insulin)	0.2 (-1.4/1.4) n=182	2.3 (0.5/4.3) n=190	3.3 (0.9/6.3) n=522	4.1 (1.4/6.8) n=338

주: 16~26주의 시험 기간

6) 방광암: 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다 (11. 기타, 1) 발암성, 변이원성, 수태능 항 참조). 위약 또는 글리부라이드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상 시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3679명 중 5명 (0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3656명 중 16명 (0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6례 (0.16%), 위약의 경우 2례 (0.05 %)에서 나타났다.
현재 진행 중인 10년 간의 코호트 관찰 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 피오글리타존에 노출 되지 않은 피험자들에 비해 피오글리타존에 노출된 피험자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다 (HR 1.2 [95% CI 0.9 - 1.5]). 피오글리타존에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 피오글리타존 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95% CI 0.9 - 2.1])와 관련이 있었고, 피오글리타존을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였다 (HR 1.4 [95% CI 1.03 - 2.0]). 이 시험에 대한 중간 결과는 피오글리타존을 12개월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40% 증가시킴을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 3명이라는 절대적 증가율과 동일하다 (10,000명 당 약 7례 [피오글리타존을 복용하지 않은 경우]에서 10,000명당 약 10례 [피오글리타존을 복용한 경우]으로 증가).
피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족하다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안되며, 이 약을 방광암의 기왕력이 있는 환자에게 투여하는 경우 이 약 사용으로 인한 암 재발에 대한 위험 대비 혈당 조절의 유익성을 고려하여야 한다.
7) 배란: 다른 치아졸리디디온계 약물과 마찬가지로, 피오글리타존 요법이 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다. 그러므로, 이 약을 복용하는 동안 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.
8) 간에 대한 작용: 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전에 대한 시판 후 보고가 있었으나, 이러한 보고들은 인과 관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았다. 이 약에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없다.
제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈성 심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.
피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 합당한 사유를 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 된다.
다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있다.
9) 황반부종: 시판 후 조사에서 황반부종이 피오글리타존 또는 다른 치아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 일부 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단되었을 것으로 보인다. 일부 환자들은 황반부종이 진단되었을 당시에 말초부종을 나타냈다. 일부 환자들은 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반부종이 개선되었다. 피오글리타존과 황반부종 사이의 인과 관계 여부는 알려져 있지 않다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과 의사에 의해서 정기적인 안과 검사를 받아야 한다. 추가적으로, 어떤 종류든 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 기저 약물 또는 기타 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사의 진료를 받아야 한다.
10) 골절: 2형 당뇨병 환자들 (당뇨병의 평균 유병 기간은 9.5년)에 대한 무작위 배정시험 (PROactive)에서, 피오글리타존을 복용하는 여성 환자들에서의 골절 발생률 증가가 관찰되었다. 평균 34.5개월의 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률이 위약의 경우 2.5% (23/905명)인데 반하여, 피오글리타존의 경우 5.1% (44/870명) 이었다. 이러한 차이는 치료 첫 해 이후에 관찰되었고, 시험 기간 동안 지속되었다. 여성환자들에서 관찰된 골절의 대부분은 비척추 골절 (nonvertebral fractures)이었고, 하지와 원위 상지 (distal upper limb)를 포함하였다. 남성의 경우, 피오글리타존군은 1.7% (30/1735명), 위약군은 2.1% (37/1728명)로, 골절률의 증가가 관찰되지 않았다. 시판 후 조사 결과, 남성과 여성 모두에게 골절이 보고되었다. 피오글리타존으로 장기간 치료받는 환자들에게 골절 위험을 고려해야 하고, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.
11) 대혈관 합병증: 이 약 또는 다른 혈당강하제로 대혈관 합병증 위험 감소의 결론적인 증거를 수립하기 위한 임상시험은 없었다.

글리메피리드
12) 저혈당: 모든 설포닐우레아제는 심각한 저혈당을 유발할 수 있다. 저혈당 발생을 피하기 위해서는 적합한 환자의 선택, 용량 및 지도가 중요하다. 신기능이 손상된 환자는 글리메피리드의 혈당 강하 효과에 더 민감할 수 있으므로, 이러한 환자에서는 1일 1회 1mg 글리메피리드를 시작용량으로 한 후 적절한 용량 적정을 수행할 것을 권장한다. 쇠약하거나 영양이 결핍된 환자 및 부신, 뇌하수체 또는 간 기능이 손상된 환자는 혈당강하제의 저혈당 유발 작용에 특히 민감하다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물 또는 다른 교감신경억제제를 투여하는 사람에서는 인지하기 어려울 수 있다. 저혈당은 열량 섭취가 결핍되거나 장기간 또는 심한 운동 후, 알코올 섭취 시 또는 한 가지 이상의 혈당강하제를 사용하는 경우 발생하기가 더 쉽다. 글리메피리드와 인슐린 또는 메트포르민을 병용하는 경우 저혈당 발생 가능성이 증가할 수 있다.
13) 혈당조절의 실패: 일정한 당뇨병 치료요법으로 안정화된 환자가 발열, 외상, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 혈당조절에 실패할 수 있다. 혈당을 원하는 수준까지 낮추는데 있어, 이 약을 포함한 모든 경구용 혈당 강하제의 효과는 많은 환자에서 시간이 지남에 따라 감소한다. 이것은 당뇨병이 진전되거나 약에 대한 반응성이 감소하기 때문이다.
14) 용혈성 빈혈: glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) 결핍 환자가 설포닐우레아제를 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 이 약은 설포닐우레아계에 속하는 글리메피리드를 포함하므로 G6PD 결핍환자에게 투여시 주의하여야 하고 설포닐우레아계 약물 이외의 대체 약물 사용을 고려해야 한다. 시판후 조사에서는 G6PD가 결핍되지 않은 환자에서도 용혈성 빈혈이 보고되었다.
15) UGDP(University Group Deabetes Program)의 연구에 따르면, 설포닐우레아계 약물(톨부타미드 1일 1.5g)을 장기 투여한 경우 식사요법 단독 또는 식사요법과 인슐린 병용투여의 경우와 비교해서 심장혈관계 장애에 의한 사망률이 유의하게 높은 것으로 나타났다.
6) 실험실적 검사: 이 약의 치료반응과 혈당조절을 모니터링 하기 위해 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 모든 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다
17) 환자를 위한 정보: 환자는 식사요법의 준수, 규칙적인 운동 프로그램 그리고 정기적인 혈당 및 당화 혈색소 검사의 중요성에 대해 알고 있어야 한다. 열, 외상, 감염 또는 외과수술과 같은 스트레스가 있는 동안은 투약조건이 변화하므로 즉시 의학적 조언을 받도록 환자에게 알린다. 환자는 이 약과 그 대체 치료방법의 잠재적인 유익성과 위험성에 대해 알고 있어야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 저혈당의 위험성, 그 증상과 치료법 및 이 증상이 발생하기 쉬운 조건에 대해 환자와 환자 가족에게 알려야 한다. 다른 혈당강하제와 이 약의 병용치료로 저혈당이 유발될 수 있다.
이 약을 복용 중에 체중의 급격한 증가 또는 부종을 경험하거나, 숨이 차거나 다른 심부전 증상을 보이는 환자는 이런 증상을 즉시 담당의사에게 알려야 한다.
치료시작 전과, 이후 주기적으로 의사의 임상적 판단에 따라 간기능에 대한 혈액검사가 실시될 것임을 환자에게 알려야 한다. 환자는 예상하지 못한 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진 또는 짙은색 소변 등의 증상에 대해서 즉각적인 의학적 조언을 구하도록 해야 한다.
이 약의 활성 피오글리타존 성분을 포함한 치아졸리딘디온의 사용은 일부 폐경전 무배란증 여성에서 배란을 일으킬 수 있고, 그 결과, 이 약의 복용 중에 임신의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 가능한 영향은 임상시험에서 연구된 적이 없으므로 발생 빈도에 대해 알려진 바가 없다. 따라서, 폐경전 여성에게는 적절한 피임을 권장한다. 이 약 복용 중에 임신을 하거나 임신할 계획을 가진 환자는 적절한 당조절을 유지하기 위한 적절한 요법에 대해 의사의 조언을 받아야 한다.
치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 알려야 한다.
이 약 단회 용량을 1일 1회, 아침식사와 함께 복용하도록 환자에게 알리고, 복용 일정의 변경은 담당의사의 지시가 있을 때에만 한다는 것을 환자에게 교육해야 한다.

6. 상호작용
피오글리타존 45mg과 설포닐우레아 (글리피짓 5mg)의 1일 1회 7일 간의 경구 병용투여는 글리피짓의 약동학을 변화시키지 않았다. 글리메피리드와 글리피짓은 대사경로가 유사하고 CYP2C9에 의해 대사된다; 따라서, 피오글리타존과 글리메피리드 간의 약물 상호작용은 없을 것으로 생각된다.
피오글리타존과 글리메피리드 각 성분에 대한 연구는 수행하였으나, 이 약으로 약물상호작용에 대한 연구는 실시하지 않았다.

피오글리타존 염산염
다음 약물들과 피오글리타존 45mg을 1일 1회 병용-투여한 건강한 지원자들을 대상으로 연구되었다. 그 결과는 다음과 같다:
1) 경구용 피임제: 21일 동안 피오글리타존 (45mg 1일 1회)과 경구용 피임제 (1mg 노르에틴드론 및 0.035mg 에치닐 에스트라디올 1일 1회)의 병용 투여로 에치닐 에스트라디올의 AUC (0~24시간) 및 Cmax가 각각 11%와 11~14% 감소하였다. 노르에틴드론의 AUC (0~24시간) 및 Cmax의 유의한 변화는 없었다. 에치닐 에스트라디올 약동학이 매우 다양함을 고려할 때, 이 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.
2) 미다졸람: 피오글리타존을 15일간 투여한 후 7.5mg 용량의 미다졸람 시럽을 단회 투여하였을 때, 미다졸람의 Cmax와 AUC가 26% 감소하였다.
3) 니페디핀 서방정: 30mg 니페디핀 서방정:을 4일간 1일 1회 경구 투여 받은 남성 및 여성 지원자들게 피오글리타존을 7일 간 병용-투여하였을 때, 미변환 니페디핀에 대한 최소 자승 평균 비율 (90% 신뢰구간) 이 Cmax의 경우 0.83 (0.73~0.95), AUC의 경우 0.88 (0.80~0.96)로 나타났다. 니페디핀 약동 학이 매우 다양함을 고려할 때, 본 결과에서의 임상적인 유의성이 알려지지 않았다.
4) 케토코나졸: 7일간 피오글리타존과 케토코나졸 200mg 1일 2회의 병용 투여의 경우, 미변환 피오글리타존에 대한 최소 자승 평균 비율 (90% 신뢰구간)이 Cmax의 경우 1.14 (1.06 - 1.23), AUC의 경우 1.87 (1.71- 2.04) 그리고 Cmin의 경우 1.87 (1.71 - 2.04)로 나타났다.
5) 아토르바스타틴칼슘: 7일간 피오글리타존과 아토르바스타틴 칼슘 (리피토) 80mg 1일 1회 투여의 병용 투여의 경우, 미변환 피오글리타존에 대한 최소 자승 평균의 비율 (90% 신뢰구간)이 Cmax의 경우 0.69 (0.57 - 0.85), AUC의 경우 0.76 (0.65 - 0.88) 그리고 Cmin의 경우 0.96 (0.87 - 1.05)으로 나타났다. 미변환 아토르바스타틴에 대한 최소 자승 평균 (90% 신뢰 구간) 수치는 Cmax의 경우 0.77 (0.66 - 0.90), AUC의 경우 0.86 (0.78 - 0.94) 그리고 Cmin의 경우 0.92 (0.82 - 1.02)로 나타났다.
6) 시토크롬 P450: In vivo 약물 상호작용 시험은 피오글리타존이 CYP450 3A4 기질의 약한 유도제일 수 있음을 제시해 왔다.
CYP2C8의 효소 억제제 (겜피브로질 같은)는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 증가시킬 수 있고, CYP2C8의 효소 유도제 (리팜핀 같은)는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 감소시킬 수 있다. 그러므로, CYP2C8의 억제제 또는 유도제가 피오글리타존 치료 중에 시작되거나 중지된다면, 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료에 변화가 필요할 수 있다.
7) 겜피브로질: 2일 동안 먼저 겜피브로질 (600mg 경구로 1일 2회)이 투여된 10명의 건강한 지원자들에서 CYP2C8 저해제인 겜피브로질 (600mg 경구로 1일 2회) 및 피오글리타존 (30mg 경구)의 병용 투여시 피오글리타존의 노출 (AUC0-24)이 피오글리타존 단독투여에 비해 226%인 것으로 나타났다.
8) 리팜핀: 5일 동안 먼저 리팜핀 (600mg 경구로 1일 1회)이 투여된 10명의 건강한 지원자들에서 CYP2C8 유도제인 리팜핀 (600mg 경구로 1일 1회)과 피오글리타존 (30mg 경구)의 병용 투여는 피오글리타존의 AUC를 54% 감소시켰다.
9) 기타 약물 상호 작용 시험에서, 피오글리타존은 펙소페나딘, 메트포르민, 디곡신, 와파린, 라니티딘 또는 테오필린의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.

글리메피리드
글리메피리드 투여 중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 글리메피리드 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
1) 글리메피리드는 cytochrome P450 2C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 글리메피리드와 CYP2C9 유도물질(예 : 리팜피신) 또는 억제제(예 : 플루코나졸)를 병용투여 할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.
2) 혈당강하작용을 증가시키는 약제 : 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강하제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남성호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 항응고제, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 디소피라미드(disopyramide), 펜플루라민(fenfluramine), 페니라미돌(fenyramidol), 피브레이트(fibrates), 플루옥세틴(fluoxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스파미드(ifosfamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(fluconazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylicacid), 펜톡시필린(고용량을 비경구투여할 경우), 페닐부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 설핀피라존(sulfinpyrazone), 클래리스로마이신(clarithromycin), 설폰아미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린(tritoqualine), 트로포스파미드(trofosfamide), 교감신경 억제제
3) 혈당강하작용을 감소시키는 약제 : 아세타졸아미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제(barbiturates), 코르티코스테로이드제, 디아족사이드(diazoxide), 이뇨제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 완하제(장기간 복용후), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐 (oestrogens), 프로게스토겐(progestogens), 경구용피임약, 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페니토인 (phenytoin), 리팜피신(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드
4) 혈당강하작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H_2 수용체 길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀 (reserpine)
5) β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(역조절 실패에 기인함)
6) 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약제 : 교감경 차단제, 예 : β-차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등
7) 급성 또는 만성 알코올 섭취는 글리메피리드의 혈당강하작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.
8) 글리메피리드의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
임신 중 비정상적인 혈당치가 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다고 강력히 제기되기 때문에, 대부분의 전문가들이 임신 중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장한다. 이 약은 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 정당화하지 않는 한 임신기간 동안 투여해서는 안 된다.
임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없었다. 이 약 복합제에 대하여 수행된 동물실험은 없다. 아래의 데이터는 피오글리타존과 글리메피리드 각각에 대해 수행된 연구 결과를 근거로 한다.

피오글리타존 염산염
피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80 mg/kg까지의 경구 용량 또는 토끼에서 160 mg/kg까지의 경구용량에서 최기형성을 나타내지 않았다 (각각 mg/m^2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 17배 및 40배). 분만 지연 및 배자독성 (착상 후 소실 증가, 발생 지연 및 태자 체중 감소의 증거와 같이)이 랫트에서 40 mg/kg/일 (mg/m2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 10 배)이상의 경구 용량에서 관찰되었다. 랫트의 자손에서 기능적 또는 행동상의 독성은 관찰되지 않았다. 토끼에서, 160 mg/kg (mg/m2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 40 배)의 경구 용량에서 배자독성이 관찰되었다. 10 mg/kg (mg/m2에 근거한 사람 최대 경구 권장량의 약 2배) 이상의 경구 용량에서 체중 감소로 인한 출생 후 발육 지연이 임신 후기 및 수유기 동안 랫트의 자손에서 관찰되었다.

글리메피리드
최기형성 효과: 글리메피리드는 랫트에서 4000 mg/kg (표면적 기준으로 사람 최대 권장용량의 약 4,000배) 또는 토끼에서 32 mg/kg (표면적 기준으로 사람 최대 권장용량의 약 60배)까지의 경구용량에서 최기형성 효과를 보이지 않았다. 글리메피리드는 랫트에서 표면적 기준으로 사람 사용 용량의 50배, 토끼에서 표면적 기준으로 사람 사용 용량의 0.1배로 투여하였을 때, 자궁내 태자 사망과 연관이 있는 것으로 나타났다. 모체에서 저혈당을 유발하는 용량에서만 관찰되는 이러한 태자독성은 다른 설포닐우레아제에서도 비슷하게 관찰되었고, 이는 글리메피리드의 약리학적 작용 (저혈당)과 직접적으로 관련되어 있다고 판단된다.
비-최기형성 효과: 랫트로 행한 몇몇 시험에서, 임신과 수유시 고용량의 글리메피리드에 노출된 어미의 자손 에서 분만후기 동안 윗팔뼈가 짧아지고 두꺼워지고 굽는 것을 포함하는 골격변형이 나타났다. 새끼의 혈청뿐 아니라 어미의 혈청과 유즙에서도 상당량의 글리메피리드가 관찰되었다. 이러한 골격변형은 글리메피리드에 노출된 어미로부터 수유 받은 결과인 것으로 판단되었다.
분만 시에 설포닐우레아제를 투여 받은 어미에게서 태어난 신생자에서 장기간 (4~10일) 중증의 저혈당이 보고되었다. 이것은 긴 반감기를 가지는 제제의 사용시 더 빈번하게 보고되었다. 임신을 계획중인 환자는 담당의사와 상의해야 하고, 임신과 수유 전체 기간 동안 인슐린으로 전환할 것을 권장한다.
2) 수유부에 대한 투여
수유부를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 실시된 바 없다. 이 약의 각각의 성분으로 시행된 연구에서 피오글리타존은 수유 랫트에서 유즙으로 분비되고, 글리메피리드는 상당량이 어미 혈청과 유즙에서, 그리고 새끼 혈청에서 관찰되었다. 피오글리타존 또는 글리메피리드가 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않으나, 다른 설포닐우레아제는 사람 유즙으로 분비된다. 수유동물에서의 효과 때문에 모유 수유를 하는 영아에서 저혈당 가능성이 존재하므로, 이 약을 수유부에 투여하지 않는다. 이 약을 중단하고 식이요법만으로는 혈당 조절이 미흡할 때는 인슐린 치료를 고려한다.

8. 소아에 대한 투여
이 약의 안전성과 유효성이 소아 환자에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

피오글리타존 염산염
피오글리타존의 위약-대조 임상시험에서 약 500명의 환자가 65세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 간에 안전성과 유효성에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.

글리메피리드
미국에서 실시된 글리메피리드에 대한 임상시험에서, 1986명의 환자 중 608명이 65세 이상의 고령자였다. 젊은 피험자에 비해 고령자에서 안전성과 유효성에서 차이가 없었으나 일부 고령자에서 민감성이 증가할 가능성을 배제할 수 없다.
제 2형 당뇨병 환자에서 1일 6mg 요법의 글리메피리드의 약동학을 비교했을 때, ≤65세 (n=49)와 >65 years (n=42), 두 군 간에 큰 차이가 없었다.
글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 손상된 신기능을 갖는 환자에서 독성 반응의 위험이 더 높을 수 있다. 고령의 환자에서는 신기능 감소의 가능성이 있으므로 용량 선택에 주의해야 하다. 신기능에 대한 모니터링이 유용할 수 있다.
고령의 환자는 특히 혈당 강하제의 저혈당 작용에 민감하다. 고령자, 쇠약한 환자, 영양 결핍 환자 또는 신기능이나 간기능이 손상된 환자에서는 저혈당 반응을 피하기 위해 치료 시작 전 후의 혈당 수준을 근거로 하여 초기 용량, 용량 증가 및 유지 용량을 신중히 선택해야 한다. 저혈당은 고령자나 β-아드레날린 차단 약물 또는 다른 교감신경억제제를 투여받는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

피오글리타존 염산염
대조 임상 시험 중에, 피오글리타존을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 120 mg/일씩 복용하였고, 다음 7 일간은 180 mg/일씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간 동안 어떤 임상적인 증상도 부인하였다.
과량투여 사건이 발생하면, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 시작하여야 한다.

글리메피리드
글리메피리드를 포함한 설포닐우레아제의 과량투여는 저혈당을 유발할 수 있다. 의식상실이나 신경학적 소견이 없는 경미한 저혈당 증상은 경구 포도당의 투여와 약의 용량조절 및/또는 음식패턴 조절로 매우 적극적으로 처치해야 하고, 환자가 위험성에서 벗어났다고 의사가 판단할 때까지 세심한 모니터링을 계속해야 한다. 혼수상태나 발작 또는 다른 신경계 손상이 동반된 중증의 저혈당 반응은 자주 발생하지는 않으나, 즉각적인 입원을 요하는 의학적 응급상황이다. 저혈당성 혼수상태로 진단되거나 의심되는 경우는 환자에게 농축 (50%) 포도당 용액을 급속 정맥 내 주입해야 한다. 이후 혈당을 100mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된 (10%) 포도당 용액을 연속 주입한다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

11. 기타
1) 발암성, 변이원성, 수태능
이 약에 대하여 수행된 동물실험은 없다. 아래의 데이터는 피오글리타존과 글리메피리드 각각에 대해 수행된 연구 결과를 근거로 한다.

피오글리타존 염산염
암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여용량에서 2년 동안의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 이행성 세포 종양이 4mg/kg/일 이상 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 관찰되었다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/일 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여용량에서 2년 동안의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.
피오글리타존 염산염은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 (Ames)시험, 포유세포 (CHO/HPRT 및 AS52/XPRT)를 이용한 유전자변이시험 (CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 체외 세포유전학 분석, 비정기적 DNA 합성분석 (unscheduled DNA synthesis assay), 체내 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성을 나타내지 않았다.
교배와 임신 전 및 전체 기간 동안 매일 피오글리타존을 경구용량으로 40 mg/kg까지 (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.

글리메피리드
랫트에 대해 30개월 동안 완전한 식이상태에서 최대 5,000 ppm 용량으로 투여한 시험에서 (표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월 동안 글리메피리드를 투여한 결과, 용량과 연관성이 있고 만성적인 췌장 자극의 결과로 판단되는 양성의 췌장선종이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전 식이 조건에서 320 ppm 또는 46-54 mg/kg/일 이었다. 이는 표면적을 기준으로 사람 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.
글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험(복귀돌연변이시험, 체세포 돌연변이시험, 염색체이상시험, 비정기적 DNA합성시험, 마우스 소핵시험)에서 돌연변이를 유발하지 않았다.
최대 2,500mg/kg의 용량에 (표면적을 기준으로 사람 최대 권장용량의 >1,700배) 노출된 수컷 마우스에서 수태능에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4,000mg/kg의 용량으로 (표면적을 기준으로 사람 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때, 수컷 및 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다.
2) 동물 독성

피오글리타존 염산염
피오글리타존 염산염을 경구 투여한 마우스 (100 mg/kg), 랫트 (4 mg/kg 이상), 개 (3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다 (마우스, 랫트, 개에서 mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/일 (mg/m^2을 근거 로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여용량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주 간의 연구에서 8.9 mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여용량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 사람 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여용량에 대한 52주 동안의 연구에서는 나타나지 않았다.

글리메피리드
12개월 동안 320mg 글리메피리드/kg/일 (표면적을 기준으로 사람최대 권장용량의 약 1,000배)에 노출된 비글개에서 혈당감소와 췌장 베타세포의 과립감소가 관찰되었다. 어떤 기관에서도 종양 형성의 증거는 관찰되지 않았다. 암컷과 수컷 각 1마리의 개에서 양측 낭하백내장이 발생하였다. Non-GLP 시험에서 글리메피리드가 백내장 생성을 악화시키는 것 같지는 않았다. 몇 몇의 당뇨 및 백내장 랫트 모델에서 글리메피리드의 백내장 유발에 대한 평가는 부정적이었고, 기관배양에서 소 안구렌즈 대사에 미치는 글리메피리드의 이상작용은 없었다.

[포장단위]

28정(14정/PTP포장 × 2)

[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[제조의뢰자]

Takeda Phama A/S
Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

[제조자]

Takeda Pharmaceutical company Limited (원료칭량 ~ 타정)
Osake Plant, 17-85 Jushonmachi, 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

Takeda Ireland Limited (포장)
Bray Business park, kilruddery, County, Wicklow, Ireland

[수입자]

한국다케다제약주식회사
서울특별시 강남구 테헤란로 98길 8, 9층, 12층(대치동) / Tel. 02-3484-0800

[비고]

* 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 의약품고 함께 보관하십시오.
* 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 바꾸어 드립니다.
* 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
* 본 설명서 개정일 이후의 최신 허가사항은 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

※ 개정년월일 : 2017년 9월 22일