

뉴라젠타정 (리나글립틴)

전문의약품

Newlagenta[Tab.]
분류번호 : 03960

- 원료약품 및 포장 :1정 중
 - 유효성분 : 리나글립틴 1mg (.....) 5.0mg
 - 7차첨가제(크레타인, 전하화분, 하이드로프로필셀룰로오스, 스테아르산,크레슬,오크타다이올분홍색(02F54002))
- 성상
 - 발은 빨강색의 원형 필름코팅정
- 효능·효과
 - 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여된다.
 - 단독요법
 - 병용요법
- 용법·용량
 - 이 약의 권장 용량은 1회 1회 5mg 이다.
 - 식사에 관계없이 투여할 수 있다.
 - 인슐린 혹은 인슐린 분비촉진제(설폰닐우레아 등)와 병용투여되는 경우 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.
- 사용상의 주의사항

- 1. 다음 환자에는투여하지 말 것**
 - 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
 - 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병 케톤산증 환자
- 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
 - 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 인슐린 및 설폰닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약을 설폰닐우레아와 병용되어 되었을 때 저혈당의 유발율은 설폰닐우레아와 병용투여된 약보다나 증가되었다. 중증의 신장에 환자에게 이 약을 인슐린과 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 증가되었다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화하기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.
 - 2) 심부전 : New York Heart Association (NYHA) functional class I-III의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험의 제한적임으로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서는 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
 - 3) 제장정 : 이 약을 복용하는 환자에서서 급성 제장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 제장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에서 급성 제장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 제장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.
 - 4) 유사천포장 : 이 약을 복용하는 환자에서서 유사천포장이 관찰되었다. 만약 유사천포장이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

3. 이상반응

- 1) 단독 요법 및 병용요법
 - 이 약의 안전성의 제2형 당뇨병 환자 중 이 약 5mg이 투여된 환자를 통해 평가되었다. 위약-대조군 시험에서 10,963명의 피험자 중 6,580명의 피험자에 대하여 치료용량인 리나글립틴 5mg이 투여 되었다. 위약-대조군 시험에서 발현 보사한 결과, 위약 투여군과 리나글립틴 5mg 투여군의 전체적인 이상반응 발현률이 유사하였다 (63.4% 대 58.1%). 이상반응에 의해 치료를 중단한 피험자는 리나 글립틴 5mg 투여군(3.4%)에 비해 위약 투여군(4.3%)이 높았다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 저혈당으로 리나글립틴, 메트포르민, 설폰닐우레아와 신제 병용 요법 하에서 22.9%, 위약에서 14.8%였다. 위약대조 임상시험에서 저혈당(10.3%, 471 명)은 중증도에 따라 경증(80%, 384 명), 중등증(16.6%, 78명) 또는 중증(1.9%, 9명)이었다. 임상시험에서의 단독요법, 초기 병용 요법 또는 추가 병용요법으로 리나글립틴 5 mg)이 투여된 이종는가림시험에서 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응을 아래 표에 정리하였다(표 1). 모든 이상반응은 간 발현부위 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않거나 1/1,000 ~ <1/100), 드물게는 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게((1/10,000), 잘 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).
 - 표 1. 리나글립틴을 1일 5mg씩 임상시험에서 단독 또는 추가 병용 요법으로 투여한 피험자에게 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응

계통분류	이상반응	빈도수
감염 (infections & infestations)	비만두름	흔하지 않게
각종 면역계 장애	과민성	흔하지 않게
	혈관부종	드물게
	두드러기	드물게
대사 및 영양 장애	저혈당증(메트포르민 및 설폰닐우레아와 병용투여 시)	매우 흔하게
	고중성지방혈증(설폰닐우레아와 병용투여 시)	알 수 없음
	고지질혈증(피오글리타존과 병용투여 시)	알 수 없음
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	흔하지 않게
각종 위장관 장애	췌장염	흔하지 않게
	변비(인슐린과 병용투여 시)	흔하지 않게
	구강 궤양 ¹⁾	드물게
피부 및 피하 조직 이상	발진 ²⁾	흔하지 않게
	유사천포장 ³⁾	드물게
근골격계 및 결합조직 이상	중증 및 장애를 동반하는 관절염 ⁴⁾	알 수 없음
	혈관근육열 ⁵⁾	알 수 없음
임상검사 (Investigation)	체중증가(피오글리타존과 병용투여 시)	흔하게
	지질분해효소 증가 ⁶⁾	흔하게
	아밀라제 증가 ⁷⁾	흔하지 않게

- ¹⁾ 시판 후 경험에 근거한 약물이상반응
- ²⁾ 임상시험에서 관찰된 정상 상한치의 3배 초과 증가
- ³⁾ 리나글립틴과 활성 대조군인 글리메피리드를 비교한 CAROLINA 연구(임상시험정보항 참조)에 따르면, 아밀라제의 실험실적 분석에서 리나글립틴 환자군의 0.99%에서, 그리고 글리메피리드 환자군 0.54%에서 정상상한치의 3배 초과 증가를 보였다.
- ⁴⁾ 리나글립틴 실험관 및 신장 안전성 연구(CARMElina)(임상시험정보항 참조)

- 저혈당
 - 위약대조 임상시험에서 이 약 5 mg을 투여받은 총 4,302명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 471 명 (10.9%)이었으며, 반면 위약투여군 총 2,364명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 275명 (11.6%)이었다.
- 실험실적 검사
 - 이 약 투여군과 위약 투여군 비교시 실험실적 검사치에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. 1% 이상 빈번하게 일어난 실험실적 검사 결과는 주요 결과가 위약군에서 1.3%, 시험군에서 2.7% 증가되는 것이 관찰되었다.
 - 리나글립틴 실험관 및 신장 안전성 연구(CARMElina)
 - 이 CARMElina 연구는 대혈관질환 또는 신장질환에 근거하여 실험관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 실험관계 및 신장 안전성을 조사하였다(12. 전조 결과를 위한 정보항 참조). 이 연구는 리나글립틴(5mg)을 투여 받은 3,494명의 환자와 위약을 투여 받은 3,485명의 환자를 포함한다. 이 약 투여 시 주요한 실험관계 질환, 심부전으로 인한 원인 및 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받은 환자에서서의 총 이상반응 및 중대한 이상반응 발생은 위약을 투여받은 환자에서서의 이상반응 발생과 유사하였다. 치료군에서 중증의 저혈당 사례는 이 약 투여군의 3.0%, 위약 투여군의 3.1%에서 보고되었다. 기저 상태에서 설폰닐우레아를 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 2.0%, 위약 투여군의 1.7%에 해당하였다. 기저 상태에서 인슐린을 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 4.4%, 위약 투여군의 4.9%에 해당하였다.
- 전체 연구 관찰 기간 동안, 급성 제장염 진단은 이 약 투여군의 0.3%, 위약 투여군의 0.1%에서 보고되었다. 유사천포장은 이 약 투여군의 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다.
- 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 소화기계 : 소화불량
 - 전신 및 투여부위 이상 : 부종, 열알부종, 말초부종
- 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015)를 토대로 실마리정보 분석평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 대사 및 영양계 : 체중감소
 - 정신계 : 식욕감소
- 국내 시판 후 조사결과
 - 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발생률은 인과관계와 상관없이 769%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(493/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3, 119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐색	상복부통
	감염 및 기생충 감염	위장염, 대상포진, 발진염, 금강신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 폐렴	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	각종 신장계 장애	뇌경색, 조음 장애, 알츠하이머성 치매	
	전신장애 및 투여부위 병태	홍창, 발열, 안면부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	단독성 발, 피부병변	피부병변
드물게 (0.1% 미만)	양성, 악성 및 상해 불명인 신생물 (난종 및 용종 포함)	간예 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비세포포엽암, 악성신양삭증, 위암, 직장암, 제장암	
	손상, 종독 및 시술 합병증	반월판손상, 진맥증	
	각종 심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정형협심증, 심장정지	
드물게 (0.1% 미만)	각종 눈 장애	당뇨성망막병증	
	신장 및 요로 장애	금강신장손상, 말기신장질환	
	간단도 장애	금강신단염, 금강신단염, 담관염	
드물게 (0.1% 미만)	귀 및 미로 장애	현기증	
	각종 면역계 장애	신장이상신체	
	감염 및 기생충 감염	폐렴	
드물게 (0.1% 미만)	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물상반응 1.19%(37/3, 119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부부패균, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 진맥색, 지루성 피부염, 악취부패증	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군

	감염 및 기생충 감염	금강신우신염, 기관지염, 발백색증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 췌장기루, 치주염, 폐혈종, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
대사 및 영양 장애		식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 자나트륨결핍증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	각종 신장계 장애	뇌경색, 조음 장애, 알츠하이머성 치매, 알츠하이머성 치매, 돌발	당뇨병성신경병증, 조음 장애, 돌발
전신장애 및 투여부위 병태	피로	기생불면증, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 울혈성조종관, 잦은 기침, 천식, 꽃물, 폐종괴	
근골격 및 결합 조직 장애		관절통, 골다공증, 관절염, 근육격렬병증, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
임상 검사		혈중중성지방증가, 소변 알부민(크레아티닌 배율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아티닌혈색소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	낭성형탈모, 당뇨병성자궁부종, 협각다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
양성, 악성 및 상해 불명인 신생물 (난종 및 용종 포함)		간예 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비세포포엽암, 악성신양삭증, 양성성아지장신생물, 양성피부신생물 위험, 직장암, 제장암	
	각종 정신 장애	불안, 정동장애	불면, 우울증, 불안
손상, 종독 및 시술합병증		타박상, 골다발성, 뇌진탕, 반월판손상, 팔꿈치, 손굴림, 진맥증, 꽃긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정형협심증, 심장정지	
각종 눈 장애		당뇨성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구혈관염, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 요로 장애	금강신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복막염성 요로증, 혈뇨	다뇨
간단도 장애		저혈압, 혼조	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
생식계 및 유방장애		발기기능장애	
	각종 피부조직 장애	갑상선종	
혈액 및 림프계 장애		신장이상신체	
		빈혈	
각종 위장관 장애		오심, 설사, 상복부통, 구토, 위산도역류질환, 위염	오심, 상복부통

4. 일반적주의

- 1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
 - DPPI-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 중상의 발생시기는 1일 후부터 시작되었다. 약물 투여 중지 시에는 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고쳐야 할 적절한 경우 투여를 중단한다.

- 2) 수포성 유사천포장
 - DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포장이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들이 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하고 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포장이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5. 상호작용

- 1) 약물상호작용에 대한 생체외(in-vitro) 평가
 - 이 약은 CYP3A4에 대하여 약하거나 중등도 정도의 저해제이나 다른 CYP 동위효소에 대해서는 저해하거나 유도하지 않는다. 이 약은 P-당단백(glycoprotein)의 기질이고 P-당단백에 의한 디클로신의 수송을 약하게 저해한다. 그러한 결과들과 생체내(in-vivo) 약물상호작용 연구에 따르면 이 약은 다른 P-gp 기질들과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 고려된다.
- 2) 약물상호작용에 대한 생체내(in-vivo) 평가
 - 다음에 기술한 임상시험에 따르면 다른 의약품과 투여하였을 때 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 메트포르민, 글리벤클로미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구 피임제에 대한 약물들에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았으므로 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양성수송체(Oct; organic cationic transporter)의 기질들과 약물상호작용을 일으키는 경향이 낮을 것으로 고려된다.
- 3) 메트포르민: 건강한 피험자들을 대상으로 메트포르민 850 mg을 1일 3회씩 투여하고 리나글립틴 10 mg(고지치용량)을 1일 1회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.
- 4) 설폰닐우레아: 글리벤클로미드(글리부리드) 1.75 mg을 1회 투여하고 리나글립틴 5 mg을 1회 경구투여 하였을 때 리나글립틴 5mg의 약동학적으로 변화가 나타내지 않았다. 그러나, AUC 및 C_{max}에 14%의 소수가 있었다. 글리벤클로미드와 같이 CYP2C9에 의해 소실되는 다른 설폰닐우레아 제제들(예: 글리피지드, 톨부타미드 및 글리메피리드)과 임상적으로 의미 있는 상호작용이 기대되지 않았다.
- 5) 타이롤리딘계: CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존을 1일 용량인 45 mg으로 1회 투여 하고 리나글립틴 10 mg (고지치용량)을 1회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 피오글리타존 또는 피오글리타존의 주요대사체의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향이 나타나지 않았다.
- 6) 리토나비어 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 억제제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 5 mg을 1회 경구투여하고 리토나비어 200 mg을 1회 병용투여 하였을 때 리나글립틴의 AUC 및 C_{max}가 각각 2배 및 3배 증가하였다. 이러한 리나글립틴의 약동학적변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다. 그러므로 다른 P-당단백(CYP3A4 억제제)들과 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 나타나지 않을 것이므로 예방적 조치 요구되지 않는다.
- 7) 리팜핀TM : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜핀이 리나글립틴 5 mg의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 및 리팜핀을 1회 병용투여한 결과, 리나글립틴의 AUC 및 C_{max}가 각각 39.6% 및 43.8% 감소하였고 저용량에 DPP-4 저해제 약 30% 감소하였다. 그러므로, 리나글립틴을 강력한 P-gp 유도제와 병용투여 하였을 경우 임상적으로 유의성이 있는 것으로 기대되나 충분한 유효성을 나타내지는 않을 것으로 보인다.
- 8) 다사틴 : 건강한 자원자들에게 리나글립틴 1 일 용량인 5 mg과 디곡신 0.25 mg을 각각 1회 투여하였을 때 다사틴의 약동학적으로 영향은 없었다.
- 9) 와파린 : 리나글립틴 1 일 용량인 5 mg을 1회 병용하였을 때 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학적으로 변화를 가져오지 않았다.
- 10) 심바스타틴 : 건강한 자원자들을 대상으로 리나글립틴 10mg 및 심바스타틴 40 mg을 함께 6 일간 투여하였을 때 심바스타틴의 혈장 AUC는 34%, 혈장 C_{max}는 10% 증가하였다. 리나글립틴은 CYP3A4-에게 대사를 약하게 억제하므로 CYP3A4에 의해 대사되는 기질을 동시에 투여 하였을 때 이들의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 고려된다.
- 11) 경구피임제 : 리나글립틴 5 mg을 레보노르게스트렐 또는 에티닐레스트라디올과 병용투여 하였을 때 이들의 약동학적인 정류상태에 변화를 가져오지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 동물 실험에서 최고 투여용량인 240 mg/kg(혈장 AUC 비중에 의하면 인체 노출도의 약 94.3배)를 투여하였을 때 생식력에 이상반응은 관찰되지 않았다.
 - 수태한 태드와 도끼에 경구 투여했을 때 리나글립틴은 태반을 거쳐 태자로 전달되었다.
- 2) 수유부 : 동물실험에서 리나글립틴 및 대사제기 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되는 것이. 이 약이 사람 우유중으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약을 수유자에게 투여할 때 주의해야한다.

7. 소아에 대한 투여

- 10-17세 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 임상시험에서 확인되지 않았다. 이 약은 10세 미만의 소아환자에서 연구되지 않았다. 따라서, 소아 및 청소년기의 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
 - 리나글립틴은 최대 52주까지 제2형 당뇨병이 있는 10-17세 소아 및 청소년에게 투여 되었으며, 리나글립틴의 안전성 프로파일은 성인대상자와 비슷하였다.

8. 고령자에 대한 투여

- 이 약의 임상시험에서 참여한 환자 (총 4,040명)중 65세 이상 환자는 1,085명, 75세 이상 환자가 131 명이었다. 고령자에서의 임상적 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다. 고령자에서의 용량용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신기능 이상 환자 및 간기능 이상 환자에게 투여어 용량용량 조절이 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 조치

- 1) 건강한 피험자를 대상으로 실시한 대조군 시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg(관장용량의 120배)를 투여하였도 내약성이 우수하였다. 간장애 대하여 600 mg이상 투여한 경험은 없다.
- 2) 과량 투여되었을 경우 일반적인 지지요법을 실시하는 것이 합리적이다. 예를 들면, 위장관 에서 흡수되지 않은 물질들을 제거하고 임상 증상을 관찰하여 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 당혈당변화(HbA1c)의 개선을 나타냈다(위약대비 -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 약의 HbA1c의 개선은 심혈, 연령, BMI, 대사 증후군 또는 인슐린 저항성 지수 (HOMA-IR)에 의해 영향을 받지 않았다.

이 약 단독요법의 유효성과 안전성은 메트포르민 불내성 또는 여러가지 환자를 대상으로 한 18 주 지속기간 후 34주 안전성 연장 기간(위약군은 글리메피리드군으로 전환됨), 이중 눈가림,

위약-대조 시험에서도 평가되었다. 18주자에 이 약은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(위약 대비 -0.60% 변화) 베이스라인 대비 평균 HbA1c의 변화는 18주차부터 52 주까지 일정한 유사하였다. 18주차 이 약은 위약에 비해 FPG의 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(에글리보스 대비 -6.9 mg/dL 변화).

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(-211 mg/dL) 및 2h-PPG 감소(-671 mg/dL)를 나타냈으며, 이 약의 HbA1c 7%미만 달성 환자 비율은 위약 대비 더 높았다.

메트포르민 단독요법으로 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 경험이 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 -114(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 70% 미만 달성율은 리나글립틴과 메트포르민 초기 병용군에서 각각의 단독요법 대비 더 높았다. 대체로 베이스라인 대비 HbA1c 감소는 베이스라인 HbA1c가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났다.

설폰닐우레아 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용
설폰닐우레아 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 70% 미만을 달성한 환자의 비율은 위약 대비 더 높았다.

인슐린 (+/- 메트포르민) 요법에 대한 이 약의 추가 병용
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 시험에 인슐린 요법에 대한 이 약의 추가병용은 위약 대비 유의한 HbA1c 개선을 보였다(위약 대비 -0.65% 변화). 경구용 혈당강하제 배경요법에 대한 하위군 분석에서도 인슐린 단독군(약 16%) 및 인슐린과 메트포르민군(약 76%)은 각각 위약 대비 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다.

메트포르민과 설폰닐우레아 병용요법에 대한 이 약의 추가 병용
메트포르민과 설폰닐우레아 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 70% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 -12.7mg/dL였다. 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 보였으며, 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자를 대상으로 목표인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약에 비해 통계적으로도 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 당뇨병 환자를 대상으로 한 다양한 배경요법(메트포르민 및/또는 설폰닐우레아 및/또는 인슐린)에 대한 이 약 추가병용의 유효성 및 안전성은