KGMP 전문의약품

트라케이듀오정 2.5/1000밀리그램, 2.5/850밀리그램, 2.5/500밀리그램

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정 중

● 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램

- 유효성분 : 리나글립틴(별규) 2.5mg,
  메트포르민염산염(BP) 1,000mg
- 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이 분홍색(03B540007), 옥수수전분, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨

● 트라케이듀오정2.5/850밀리그램

- 유효성분 : 리나글립틴(별규) 2.5mg,
  메트포르민염산염(BP) 850mg
- 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이 주황색(03B53576), 옥수수전분, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소 크로스카르멜로오스나트륨

● 트라케이듀오정2.5/500밀리그램

- 유효성분 : 리나글립틴(별규) 2.5mg,
  메트포르민염산염(BP) 500mg
- 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이 노란색(03B22082), 옥수수전분, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨

[성상]

트라케이듀오정2.5/1000밀리그램 : 밝은 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
트라케이듀오정2.5/850밀리그램 : 밝은 주황색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
트라케이듀오정2.5/500밀리그램 : 밝은 노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

[용법·용량]

이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5 mg과 메트포르민 1000 mg 1일 2회를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.

이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.

1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우:

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 이 약의 초기용량으로 이 약 2.5/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000 mg 으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.

2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우*:

이 약의 초기용량으로 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (1일 총량 5 mg) 및 메트포르민 기존 투여용량을 투여한다(예, 메트포르민 1000 mg을 1일 2회 복용하는 환자의 경우 리나글립틴 2.5 mg/메트포르민 1000 mg을 식사와 함께 1일 2회 복용한다).

3. 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우:

리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 리나글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작한다.

4. 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:**

이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (1일 총량 5 mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있다 (사용상 주의사항, 3. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 항 참조).

5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (1일 총량 5 mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다 (사용상 주의사항, 3. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 항 참조).

이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.

신장애 환자

이 약은 중등도 신장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] 45≤~<60 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 45≤~<60 mL/min/1.73 ㎡) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.

메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 메트포르민 최대 권장용량은 500 mg 1일 2회이다. 신기능을 3-6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다.

만약 CrCl < 45 ml/min 또는 eGFR < 45 ml/min/1.73㎡으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다.

간장애 환자

이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다. (사용상 주의사항, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조). (*, ** 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램 및 2.5/850밀리그램에 해당함.)

[사용상의 주의사항]

1. 경고

메트포르민염산염
유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 리나글립틴 및/또는 메트포르민염산염 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병, 유산산증 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 당뇨병성 전혼수 환자
4) 중증도(stage3b) 및 중증 신장애 또는 신부전 환자(크레아티닌 청소율(CrCl) < 45 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) < 45 ml/min/1.73㎡)
5) 탈수, 중증감염, 중증 외상성 전신장애, 쇼크, 급성 심근경색, 패혈증, 방사선 요오드화 조영제의 정맥내 투여 등 신기능을 변화시킬 수 있는 급성 상태
6) 비대상성 심장부전 또는 폐경색, 중증의 폐기능장애 등 호흡기 부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등의 조직 저산소혈증을 일으킬 수 있는 질환 (특히, 급성질환 또는 만성질환의 악화)
7) 간기능 장애 환자(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 설사, 구토 등의 위장장애 환자
8) 급성 알코올 중독
9) 알코올 중독증
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
11) 급성 및 불안정형 심부전 환자
12) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
13) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 저혈당: 리나글립틴 단독으로는 저혈당에 있어 위약과 동등한 정도의 발생을 보였다. 저혈당을 야기하지 않는 것으로 판단되는 다른 제제(메트포르민, 티아졸리디네디온)와의 병용요법으로 사용된 리나글립틴의 임상시험에서 리나글립틴의 저혈당 발생률은 위약 투여군과 유사한 것으로 보고되었다.
설포닐우레아 및 인슐린은 저혈당을 야기하는 것으로 알려져 있으므로 이 약물을 설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 경우 주의가 필요하며, 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감소를 고려할 수 있다.
일반적인 환경 하에서 메트포르민 단독투여는 저혈당을 야기하지는 않으나 열량섭취가 부족할 경우, 열량이 보충되지 않는 지나친 운동을 하거나 설포닐우레아나 인슐린 등과 같이 기타 혈당저하를 일으키는 약물이나 에탄올과 함께 사용하는 동안 저혈당이 발생할 수 있다.
2) 유산산증: 유산산증은 매우 드물지만 메트포르민염산염의 축적에 의해 발생할 수 있고, 즉각적인 처치가 없는 경우 사망률이 높은 심각한 대사 합병증이다. 메트포르민 복용환자에서 보고된 유산산증은 급성 신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다 신기능이 손상될 수 있는 상황(예를 들어, 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작 하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황)에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 메트포르민을 즉시 그리고 일시적으로 중단해야 한다.
유산산증을 피하기 위해 혈당조절불량, 케톤증, 장시간 공복, 과도한 알코올 섭취, 간기능 부전 및 저산소증과 관련된 여타 상황(비대상성 심장부전, 급성심근경색) 등의 기타 관련된 위험인자를 고려하여야 한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).
유산산증의 위험은 근경련, 복통 등의 소화장애 및 중증 근무력증 등의 비특이적 증상이 발생하는 경우에 고려되어야 한다. 환자, 특히 이전에 메트포르민에 내약성이 우수한 환자들은 이러한 증상이 나타나는 경우 즉시 의사에게 알리도록 안내되어야 한다. 상황이 명확해질 때까지 적어도 일시적으로 메트포르민 복용을 중단한다. 메트포르민의 복용 재개는 신기능 및 환자 개인별 유익/위해 비를 고려하여 논의되어야 한다.
진단: 유산산증은 산성 호흡곤란, 무력증, 복통 및 혼수로 이어지는 저체온증 등으로 특징지어 진다. 실험실적 진단소견은 혈액 pH 저하(<7.35), 5 mmol/L를 넘는 혈중 젖산함량, 음이온차 및 젖산/피루르산 비율 증가 등이다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5 μg/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 유산산증이 발생하면 즉시 입원해야 한다 (11. 과량 투여시의 처치 참조).
의사는 유산산증의 위험과 증상을 환자에게 알려야 한다.
3) 신기능: 메트포르민염산염은 주로 신장에 의해 배설되므로 치료를 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정해야 한다.
- 정상 신 기능 환자: 적어도 매년 측정
- 혈중 크레아티닌 농도가 정상 범위의 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~4회 측정
CrCl < 45 ml/min (eGFR < 45 ml/min/1.73㎡)인 경우 이 약을 투여해서는 안된다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
고령자에서 신기능 저하는 빈번하면서 증상이 없다. 예를 들어, 탈수 또는 고혈압치료제 또는 이뇨제 등의 치료를 시작하는 경우, 비스테로이드성 소염진통제 치료를 시작하는 경우 등 신기능이 손상될 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다.
이러한 경우, 메트포르민 치료를 시작하기 전에 신기능을 평가하는 것 또한 권장된다.
4) 심장 기능
심부전 환자는 저산소증 및 신장애의 위험이 높다. 안정화된 만성 심부전 환자에서 심장기능 및 신장기능을 주기적으로 모니터링하면서 이 약을 사용할 수 있다.
5) 방사선 요오드화 조영제 투여: 방사선 검사에서 요오드화 조영제의 정맥주입은 조영제 유발성 신부전으로 이어질 수 있으며, 이는 메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다. 메트포르민 투약은 영상 검사 전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안되며 신기능을 재평가하고 신기능이 안정된 것으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.
6) 수술
메트포르민염산염은 일반, 척추 또는 경막외 마취를 통한 대기수술 48시간 전에 중단되어야 한다. 메트포르민염산염의 투여는 수술 후 또는 경구 영양공급 재개 이후 48시간 경과 후 정상 신 기능이 회복되었다고 평가된 경우에만 재개할 수 있다.
7) 울혈성 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
8) 췌장염: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 급성 췌장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 췌장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 췌장염의 특징적인 증상(지속적이고 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.
9) 유사천포창: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 유사천포창이 관찰되었다. 만약 유사천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

4. 이상반응

제2형 당뇨 환자 6800명 이상에서 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (또는 5 mg 1일 1회)와 메트포르민의 병용 시의 안전성을 평가하였다. 위약 대조 임상시험에서, 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 (또는 5 mg 1일 1회)를 메트포르민과 함께 1800명 이상의 환자에 12/24주간 투여하였다. 이 위약 대조 임상시험의 통합분석결과 전반적인 이상반응 발생률은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 2.5 mg 및 메트포르민 병용투여군에서 비슷하게 나타났다(54.3%, 49.0%). 이상반응으로 인한 치료중단은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 및 메트포르민 병용투여군에서 유사하게 나타났다(3.8%, 2.9%). 저혈당 등의 이상반응에 대한 기저치료약물의 영향 때문에, 리나글립틴과 메트포르민 및 메트포르민, 설포닐우레아 및 리나글립틴의 각 치료처방을 기준으로 이상반응을 분석하고 표시하였다. 이 위약 대조 임상시험에는 메트포르민에 리나글립틴을 추가사용한 임상 7개와 메트포르민+설포닐우레아에 리나글립틴을 추가 사용한 임상 1개가 포함되어 있다. 아래의 이상반응은 리나글립틴/메트포르민 병용투여 또는 단독투여(리나글립틴 또는 메트포르민)요법의 임상시험 또는 시판 후 경험에서 나타난 것으로 아래 표와 같이 나타난다. 개별 성분 중 어떤 것에 대해서든 이전에 보고된 이상반응은 비록 이 약의 임상시험에서 관찰되지 않았더라도 이 약의 잠재적인 이상반응이 될 수 있다. 모든 이상반응은 각 발현부위 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

계통분류	리나글립틴 및 메트포르민 이상반응	빈도수
감염 및 기생충 감염	비인두염[1,3]	흔하지 않게
각종 면역계 이상	과민성[1,3]	흔하지 않게
	혈관부종[4]	드물게
	두드러기[2,4]	드물게
대사 및 영양 이상	유산산증[2]	매우 드물게
	비타민B12 감소 및 결핍[*,2]	흔하게
	저혈당증(리나글립틴/메트포르민이 설포닐우레아와 병용투여 시)	매우 흔하게
각종 신경계 장애	미각 장애[2]	흔하게
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침[1,3]	흔하지 않게
각종 위장관 장애**	식욕감소[3,5]	흔하지 않게
	설사[3,5]	흔하게
	변비(리나글립틴/메트포르민이 인슐린과 병용투여 시)	흔하지 않게
	오심[3,5]	흔하지 않게
	췌장염[1,3]	알 수 없음
	구토[3,5]	흔하지 않게
	복통[2]	매우 흔하게
	입 궤양 형성[4]	드물게
간담도 장애	간 기능 시험 이상[2]	매우 드물게
	간염[2]	매우 드물게
피부 및 피하 조직 장애	혈관부종[4]	드물게
	소양증[3,5]	흔하지 않게
	홍반[2]	매우 드물게
	발진[4]	흔하지 않게
	유사천포창[4,§]	드물게
근골격계 및 결합조직 이상	중증 및 장애를 동반하는 관절통[4]	알 수 없음
	횡문근융해[4]	알 수 없음
임상검사(Investigation)	리파아제 증가[3,†]	흔하게
	아밀라아제 증가[ψ]	흔하지 않게

[1] 리나글립틴 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응
[2] 메트포르민 단독투여에서 보고된 이상반응; 메트포르민 관련 추가 정보는 해당 제제의 허가사항을 참조한다
[3] 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여에서의 이상반응 (위약 대조시험의 통합분석결과)
[4] 리나글립틴의 시판 후 경험에 근거한 이상반응
[5] 리나글립틴과 메트포르민의 고정용량복합제 투여 환자와 메트포르민 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응
[*] 메트포르민 장기투여는 비타민 B12 흡수 저하와 연관이 있었으며 이는 매우 드물게 거대적아구성 빈혈과같이 임상적으로 심각한 비타민 B12 결핍을 가져올 수 있다.
[**] 메트포르민염산염의 치료초기에 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 복통, 오심, 구토, 설사, 식욕감소 등의 위장관계 장애이며 이는 대부분의 경우 자연적으로 회복되었다. 이러한 이상반응을 예방하기 위해, 메트포르민염산염을 단독으로 투여할 경우 식사도중 또는 식사 후에 2일 용량을 복용하도록 권장된다.
[§] 리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)를 참조
[†] 정상 상한치의 3배 초과 증가
[ψ] 리나글립틴과 활성 대조약인 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.

위약 대조 임상시험에서 리나글립틴과 메트포르민 투여시 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사(1.6%)였으며 이는 메트포르민과 위약 투여시(2.4%)와 유사한 발생률이다.

리나글립틴과 메트포르민을 설포닐우레아와 함께 투여하였을 때의 이상반응:
리나글립틴과 메트포르민을 설포닐우레아와 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응(리나글립틴+메트포르민+설포닐우레아 투여군 23.9% vs. 위약 투여군 16.0%)이었으며 이러한 상황에서 추가적으로 나타나는 이상반응으로 확인되었다. 저혈당 사례 중 어떤 경우도 중증으로 분류되지 않았다.

리나글립틴과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때의 이상반응:
리나글립틴과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응이었는데, 위약과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때와 유사한 빈도로 발생하였으며 (리나글립틴+메트포르민+인슐린 투여군 29.5% vs. 위약+메트포르민+인슐린 투여군 30.9%), 중대한 사례는 낮은 빈도로 발생하였다 (1.5% vs. 0.9%).

리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)
이 CARMELINA 연구는 대혈관질환 또는 신장질환에 대한 기저질환에 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 심혈관계 및 신장 안전성을 조사하였다(15. 전문가를 위한 정보항 참조). 이 연구는 리나글립틴(5mg)을 투여 받은 3494명의 환자와 위약을 투여 받은 3485명의 환자를 포함한다. 리나글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환, 심부전으로 인한 입원 및 신장결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받은 환자에게서의 총 이상반응 및 중대한 이상반응 발생은 위약을 투여받은 환자에게서의 이상반응 발생과 유사하였다.
치료군에서 중증의 저혈당사례는 이 약 투여군의 3.0%, 위약 투여군의 3.1%에서 보고되었다. 기저 상태에서 설포닐우레아를 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 췌장염 진단은 이 약 투여군의 0.3%, 위약 투여군의 0.1%에서 보고되었다.
유사천포장은 이 약 투여군의 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다.

※ 국내 시판 후 조사결과 (리나글립틴(단일제))
국내에서 리나글립틴(단일제) 제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10% (3/3,119명, 6건)
드물게 (0.1%미만)	위장관계 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 침습	위장염, 대상포진, 방광염, 급성신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	신경계 장애	뇌경색, 말더듬증, 알츠하이머형 치매	
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열, 얼굴부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	당뇨병성족부병증, 피부병변	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술상 합병증	반월판손상, 진폐증	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	시각 장애	당뇨병성망막병증	
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	면역계 장애	신장이식실패	
때때로 (0.1~5%미만)	감염 및 침습	폐렴	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	

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

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19%(37/3,119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 침습	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	신경계 장애	뇌경색, 당뇨병성신경병증, 두통, 말더듬증, 감각이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머형 치매, 졸림	당뇨병성신경병증, 말더듬증, 졸림
	전신장애 및 투여부위 상태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격계 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	조사	혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아틴인산활성효소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장신생물, 양성피부신생물, 위암, 직장암, 췌장암	
	정신 장애	불안, 정동장애	불면증, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	시각 장애	당뇨병성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨
	혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	내분비 장애	갑상선종	
	면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
때때로 (0.1~5%미만)	위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 침습	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격계 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	조사	ALT 증가, AST 증가	
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	정신 장애	불면증, 우울증	
	혈관장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방장애	양성전립선비대증	

※ 국내 시판 후 조사결과 (리나글립틴/메트포르민염산염(복합제))
국내에서 재심사를 위하여 약 5년 동안 709명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.99%(85/709명, 총 98건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.12%(15/709명, 16건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.14%(1/709명, 2건)
때때로 (0.1~5%미만)	심장 장애	협심증, 급성심근경색증, 불안정 협심증	
	위장관계 장애	설사, 췌장염, 구내염	구내염
	감염 및 침습	종격동염, 폐렴, 비염	
	안질환	유리체 출혈	
	전신 장애 및 투여 부위 상태	발열	
	상해, 중독 및 처치 합병증	인대 염좌	
	근골격계 및 결합 조직 장애	옆구리 통증	
	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	골수이형성 증후군	골수이형성 증후군
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	성대 폴립	

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

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19%(37/3,119명, 48건)
때때로 (0.1~5%미만)	감염 및 침습	바이러스성상기도감염, 치주염, 폐렴, 연조직염, 모낭염, 치은염, 인플루엔자, 종격동염, 인두염, 비염, 상기도 감염	치은염
	위장관계 장애	소화불량, 상복부통, 항문 출혈, 입술염, 충치, 장염, 위염, 구내염	소화불량, 상복부통, 구내염
	임상검사	당화혈색소증가, 혈당 증가, 혈중 크레아티닌 증가	혈중 크레아티닌 증가
	전신 장애 및 투여 부위 상태	발열, 흉통, 얼굴 부종, 고체온증	얼굴부종
	근골격계 및 결합 조직 장애	등 통증, 옆구리 통증, 골관절염, 사지통증, 회전근개 증후군	
	신경계 장애	어지러움, 당뇨병성 신경병증, 두통, 경막하 수종	
	심장 장애	협심증, 급성 심근경색증, 불안정 협심증	
	상해, 중독 및 처치 합병증	각막 찰과상, 낙상, 인대 염좌, 상지 골절	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	발성 장애, 호흡 곤란, 비출혈, 성대 폴립	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	대사 및 영양 장애	이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증	
	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	골수이형성 증후군, 유두종	골수이형성 증후군
	내분비 장애	갑상선 종괴	
	안질환	유리체 출혈	
	정신 장애	착란 상태	
	신장 및 요로 장애	야간뇨	
	피부 및 피하 조직 장애	피부염	
	혈관 장애	고혈압	

5. 일반적 주의

1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
2) 수포성 유사천포창
DPP-4저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.
3) 비타민 B12
메트포르민은 비타민 B12 수치를 감소시킬 수 있다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다. 비타민 B12 결핍이 의심되는 경우(빈혈 또는 신경 병증과 같은), 혈청 비타민 B12 수치를 모니터링 해야 한다. 비타민 B12 결핍 위험 인자가 있는 환자에게는 정기적인 비타민 B12 모니터링이 필요할 수 있다. 메트포르민 요법은 메트포르민에 내약성이 있고 금기가 아닌 한 지속되어야 하며, 현행 임상 지침에 따라 비타민 B12 결핍에 대한 적절한 교정 치료가 제공되어야 한다.

6. 상호작용

1) 일반
건강한 자원자에서 리나글립틴 10 mg 1일 1회와 메트포르민 850 mg 1일 2회 병용투여한 결과 리나글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다. 이 약물에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 리나글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.
2) 리나글립틴
약물상호작용의 실험실적 평가
리나글립틴은 약하게 상경적이고 기전에 의한 약 내지 중등도 정도의 CYP 이소자임 CYP3A4 저해제이나 다른 CYP 이소자임을 저해하지는 않으며 CYP 이소자임 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-글리코프로테인 기질로서, P-글리코프로테인에 의한 디곡신 운반을 약하게 저해한다. 이러한 결과에 의해, 그리고 동물에서의 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-글리코프로테인 기질과의 상호작용을 야기하지는 않는 것으로 판단된다.
약물상호작용의 생체 내 평가
아래 기술된 임상자료는 함께 투여한 약물에 의한 임상적으로 유의한 상호작용 위험이 낮다는 것을 나타낸다. 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용을 관찰되지 않았다.
리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구용 피임제에 대해 임상적으로 관련이 있는 영향을 나타내지는 않았으며 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-글리코프로테인 및 유기 양이온 수송체 (OCT) 기질과의 약물상호작용을 야기하는 경향이 낮은 것으로 입증되었다.
메트포르민: 건강한 자원자에서 메트포르민 850 mg 1일 3회 및 치료용량을 초과하는 리나글립틴 10 mg 1일 1회 병용투여 결과 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학을 임상적으로 유의하게 변화시키지 않았다. 따라서, 리나글립틴은 유기양이온(OCT) 매개 수송체 저해제가 아니다.
설포닐우레아: 리나글립틴 5 mg의 정상상태 약물동태는 글리벤클라미드(글리뷰라이드) 1.75 mg 1회 투여, 리나글립틴 5 mg 다회 경구투여에 의해 변화되지 않았다. 그러나, 글리벤클라미드의 AUC 및 C_{max} 모두 14% 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었다. 글리벤클라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되기 때문에, 이러한 자료 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해 준다. 글리벤클라미드처럼 CYP2C9에 의해 주로 소실되는 다른 설포닐우레아와 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.
티아졸리디네디온: CYP2C8 및 CYP3A4 기질인 리나글립틴 1일 10 mg과 피오글리타존 1일 45 mg의 병용투여 결과, 리나글립틴, 피오글리타존 또는 피오글리타존의 활성대사체의 약동학에 임상적 관련이 있는 영향을 나타내지 않았으며, 이는 생체에서 리나글립틴이 CYP2C8 매개 대사 저해제가 아님을 나타내며, 리나글립틴에 의한 CYP3A4의 생체내 저해는 무시할 정도로 낮다는 결론을 뒷받침한다.
리토나비어: 유력한 P-글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 1회 용량인 5 mg과 리토나비어 경구 다회용량인 200 mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 C_{max}가 각각 2배 및 3배까지 증가했다. 리나글립틴 단독 또는 리토나비어와의 병용 시 정상상태 혈장농도 시뮬레이션으로 노출의 증가는 축적의 증가와 관련이 없다는 것이 확인되었다. 이러한 리나글립틴 약동학 변화는 임상적 관련이 없는 것으로 판단된다. 따라서 기타 P-글리코프로테인/CYP3A4 저해제와의 임상적 관련이 있는 상호작용은 예상되지 않으며 용량 조절 또한 필요하지 않다.
리팜피신: P-글리코프로테인과 CYP3A4의 유력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5 mg의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴과 리팜피신의 반복 병용투여로 정상상태 리나글립틴의 AUC와 C_{max}를 각각 39.6% 및 43.8% 저하시키고 트로프 상태에서 DPP-4 저해를 30% 감소시켰다. 따라서 강한 P-gp 유도제와 리나글립틴의 병용은 완전한 약효를 얻을 수 없을 지라도, 임상적으로 유효하다고 판단된다.
디곡신: 건강한 자원자에서 리나글립틴 5 mg과 디곡신 0.25 mg 병용투여는 디곡신의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 리나글립틴을 생체 내에서 P-글리코프로테인 매개 운송에 대한 저해제가 아니다.
와파린: 리나글립틴 1일 5 mg 투여는 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학을 변화시키지 않았으며 이는 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 것을 보여준다.
심바스타틴: 건강한 자원자에서 리나글립틴 1일 10 mg 투여는 민감한 CYP3A4 기질인 심바스타틴의 정상상태 약동학에 대해 미미한 영향을 나타냈다. 리나글립틴 10 mg과 심바스타틴 40 mg을 6일간 투여하였더니 심바스타틴의 혈중 AUC는 34%, 혈중 C_{max}는 10% 증가하였다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약한 저해제로 판단되며 함께 투여하는 CYP3A4에 의한 대사약물의 용량 조절이 필요하지 않다.
경구용 피임제: 리나글립틴 5 mg의 병용은 레보노르게스트렐 또는 에티닐에스트라디올 정상상태 약동학을 변화시키지 않았다.
리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%이다. 고지방식이와 함께 투여하였을 때 그 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관 없이 투여할 수 있다.
3) 메트포르민
(1) 이 약물의 활성성분 중 하나인 메트포르민으로 인해 급성 알코올 중독인 경우(특히 공복, 영양실조 또는 간장애 시에) 유산산증의 위험이 증가되었다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 복용을 피해야 한다.
(2) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비를 통해 배출되는 양이온성 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.
또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
(3) 방사선 검사에서 요오드화 조영제의 정맥내 투여는 신부전을 야기해서 결국 메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 초래할 수 있다.
eGFR > 60 ml/min/1.73㎡인 환자에서 이 약물은 검사 전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하고 더 이상 감소되지 않는 것으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.
중증도 신장애(eGFR 45-60 ml/min/1.73㎡)인 환자에서 이 약물은 검사 48시간 이전에 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간 까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하고 더 이상 감소되지 않는 것으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.
(4) 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
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 티아지드과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노티아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T_{max}와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임신: 이 약물 또는 각 주성분으로 임산부에서 실시한 잘 통제된 적절한 연구는 없다. 임신한 랫드에서 이 약물로 실시한 비임상 생식독성시험에서는 리나글립틴과 메트포르민 혼합투여에 의한 최기형성은 나타나지 않았다.
임산부에서 리나글립틴을 사용한 자료는 제한적이다. 비임상 연구에서는 생식독성과 관련된 직간접적인 독성효과는 나타나지 않았다.
임산부에서 메트포르민을 사용한 자료는 제한적이다. 메트포르민은 사람에 대한 투여량의 4배 정도인 200 mg/kg/일의 용량으로 랫드에 투여한 경우 최기형성을 나타내지 않았다. 보다 고용량인 500 mg/kg/일과 1000 mg/kg/일(사람에의 투여량의 11배 및 23배 정도에 해당)을 랫드에 투여하였을 때 메트포르민의 최기형성이 관찰되었다.
예방조치로 이 약물은 임신 중에는 사용을 피하는 것이 좋다.
환자가 임신 계획이 있거나 임신 중인 경우, 이 약물 투여를 금하고 이상혈당수치와 관련된 태아기형의 위험을 낮추기 위해 인슐린을 투여하여 가급적 정상수치와 가까운 정도까지 혈당을 유지하여야 한다.
수태한 랫드와 토끼에 경구 투여했을 때 리나글립틴은 태반을 거쳐 태자로 전달되었다.
2) 수유
수유동물에서 메트포르민과 리나글립틴을 혼합 투여한 연구는 수행되지 않았다. 동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다. 메트포르민은 사람의 유즙으로 분비되며 리나글립틴이 사람 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 따라서 이 약물은 수유 중에는 사용하지 않도록 한다.
3) 생식
이 약물로 사람의 생식능에 대한 영향을 조사하는 연구는 수행되지 않았으나 사람에서의 투여량의 900배를 넘는 240 mg/kg/day의 최고 투여용량까지 실시한 비임상연구에서 생식능에 대한 리나글립틴의 독성반응은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 운전 및 기계조작에의 영향

운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

1) 증상
건강한 피험자에서 실시한 임상시험에서, 리나글립틴 600mg(권장용량의 120배에 해당)까지의 1회 투여용량은 잘 내약되었다. 사람에서 600mg을 초과해서 사용한 경험은 없다.
메트포르민염산염을 85g까지 사용했을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민염산염의 과량사용 또는 수반되는 위험은 유산산증을 야기할 수 있다. 유산산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야만 한다.
2) 처치
과량이 투여 시, 위장관계로부터 흡수되지 않은 약물을 제거하거나 임상적으로 모니터링하고 필요한 임상처리를 실시하는 등 일반적인 보조치료를 수행하는 것이 좋다. 젖산염과 메트포르민을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다.

12. 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.
3) 습기를 피하여 보관할 것.

13. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램[주식회사제뉴원사이언스]와 대조약 트라젠타듀오정 2.5/1000밀리그램[한국베링거인겔하임㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 38명의 혈중 리나글립틴 및 39명의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<리나글립틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	트라젠타듀오정 2.5/1000밀리그램 [한국베링거인겔하임㈜]	123.9± 30.4	3.630± 0.976	3.00 (1.00~5.00)	52.09± 11.63
시험약	트라케이듀오정 2.5/1000밀리그램 [주식회사제뉴원사이언스]	122.0± 28.6	3.519± 0.928	3.50 (2.00~6.00)	50.54± 11.54
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9273~ 1.0523	log0.9177~ 1.0286	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=38)
AUC_t : 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

<메트포르민>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	트라젠타듀오정 2.5/1000밀리그램 [한국베링거인겔하임㈜]	16.85± 5.89	3.087± 1.230	2.00 (1.00~4.00)	4.04± 1.27
시험약	트라케이듀오정 2.5/1000밀리그램 [주식회사제뉴원사이언스]	16.31± 5.49	2.858± 0.937	2.00 (0.50~4.00)	3.86± 0.54
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8997~ 1.0488	log0.8663~ 1.0290	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=38)
AUC_t : 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

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 트라케이듀오정2.5/850밀리그램(주식회사제뉴원사이언스) 및 트라케이듀오정2.5/500밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)은 대조약 트라케이듀오정2.5/1000밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

14. 기타

메트포르민

1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀돌연변이시험(S. typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다. 암·수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

메트포르민 단독요법에 대한 리나글립틴의 추가병용
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴의 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 당화혈색소(HbA1c)의 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64% 변화). 또한 리나글립틴은 위약 대비 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG) 감소(-21.1 mg/dL) 및 식후 2시간 혈당(2-hour post-prandial glucose, 2h-PPG) 감소(-67.1 mg/dL)를 나타냈으며, HbA1c 7% 미만 달성 환자 비율은 위약 대비 더 높았다.
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴 추가 병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드와 비교한 104주 임상에서 이 약의 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드 대비 +0.20%(95% CI 0.09, 0.299)로 비열등하였다(비열등성 마진 0.35%)
메트포르민 단독요법으로 불충분한 혈당 조절을 나타낸 환자에 대한 리나글립틴 5 mg 1일 1회 대비 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 투여의 유효성 및 안전성은 12주 지속 기간 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 또는 리나글립틴 5 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 통계적을 유의한 HbA1c 감소를 나타냈으며(각각 위약 대비 –0.74%, -0.80% 변화) 메트포르민에 대한 추가 병용 시 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 용법의 HbA1c 개선효과는 리나글립틴 5 mg 1일 1회 용법과 유사하였다.

메트포르민과 리나글립틴의 초기병용
이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없거나 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴과 메트포르민의 초기병용의 유효성과 안전성은 24주 위약-대조, 이중눈가림, 요인(factorial)연구에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5 mg과 메트포르민 500 mg 또는 리나글립틴 2.5 mg과 1000 mg 1일 2회 요법은 두 약물의 단독요법에 비해 혈당 관련 파라미터의 유의한 개선을 보였다(표1). 대체로 베이스라인 대비 HbA1c가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났다.

표1. 식이요법과 운동으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨 환자에게 리나글립틴과 메트포르민 초기병용과 각각의 단독요법을 비교한 24주 임상시험 결과

	위약	리나글립틴 *5mg 1일 1회	메트포르민 500 mg 1일 2회	리나글립틴 *2.5 mg + 메트포르민 500 mg 1일 2회	메트포르민 1000 mg 1일 2회	리나글립틴 * 2.5 mg + 메트포르민 1000mg 1일 2회
HbA1c(%)	N=65	N=135	N=141	N=137	N=138	N=140
베이스라인 평균	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
24주차 베이스라인 대비 변화 (보정된 평균)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
리나글립틴 5 mg 단독 투여 대비 변화 (95% CI)				-0.77** (–0.99, -0.55)		-1.14** (–1.36, -0.92)
메트포르민 단독투여 대비 변화 (95% CI)				-0.58** (–0.79, -0.36)		-0.51** (–0.73, -0.30)

* 리나글립틴의 1일 총 용량은 5 mg으로 동일하다
**p-값<0.0001

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가병용
메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 보였다(위약 대비-0.62% 변화). 또한, 리나글립틴의 HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 –12.7 mg/dL이였다.

메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
메트포르민과 엠파글리플로진(10 mg 또는 25 mg)의 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴을 추가병용한 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 25 mg 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 25 mg 배경요법에 대한 각각의 환자 수 n=66 및 n=42)에서 리나글립틴의 추가병용에 대한 24주차 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c의 감소는 위약 대비 각각 –0.33%(p=0.0875) 및 –0.62%(p=0.0046)이였다.

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
메트포르민과 인슐린 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴의 추가 병용의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주간 다양한 인슐린 요법(인슐린 단독, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 피오글리타존, 인슐린과 메트포르민 및 피오글리타존)에 대한 리나글립틴의 추가병용은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈다(위약 대비 HbA1c –0.65% 변화). 경구용 혈당강하제 배경요법에 따른 하위군 분석에서 인슐린과 메트포르민 배경요법(전체 76%)에 대한 HbA1c 감소 효과는 전체 결과와 유사하였다.

리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)
CARMELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨환자 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/1.73㎡미만인 환자는 약 19%, 30이상 45ml/min/1.73㎡미만인 환자는 약 28%, 그리고 30ml/min/1.73㎡미만인 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 말기신장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의된다.
중앙값으로써 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응 또는 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제 2형 당뇨 환자군과 비교 하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.

표2. CARMELINA 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 당뇨환자 6033명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자에 대한 표준 치료(83%의 환자에서의 메트포르민 기반 요법을 포함)에 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 연구대상자에는 2089명(35%)의 심혈관계 질환 환자와 기저상태에서 eGFR이 60ml/min/1.73㎡미만인 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.

표3. CAROLINA 연구의 치료군에 따른 주요 심혈관계 사건(MACE) 및 발생률

	리나글립틴 5mg		글리메피리드(1-4mg)		위험비 (Hazard ratio)
	대상자 수 (%)	발생률/ 1000 PY*	대상자 수 (%)	발생률/ 1000 PY*	(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) 중등증 또는 중증의 저혈당 환자의 비율은 글리메피리드 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.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관
[사용기간] 제조일로부터 36개월
[포장단위] 60정(10정/Alu-Alu x 6)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품이며, 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 의약품을 복용(사용)하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의 깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.
※ 이 설명서 최종 개정연월일(2024.02.02) 이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 통해 확인 하실 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 보고 및 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

[제조자]
GENUONE SCIENCES
(주)제뉴원사이언스
세종특별자치시 전의면 산단길 245