[원료약품 및 그 분량]

▪ 네시나액트정 25/15mg : 이 약 1정 중
 – 유효성분 : 알로글립틴벤조산염(별규) .... 34mg (알로글립틴으로서 25mg)
   피오글리타존염산염(별규) .... 16.53mg (피오글리타존으로서 15mg)
 – 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소/우유)
 – 기타 첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화철(황색), 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜8000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

▪ 네시나액트정 25/30mg : 이 약 1정 중
 – 유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) .... 34mg (알로글립틴으로서 25mg)
   피오글리타존염산염(별규) .... 33.06mg (피오글리타존으로서 30mg)
 – 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소/우유)
 – 기타 첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화철(적색), 산화철(황색), 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 폴리에틸렌글리콜8000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

[성상]
· 25/15 밀리그램 : 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
· 25/30 밀리그램 : 분홍색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

[효능 · 효과]
이 약은 알로글립틴과 피오글리타존의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우
2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 메트포르민과 이 약(알로글립틴/피오글리타존 복합제)을 병용투여한다.
3. 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
4. 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민과 이 약(알로글립틴/피오글리타존 복합제)을 병용투여한다.
5. 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체

[용법 · 용량]
이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 정제는 분할하지 않는다.
이 약(알로글립틴/피오글리타존)의 권장 시작용량은 다음과 같다.
· 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다.
· 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다.
· 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 현재 치료법에 따라 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.
· 피오글리타존 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 현재 치료법에 따라 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.
· 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체: 알로글립틴과 피오글라티존의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 기존 투여용량으로 시작한다.
이 약은 혈당조절 반응에 따라 최대 25mg/30mg 1일 1회로 증량할 수 있다.
이 약 치료를 시작하거나 용량을 증가 시, 피오글리타존 투여에서 관찰된 체액저류와 관련된 이상반응(예: 체중증가, 부종, 울혈성심부전 증상 및 징후)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다.
신장애 환자
– 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소률 ≥50 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다.
– 중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소률 ≥30 ~ <50 mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다.
– 중증의 신장애 환자 또는 말기 신질환 환자에서 이 약을 투여해서는 안된다.
– 신기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.

네시나액트®정

25/15밀리그램, 25/30밀리그램

알로글립틴벤조산염/피오글리타존염산염

전문의약품

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

Takeda

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 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 주의깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 한다.
2) 심부전 환자는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이나 용량 감소가 고려되어야 한다.
제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서, 인슐린과 피오글리타존 15 mg 및 30 mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다. : 동맥성고혈압(57.2 %), 말초 신경병증(22.6 %), 관상동맥질환(19.6 %), 망막증(13.1 %), 심근경색(8.8 %), 혈관질환(6.4 %), 협심증(4.4 %), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작(4.1 %), 및 울혈심부전(2.3 %).
이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15 mg과 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 피오글리타존 30 mg과 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 또한, 피오글리타존과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 %(1/345) 및 45 mg 투여군의 0.9 %(3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈심부전을 보고되었다.
이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다.
제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였다. 피오글리타존 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 한다.
4)대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)
PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 피오글리타존(2,605명)을 1일 1회 45 mg까지 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였다(이상반응항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생율은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5 %(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 %(37명)였다. 베이스라인에서 피오글리타존과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 %(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였다. 피오글리타존과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 %(94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)였다.
5) 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) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 당뇨병성케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자 (수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
3) 중증감염증, 수술전후, 중등도의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
4) 심부전 환자 또는 심부전 병력환자(동물실험에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로는 심부전을 악화 또는 발병시켰다는 보고가 있다.)
5) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자
6) 간장애 환자
7) 중증 신장애 환자
8) 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
10) 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 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자
2) 폐경 전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) 다른 경구용 혈당강하제를 복용중인 환자
5) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
6) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
7) 격렬한 근육운동을 한 환자
8) 과도한 알콜 섭취자
9) 고령자

4. 이상반응
1) 임상시험
〈알로글립틴 및 피오글리타존〉
1500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 4개의 대규모 무작위, 이중눈가림 대조 임상시험에서 피오글리타존과 함께 알로글립틴을 투여하였다. 이 약의 평균 노출은 29주였으며, 100명 이상의 환자들이 1년 넘게 투여하였다.
4건의 대조임상시험의 분석에서 이상반응의 전체 발생율은 이 약(알로글립틴/피오글리타존)을 투여한 환자에서 65%, 위약군에서는 57%이었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 이 약 투여군에서 2.5%, 위약 투여군에서 2.0%이고, 피오글리타존 투여군에서 3.7%, 알로글립틴 투여군에서 1.3%이었다.
이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고 알로글립틴, 피오글리타존 또는 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다. (표1)

표1. 이 약을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 피오글리타존 또는 위약을 투여받은 환자 보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)			
	이 약* N=1533	알로글립틴† N=446	피오글리타존‡ N=949	위약 N=153
비인두염	75 (4.9)	21 (4.7)	37 (3.9)	6 (3.9)
요통	64 (4.2)	9 (2.0)	32 (3.4)	5 (3.3)
상기도 감염	63 (4.1)	19 (4.3)	26 (2.7)	5 (3.3)

*이 약 : 알로글립틴 25 mg 또는 12.5 mg을 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 45 mg과 병용 투여하는 환자에 대한 통합 자료를 포함
†알로글립틴 : 알로글립틴 25 mg 또는 12.5 mg을 투여하는 환자에 대한 통합 자료를 포함
‡피오글리타존 : 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg을 투여하는 환자에 대한 통합자료를 포함

피오글리타존에 대한 알로글립틴 추가 요법
26주의 위약 대조, 이중눈가림 시험에서, 피오글리타존 단독요법 또는 메트포르민이나 설포닐유레아와의 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 환자들은에게 알로글립틴 또는 위약을 추가 투여하였다: 환자의 5% 이상에서 보고되고, 위약 투여군보다 더 빈번히 보고된 이상반응은 인플루엔자(알로글립틴 투여군: 5.5%, 위약 투여군: 4.1%)이었다.
저혈당
메트포르민에 알로글립틴과 피오글리타존을 추가 병용 투여한 26주간의 위약 대조 요인(factorial) 시험에서 저혈당이 보고된 환자는 알로글립틴 25mg + 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg 병용투여군에서 각각 0.8%, 0%, 3.8%였고, 알로글립틴 25mg 투여군에서 2.3%, 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg 투여군에서 4.7%, 0.8%, 0.8%였으며, 위약 투여군에서 0.8%이었다.
식사 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에서 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법, 알로글립틴 단일요법, 피오글리타존 단일요법을 실시한 26주간의 활성 대조, 이중 눈가림 시험에서 저혈당 발생율은 알로글립틴 25mg과 피오글리타존 30mg 병용투여군에서 3%, 알로글립틴 25 mg 투여군에서 0.6%, 피오글리타존 30 mg 투여군에서 1.8%이었다.
피오글리타존 30mg과 메트포르민의 병용 요법에 알로글립틴 추가 투여한 군과 피오글리타존을 30mg에서 45mg으로 용량 적정하고 메트포르민과 병용투여한 군과 비교한 52주, 활성 대조, 이중눈가림 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 25mg + 피오글리타존 30mg + 메트포르민 병용투여군에서 4.5%, 피오글리타존 45mg+메트포르민 병용투여군에서 1.5%로 나타났다.
〈알로글립틴〉
약 8500명의 제2형 당뇨병 환자들이 14건의 무작위, 이중눈가림 대조 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받았다(위약 대조군 약 2900명, 활성 대조군 약 2200명). 1년 이상 치료받은 2400명 이상의 환자에서 이 약의 노출은 평균 40주이었다.
14건의 대조임상시험 분석에서 알로글립틴 25mg 투여군과 위약 투여군 그리고 활성대조약 투여군에서 각각 66%, 62%, 70%의 이상반응 발생율을 나타내었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 알로글립틴 25mg 투여군에서 4.5%, 위약투여군, 활성대조약 투여군에서 각각 4.5%, 6.2%이었다.
알로글립틴 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다.(표2)

표2. 알로글립틴 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)		
	알로글립틴 25mg N=5902	위약 N=2926	활성대조약 N=2257
비인두염	257(4.4)	89(3.0)	113(5.0)
두통	247(4.2)	72(2.5)	121(5.4)
상기도 감염	247(4.2)	61(2.1)	113(5.0)

췌장염
임상시험에서 알로글립틴 25mg을 1일 1회 투여 받은 환자 5902명 중 11명(0.2%)에서 췌장염이 보고되었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자는 5183명 중 5명(<0.1%)이었다.
과민반응
임상시험에서 과민반응에 대한 총 발생율은 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자에서 0.6%이었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자에서는 0.8%이었다. 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자에서 한 건의 혈청병 사례가 보고되었다.
저혈당
저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다. 단독요법 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받은 군에서의 저혈당 발생율은 1.5%이었으며, 위약 투여군에서는 1.6%이었다. 글리부리드 또는 인슐린과의 병용투여는 위약과 비교하였을 때 저혈당의 발생을 증가시키지 않았다. 고령자를 대상으로 한 설포닐우레아와 알로글립틴의 비교 단독요법 임상시험에서 알로글립틴의 저혈당 발생율은 5.4%, 글리피짓은 26%이었다.
〈피오글리타존〉
PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2,605명의 환자를 포함하여, 8,500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았다.
흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험
피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표3과 같다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다. 이들 이상반응 중 어떤 것도 피오글리타존의 용량과 관련되지 않았다.

표3 피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	위약 (259명)	피오글리타존 (606명)
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비동염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
인두염	0.8	5.1

울혈성 심부전
16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 적어도 1회 이상의 울혈성 심부전은 0.2-1.7 %, 울혈성 심부전으로 인한 입원은 0.2 %-0.9 %이었다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었다.
제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 피오글리타존 1일 용량 30 ~ 45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10 ~ 15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여 받았다. 이 임상시험에서 보고된 울혈심부전 관련 이상반응의 발생률은 표4과 같다.

표4 피오글리타존 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	환자수(%)	
	피오글리타존 (262명)	글리부리드 (256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망(판결됨)	5(1.9 %)	6(2.3 %)
울혈심부전 악화로 인한 1박 입원(판결됨)	26(9.9 %)	12(4.7 %)
울혈심부전으로 인한 응급실 방문(판결됨)	4(1.5 %)	3(1.2 %)
시험 기간 동안 울혈심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈심부전 사례는 표 5와 같다.

표5 PROactive 임상시험에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	환자수(%)	
	위약 (2,633명)	피오글리타존 (2,605명)
울혈성 심부전 사례로 인한 최소 1회 이상 입원	108(4.1%)	149(5.7%)
치명적	22(0.8 %)	25(1.0 %)
비-치명적 입원	86(3.3 %)	124(4.7 %)

심혈관계 안전성
PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군 (n = 2,605), 피오글리타존을 1일 용량 45 mg까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE저해제, 안지오텐신II수용체 차단제, 칼륨채널차단제, 질산염 제제, 이뇨제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)는 8.1 %이었다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었다.
이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(MI)을 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 윗부분의 주요 하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다. 피오글리타존을 투여 받은 환자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 환자 총 572명(21.7%)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p=0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였다.
이러한 복합 변수 중 최초 사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표6와 같다.

표6 PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2,633명		피오글리타존 2,605명	
	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n
모든 사례	572(21.7)	900	514(19.7)	803
모든 원인에 의한 사망	122(4.6)	186	110(4.2)	177
비치명적 심근 경색	118(4.5)	157	105(4.0)	131
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)	92
급성 관상 동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)	65
심혈관 중재술(CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)	195
다리 대절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리 혈관 재건술	57(2.2)	92	71(2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percutaneous intervention)

체중 증가
피오글리타존을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으나, 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다
부종
피오글리타존 투여로 유발된 부종은 피오글리타존을 중단할 경우 가역적이다. 울혈심부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않다.
간에 대한 영향
현재까지의 피오글리타존에 대한 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존에 의한 간독성에 대한 근거는 없었다. 임상시험의 첫 48주 동안은

[포장단위] 100정/카톤

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)

[제조의뢰자]
Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Deerfield, IL 60015, USA

[제조자]
Takeda GmbH(원료칭량에서 필름코팅)
Lehnitzstrasse 70-98 Oranienburg, Brandenburg, 16515, Germany

AUPA BIOPHARM CO., LTD (포장)
1 Kwang-Fu Rd, Huko/Hsin Chu Hsien, Taiwan

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

[공동판매자]
제일약품(주)
서울특별시 서초구 반포동 사평대로 343/ Tel. 02-549-7451

[기타]
* 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
* 구입시 사용기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
* 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
* 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.
* 본 설명서 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

※ 개정연월일 : 2019년 8월 2일

A-19-14