

- 1) 건강한 피험자를 대상으로 실시한 대조군 시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg (관장용량의 120 배)를 투여하여도 내약성이 우수하였다. 인체에 대하여 600 mg이상 투여한 경험은 없다.
- 2) 과량이 투여되었을 경우 일반적인 저지요법을 실시하는 것이 합리적이다. 예를 들면, 위장관에서 흡수되지 않은 물질들을 제거하고 임상 증상을 관찰하며 필요시 임상 조치를 취한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

12. 전문가를 위한 정보^{*)}

1) 임상시험 정보

단독요법

이 약 단독요법의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 이 약 1일 1회 요법은 위약 대비 유의한 당화혈색소(HbA1c)의 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.69% 변화). 이 약은 위약 대비 공복 혈당(fasting plasma glucose, FPG) 감소(-23.3mg/dL) 및 식후 2시간 혈당(2h-post prandial glucose, 2h-PPG)의 감소를 보였으며, HbA1c 7% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았다. 이 약에 의한 HbA1c의 개선은 성별, 연령, 베이스라인 BMI, 대사 증후군 또는 인슐린 저항성 지수(HOMA-IR)에 의해 영향을 받지 않았다.

이 약 단독요법의 유효성과 안전성은 메트포르민 불내성 또는 투여금기 환자를 대상으로 한 18주 지속기간 후 34주 안전성 연장 기간(위약군은 글리메피리드군으로 전환됨), 이중 눈가림, 위약-대조 시험에서도 평가되었다. 18주차에 이 약은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며 (위약 대비 -0.60% 변화) 베이스라인 대비 평균 HbA1c의 변화는 18주차부터 52주차까지 일정하게 유지되었다. 18주차 이 약은 위약에 비해 FPG 의 유의한 감소를 보였으며(위약 대비 -20.5mg/dL), HbA1c 7% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 높았다.

이 약 단독요법을 보글리보스(1일 0.6mg)와 비교한 일본인 대상 26주 이중 눈가림 시험에서 이 약 5mg은 보글리보스 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(보글리보스 대비 -0.32% 변화) FPG의 유의미한 감소를 보였다(보글리보스 대비 -6.9 mg/dL 변화).

병용요법

메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자에 대한 이 약의 추가 병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 이 약은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64% 변화). 또한 이 약은 위약 대비 FPG 감소(-21.1 mg/dL) 및 2h-PPG 감소(67.1 mg/dL)를 나타냈으며, 이 약의 HbA1c 7%미만 달성 환자 비율은 위약 대비 더 높았다.

메트포르민과 병용하여 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 이 약 추가 병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드와 비교한 104주 임상에서 이 약의 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드 대비 +0.20%로 비열등하였다.

메트포르민과 초기 병용

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험에 없거나 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 환자를 대상으로 리나글립틴과 메트포르민의 초기 병용의 유효성은 24주 위약-대조, 이중눈가림, 요인(factorial) 연구에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 500mg 또는 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회 요법은 두 약물의 단독요법에 비해 혈당 관련 파라미터의 유의한 개선을 보였다. 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회 요법의 메트포르민 1000mg 1일 2회 요법 또는 리나글립틴 5mg 1일 1회 요법 대비 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 0.51%(95% CI -0.73, -0.30; p(0.0001) 및 -1.14(95% CI -1.36, -0.92; p(0.0001)였으며, 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 500mg 1일 2회 요법의 메트포르민 500mg 1일 2회 요법 또는 리나글립틴 5mg 1일 1회 요법 대비 보정된 평균 HbA1c 감소는 0.58%(95% CI -0.79, -0.36; p(0.0001) 및 0.77%(95% CI -0.99, -0.55; p(0.0001)였다.

HbA1c 7.0% 미만 달성율은 리나글립틴과 메트포르민 초기 병용군에서 각각의 단독요법 대비 더 높았다. 대체로 베이스라인 대비 HbA1c 감소는 베이스라인 HbA1c가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났다.

설포닐우레아 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용

설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자에 대한 이 약의 추가 병용의 유효성과 안전성은 18주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 18주차 이 약은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(위약 대비 HbA1c -0.47% 변화), HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율은 위약 대비 더 높았다.

인슐린(+/- 메트포르민) 요법에 대한 이 약의 추가병용

다양한 인슐린 배경요법(인슐린 단독, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 피오글리타존, 인슐린과 메트포르민 및 피오글리타존)에 대한 이 약의 추가 병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주 시점에 인슐린 요법에 대한 이 약의 추가병용은 위약 대비 유의한 HbA1c 개선을 보였다(위약 대비 -0.65% 변화). 경구용 혈당강화제 배경요법에 따른 하위군 분석에서도 인슐린 단독군(약 16%) 및 인슐린과 메트포르민군(약 76%)은 각각 위약 대비 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다.

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 이 약의 추가 병용

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자에 대한 이 약 추가 병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 이 약은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 보였다(위약 대비 -0.62% 변화). 또한, 이 약의 HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 -12.7mg/dL 였다.

메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용

메트포르민과 엠파글리플로진(10mg 또는 25mg)의 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴 5mg을 추가 병용한 24주 이중 눈가림, 위약 대비 시험에서 위약 대비 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 -0.32%(메트포르민과 엠파글리플로진 10mg 배경요법) 및 -0.47%(메트포르민과 엠파글리플로진 25mg 배경요법)으로 유의한 차이를 보였다. 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자를 대상으로 목표인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다. 베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자를 대상으로 한 사전에 정의된 하위군 분석(메트포르민과 엠파글리플로진 10 mg 또는 메트포르민과 엠파글리플로진 25mg 배경요법에 대한 각각의 환자 수 n=66 및 n=42)에서 리나글립틴의 추가 병용에 대한 24주차 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c의 감소는 위약 대비 각각 -0.33%(p=0.0875) 및 -0.62%(p=0.0046)이었다.

특수 집단에 대한 임상정보

고령자

70세 이상인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 다양한 배경요법(메트포르민 및/또는 설포닐우레아 및/또는 인슐린)에 대한 이 약 추가병용의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중눈가림, 위약-대비 시험에서 평가되었다. 배경약물의 용량은 첫 12주 동안 안정적으로 유지되었으며, 이후 용량조절이 허용되었다.

다양한 배경요법에 대한 이 약의 추가병용은 24주차에 위약 대비 유의한 HbA1c 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64%(95% CI -0.81, -0.48; p(0.0001)). HbA1c 개선 효과에 대한 하위군 분석에서도 각각의 배경요법별 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다. 또한, 24주차 이 약의 추가병용은 FPG에 대해 위약 대비 유의한 감소를 나타냈다(위약 대비 -20.7mg/dL 변화)

리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARDELINA)

CARDELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병환자 6979명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5mg(3494명) 또는 위약(3485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명(17.4%)과 신장질환 환자 4,348명(62.3%)을 포함하고 있다. 사구체 여과율(eGFR)이 45이상 60ml/min/1.73m2미만인 환자는 약 19%, 30이상 45ml/min/1.73m2미만인 환자는 약 28%, 그리고 30ml/min/1.73m2미만인 환자는 약 15%였다. 기저 상태에서의 평균 HbA1c은 8.0%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다. 신장 복합 평가 변수는 신장질환 사망 또는 지속성 말기신장장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의된다.

중앙값으로써 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응 또는 신장 장애 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제 2형 당뇨병환자군과 비교하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.

표1. CARDELINA 연구의 치료군에 따른 복합변수 및 발생률

	리나글립틴 5mg		위약		위험비 (Hazard Ratio)
	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY*	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY	(95% CI)
환자 수	3494		3485		
일차 심혈관계 복합 평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
심혈관계 질환 사망***	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
비치명적 심근경색***	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15 (0.91, 1.45)
비치명적 뇌졸중***	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88 (0.63, 1.23)
이차 신장 복합 평가변수 (신장 사망, ESRD, eGFR의 40%지속감소)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
모든 원인 사망	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
심부전으로 인한 입원	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

* PY= 환자년수(patient years)

** 비열등성 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험

*** 대상자 한 명에서 한가지 이상의 사례가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 심혈관계 안전성 연구 (CAROLINA)

CAROLINA는 심혈관계 위험이 높거나 확인된 합병증이 있는 초기 2형 당뇨병환자 6033명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자에 대한 표준 치료(83%의 환자에서의 메트포르민 기반 요법을 포함해 리나글립틴 5mg(3023명) 또는 글리메피리드1-4mg(3010명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 연구 대상자의 평균 연령은 64세이며, 2030명(34%)의 환자가 70세 보다 고령이었다. 이 연구대상자에게는 2089명(35%)의 심혈관계 질환 환자와 기저상태에서 eGFR이 60ml/min/1.73m2미만인 1130명(19%)의 신장애 환자가 포함되어 있다. 기저상태에서 평균 HbA1c는 7.15%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다.

중앙값으로써 6.25년의 추적 후, 리나글립틴은 글리메피리드와 비교하여 주요한 심혈관계 이상 반응(표2)의 위험을 증가시키지 않았다. 결과는 환자의 메트포르민 치료여부와 무관하게 일관되게 나타났다.

표2. CAROLINA 연구의 치료군에 따른 주요 심혈관계 사건(MACE) 및 발생률

	리나글립틴 5mg		글리메피리드 (1-4mg)		위험비 (Hazard ratio)
	대상자 수(%)	발생률/ 1000PY*	대상자 수(%)	발생률/ 1000PY*	(95% CI)
환자 수	3023		3010		
일차 심혈관계 복합 평가 변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**

* PY= 환자년수(patient years)

** 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험

총 치료 기간 동안(치료기간의 중앙값 5.9년) 중증증 또는 중증의 저혈당 환자의 비율은 글리메피

리드 투여군의 30.9% 대비 이 약 투여군의 6.5%에 해당하였으며, 중증의 저혈당은 글리메피리드 투여군의 2.2% 대비 이 약 투여군의 0.3%에서 발생하였다.

2) 약약품동등성시험 정보

가. 시험약 리나글립틴정5일리그램(주)동구바이오제약과 대조약 트라젠타정(한국베링거인겔하임(주))를 2X2 교차시험으로 각 1정을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 49명의 혈중 리나글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₁, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트라젠타정(리나글립틴) (한국베링거인겔하임주))	156.3 ± 35.3	4.353 ± 2.359	1.50 (0.25~24.00)	57.60 ± 20.81
시험약	리나글립틴정5일리그램 (주동구바이오제약)	151.0 ± 34.4	4.553 ± 1.864	1.50 (0.50~8.00)	53.42 ± 9.67
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9365 ~ log 0.9928	log 0.9658 ~ log 1.1910	-	-
(AUC ₀₋₁ , C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=49) AUC ₀₋₁ : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

^{*)} 이 약은 (주)동구바이오제약 리나글립틴정과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)동구바이오제약에 위탁 제조하였음.

【포장단위】 30정(10/Alu-Alu x 3), 30정/병

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【제조사】 (주)동구바이오제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

【제조외리지】 진양제약(주) / 강원특별자치도 원주시 지정면 신평로 34

- ※ [최신 제품 정보 확인 방법] 이 첨부문서 작성일자(2024.12.13) 이후 변경된 내용은 진양제약 홈페이지(www.jinyangpharm.com)나 고객센터(02-3470-0350)을 통하여 확인할 수 있습니다.
- ※ 본 제품을 복용하기 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어야 하며, 사용설명서는 본 제품과 함께 보관하십시오.
- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 부작용 피해구제 신청 : 한국약품안전관리원(1644-6223)

