KGMP 우수의약품지정업체 전문의약품 분류번호:03960

당뇨병용제 피오민메트정 15/850밀리그램

(피오글리타존 염산염, 메트포르민 염산염)

PIOMINMET TAB 15/850mg

■ [원료약품 및 그 분량] 1정 중
· 유효성분 : 피오글리타존염산염(별규) 16.53mg
(피오글리타존으로서 15mg)
메트포르민염산염(BP) 850.0mg
· 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
· 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스
■ 성상 : 흰색 내지 회백색의 장방형 필름코팅정
■ 효능 · 효과
이 약은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

[illegible]

피오글리타존을 투여 받았다. 이들 임상시험에서 6000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았다.
16주간 시행된 위약과 메트포르민의 병용과 피오글리타존 30 mg과 메트포르민 병용요법에 대한 대조 임상 시험에서 환자의 최소 5%에서 보고된 가장 흔한 이상반응은각각 상기도 감염 (위약군 15.6% , 병용요법군15.5%), 설사 (위약군6.3% ,병용요법군4.8%), 복합 부종/ 말초 부종 (위약군2.5%, 병용요법군 6.0%) 그리고 두통 (위약군1.9% , 병용요법군 6.0%)이었다.
피오글리타존 30 mg 와 메트포르민의 병용과 피오글리타존 45 mg과 메트포르민의 병용을 비교하는 24주 임상 시험에서 모든 병용 투여 군에 속한 환자의 최소 5%에서 보고된 이상반응의 발현율과 종류가 표1에 나와 있다. 두 치료 그룹 사이에 시험 중단을 초래한 이상반응의 발생율은 각각 7.8%와 7.7%였다.
표 1. 24주간의 임상 시험 기간 동안 모든 치료 그룹에 속한 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	피오글리타존 30 mg + 메트포르민 N=411 n (%)	피오글리타존 45 mg + 메트포르민 N=416 n (%)
상기도 감염	51 (12.4)	56 (13.5)
설사	24 (5.8)	20 (4.8)
오심	24 (5.8)	15 (3.6)
두통	19 (4.6)	22 (5.3)
요로 감염	24 (5.8)	22 (5.3)
부비동염	18 (4.4)	21 (5.0)
어지러움	22 (5.4)	20 (4.8)
하지 부종	12 (2.9)	47 (11.3)
체중 증가	12 (2.9)	28 (6.7)

대부분의 임상적인 이상반응은 피오글리타존과 메트포르민의 병용 투여 치료 그룹과 피오글리타존 단독 요법 치료 그룹에서 유사하였다. 위약과 피오글리타존 단독 요법 사이의 비교 임상 시험의 최소 5%의 환자에서 보고된 다른 이상 반응에는 각각 근육통 (위약군2.7% , 피오글리타존군 5.4%), 치아 장애 (위약군2.3% , 피오글리타존군 5.3%), 당뇨병 악화 (위약군8.1%, 피오글리타존군 5.1%) 그리고 인두염 (위약군0.8%, 피오글리타존군 5.1%)이 포함된다.
미국에서 시행된 이중 맹검 임상 시험에서 피오글리타존과 메트포르민 병용 투여로 치료 받은 환자의 2% 이상에서 빈혈이 보고되었다.
피오글리타존 단독 요법 임상 시험에서, 부종은 위약 투여 환자에서 1.2%에서 발생한 반면 피오글리타존 투여 환자에서는 4.8% (용량 7.5 mg~45 mg의 범위)에서 보고되었다. 대부분의 이들 이상 반응은 강도가 경증 또는 중등도로 간주되었다.
[대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROactive)]
PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5238명이 표준 요법에 부가적으로

[illegible]

년이었으며, 평균 HbA1c는 8.1%였다. 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 피험자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 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 표2와 같다.

표 2. PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2633명		피오글리타존 2605명	
	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	18(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)
[임상검사치에의 영향]
- 피오글리타존염산염
1) 혈액학 : 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 피오글리타존에 의한 헤모글로빈 및 헤마토크리트 수치 감소는 용량과 관련되어 있는 것으로 보인다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 위약을 투여 받은 환자의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1%~+1%인 것에 비하여, 피오글리타존 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2 % ~ 4 % 만큼 감소하였다. 이런 변화는 일반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하고 그 이후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변화는 피오글리타존 요법과 관련 있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않다.
2) 혈청 트란스아미나제 수치: 미국에서 실시된 모든 임상시험에서, 피오글리타존 투여환자 4780명 중 총 14

[illegible]

5) 부종: 미국에서 실시된 모든 피오글리타존 임상시험에서, 위약-투여 환자들보다 피오글리타존을 투여한 환자들에게서 부종이 더 빈번하게 보고되었고, 용량과 관련이 있는 것으로 나타났다(이상반응항 참조).시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었다. 부종이 있는 환자들의 경우 이 약을 주의하여 사용하여야 한다. 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 울혈성심부전을 일으키거나, 악화시킬수 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(경고 참조).
6) 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.
16-26주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16-24주 병용요법 임상시험, 그리고 PROactive 임상시험에서의 피오글리타존과 위약에 대한 체중 변화는 표1 및 2와 같다.

표 1. 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)

		대조군 (위약)	피오글리타존 15mg	피오글리타존 30mg	피오글리타존 45mg
		중앙값 (25th/75th)	중앙값 (25th/75th)	중앙값 (25th/75th)	중앙값 (25th/75th)
단독요법 (16-26주)		-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 (16-24주)	설포닐우레아	-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
	메트포르민	-1.4 (-3.2/0.3) N=160	N/A	0.9 (-1.3/3.2) N=567	1.8 (-0.9/5.0) N=407
	인슐린	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

표 2: PROactive 임상시험에서 이중 눈가림 치료 기간 동안 피오글리타존을 투여 받은 피험자 vs 위약을 투여 받은 피험자에서의 체중 변화 중앙값

	위약	피오글리타존
	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
최종 방문 시 기저치로부터의 체중 변화 (kg)	-0.5 (-3.3, 2.0) N=2581	+3.6 (0.0, 7.5) N=2560

[illegible]

이 약의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 피오글리타존과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.
피오글리타존 염산염
1) 강력한 CYP2C8 저해제
CYP2C8 저해제(예, 겜피브로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 겜피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있다.
2) CYP2C8 유도제
CYP2C8 유도제(예, 리팜핀)은 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감소시킨다. 따라서 피오글리타존으로 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료법을 변경할 필요가 있을 수 있다.
3) 약물-약물 상호작용

표 1: 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향

피오글리타존 투여 용량(mg)*	병용 투여된 약물: 약물명 및 투여 용량	AUC 변화†		Cmax변화†	
45 mg (N = 12)	와파린				
	매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치 = 35±5%	R-와파린	↓3%	R-와파린	↓2%
		S-와파린	↓1%	S-와파린	↑1%
45 mg (N = 12)	디곡신				
	1일 2회 0.200mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250mg 투여(유지 용량, 7일)	↑ 15%		↑ 17%	
21일 동안 1일 45 mg 투여 (N = 35)	경구용 피임약				
	21일 동안 [에치닐 에스트라디올(EE) 0.035mg + 노르에친드론(NE) 1mg] 투여	EE	↓11%	EE	↓13%
		NE	↑ 3%	NE	↓7%
45 mg (N = 23)	펙소페나딘				
	7일 동안 1일 2회 60mg 투여	↑ 30%		↑ 37%	
45 mg (N = 14)	글리피지드				
	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓ 3%		↓ 8%	
8일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (N = 16)	메트포르민				
	8일째에 1000mg 단회 투여	↓ 3%		↓ 5%	
45 mg (N = 21)	미다졸람				
	15일째에 7.5mg 단회 투여	↓ 26%		↓ 26%	
45 mg (N = 24)	라니티딘				
	7일 동안 1일 2회 150mg 투여	↑ 1%		↓1%	
4일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (N = 24)	니페디핀 서방형				
	4일 동안 1일 1회 30mg 투여	↓ 13%		↓ 17%	
45 mg (N = 25)	아토르바스타틴 칼슘				
	7일 동안 1일 1회 80mg 투여	↓ 14%		↓ 23%	
45 mg (N = 22)	테오필린				
	7일 동안 1일 2회 400mg 투여	↑ 2%		↑ 5%	

*따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여
†% 변화(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우= 0%); ↑ 및 ↓표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

표 2: 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향

병용 투여된 약물 및 투여 용량	피오글리타존: 투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax변화†
겜피브로질 600mg 1일 2회, 2일간 투여 (N=12)	30mg 단회 투여	↑ 3.4배‡	↑ 6%
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=28)	45mg	↑ 34%	↑ 14%
리팜핀 600mg 1일 1회, 5일간 투여 (N=10)	30mg 단회 투여	↓ 54%	↓ 5%
펙소페나딘 60mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=23)	45mg	↑ 1%	0%
라니티딘 150mg 1일 2회, 4일간 투여 (N=23)	45mg	↓ 13%	↓ 16%
니페디핀 서방형 30mg 1일 1회, 7일간 투여 (N=23)	45mg	↑ 5%	↑ 4%
아토르바스타틴 칼슘 80mg 1일 1회, 7일간 투여 (N=24)	45mg	↓ 24%	↓ 31%
테오필린 400mg 1일 2회, 7일간 투여 (N=22)	45mg	↓ 4%	↓ 2%

*따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
† 평균비(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 1배); % 변화(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 0%); ↑ 및 ↓표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존의 반감기는 겜피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었다.
메트포르민 염산염
1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간기능 저하
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.
4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다.

[illegible]

메트포르민 염산염
50g을 초과하는 용량을 섭취한 사례를 포함하는 메트포르민 염산염에 대한 과량 투여가 발생하였다. 전체 사례의 약 10%에서 저혈당이 보고되었으나 메트포르민 염산염과의 인과관계는 확립되지 않았다. 메트포르민 과량 투여 사례의 약 32%에서 유산 산증이 보고되었다. 메트포르민은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.
11. 의약품동등성시험 정보주1)
가. 시험약 피오글리타존/메트포르민정15/850밀리그램(한국콜마㈜)과 대조약 액토스메트정15/850밀리그램(한국다케다제약㈜)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 32명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 피오글리타존 및 메트포르민을 측정하고, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈피오글리타존〉

구분		비교평가항목: AUC0-36hr(ng · hr/mL)	비교평가항목: Cmax (ng/mL)	참고평가항목: Tmax (hr)	참고평가항목: t1/2 (hr)
대조약	액토스메트정15/850밀리그램 (한국다케다제약㈜)	6705±2166	708.1±179.4	2.50 (1.50~4.00)	6.62 ± 1.54
시험약	피오글리타존/메트포르민정15/850밀리그램 (한국콜마㈜)	6354±2522	663.3±230.6	2.50 (1.50~8.00)	6.64 ± 1.82
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25		log 0.8478~1.0026	log 0.8021~1.0146	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 (hr) ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 32)
AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 (hr) : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈메트포르민〉

구분		비교평가항목: AUC0-36hr(μg · hr/mL)	비교평가항목: Cmax (μg/mL)	참고평가항목: Tmax (hr)	참고평가항목: t1/2 (hr)
대조약	액토스메트정15/850밀리그램 (한국다케다제약㈜)	11.18±2.63	1.932±0.456	2.50 (1.00~4.00)	3.70 ± 1.13
시험약	피오글리타존/메트포르민정15/850밀리그램 (한국콜마㈜)	11.65±2.95	2.040±0.469	2.50 (1.00~4.00)	3.66 ± 0.81
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9824~1.0972	log 0.9885~1.1249	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 (hr) ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 32)
AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 (hr) : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주 1. 이 약은 한국콜마(주) 피오글리타존/메트포르민정 15/850밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 한국콜마(주)에 위탁 제조하였음.
12. 기타

[illegible]

간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
복귀돌연변이시험(S. typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
암 · 수 랫드의 수태능은 체표면적을 기준으로 1일 최대 허용량의 약 2배인 600mg/Kg/day의 고용량을 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.
3) 600 mg/kg/day까지의 용량에서 랫드와 토끼에서 메트포르민은 최기형성이 없었다.
이는 랫드와 토끼 각각에 대하여 체표면적에 근거했을 때 인체 1일 권장 용량인 2000mg의 약 2배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자 농도 측정 결과 메트포르민은 부분적으로 태반 벽을 통과하는 것으로 입증되었다.
■ 저장방법 · 사용기간 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월
■ 포장단위 30정
■ 제조자 : 한국콜마(주) / 세종특별자치시 전의면 산단길 245

■ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 한 제품입니다. 구입 시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
■ 개정일자 이후 변경된 내용은 식약처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
■ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

소비자상담실 080-700-0052 / http://www.koreaprime.co.kr

개정일자:2018.05.03(Rev.01)

제조의뢰자 · 판매원
Prime 한국프라임제약
전라북도 완주군 봉동읍 완주산단9로 100