셀트리온제약
CELLTRION

전문의약품

네시나® 정 Nesina® tab.

(알로글립틴벤조산염) (ALOGLIPTIN BENZOATE)
12.5mg·25mg 12.5mg·25mg

사용 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보시고 의약품과 함께 보관하세요.
사용(유효)기간이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

【원료약품 및 분량】
▪네시나정12.5mg: 이 약1정 중
-유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) ··································· 17mg(알로글립틴으로서 12.5mg)
-기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 삼이산화철(황색), 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, D-만니톨
▪네시나정 25mg: 이 약1정 중
-유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) ··································· 34mg(알로글립틴으로서 25mg)
-기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 삼이산화철(황색), 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, D-만니톨

【성상】
· **네시나정12.5mg** : 밝은 노란색의 타원형 필름코팅정
· **네시나정25mg** : 연노란색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】
이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
-단독요법
-병용요법

【용법·용량】
이 약의 권장 용량은 1일 1회 25mg 이다.
식사에 관계없이 투여할 수 있다.
신장애환자 :
- 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥50mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다.
- 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30≤ ~ <50mL/min) : 이 약 12.5mg을 1일 1회 투여한다.
- 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <30mL/min) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장애 환자(ESRD) : 이 약 6.25mg을 1일 1회 투여한다.

이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다. 신기능에 따라 용량 조절이 필요하기 때문에 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.

【사용상의 주의사항】
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이있는 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.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자 또는 투석중의 말기신장애환자
2) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
3) 설포닐우레아제를 투여중인 환자
4) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
5) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
6) 격렬한 근육운동을 한 환자
7) 과도한 알콜 섭취자

3. 이상반응
1) 임상시험

약 8500명의 제2형 당뇨환자들이 14건의 무작위, 이중맹검 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았다(위약 대조군 약 2900명, 활성 대조군 약 2200명). 1년 이상 치료받은 2400명 이상의 환자에서 이 약의 노출은 평균 40주이었다.

14건의 대조임상시험 분석에서 이 약 25mg 투여군과 위약 투여군 그리고 활성대조약 투여군에서 각각 66%, 62%, 70%의 이상반응 발생율을 나타내었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 이 약 25mg 투여군에서 4.7%, 위약투여군, 활성대조약 투여군에서 각각 4.5%, 6.2%이었다.

이 약 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다.(표1)

표1. 이 약 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)		
	네시나 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)
상기도감염	247(4.2)	61(2.1)	113(5.0)

췌장염
임상시험에서 이 약 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 이 약 25mg을 투여 받은 환자에서 0.6%이었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자에서는 0.8%이었다. 이 약 25mg을 투여 받은 환자에서 한 건의 혈청병 사례가 보고되었다.
저혈당
저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다.
단독요법 임상시험에서 이 약을 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 이 약의 비교 단독요법 임상시험에서 이 약의 저혈당 발생율은 5.4%, 글리피짓은 26%이었다.(표2)
표2. 위약, 활성대조약을 사용한 임상시험에서 글리부리드, 인슐린, 메트포르민, 피오글리타존과 이 약을 병용투여 또는 글리피짓과 비교하였을 때 저혈당 발생율

글리부리드 병용(26주)	이 약 25mg + 글리부리드	위약 + 글리부리드
	N=198	N=99
총 이상반응(%)	19(9.6)	11(11.1)
중대한 이상반응(%)	0	1(1)
인슐린 병용 (± 메트포르민)(26주)	이 약 25mg + 인슐린 (± 메트포르민)	위약 + 인슐린 (± 메트포르민)
	N=129	N=129
총 이상반응(%)	35(27.1)	31(24)
중대한 이상반응(%)	1(0.8)	2(1.6)
메트포르민 병용(26주)	이 약 25mg + 메트포르민	위약 + 메트포르민
	N=207	N=104
총 이상반응(%)	0	3(2.9)
중대한 이상반응(%)	0	0
피오글리타존 병용 (± 메트포르민 또는 설포닐우레아)(26주)	이 약 25mg + 피오글리타존	위약 + 피오글리타존
	N=199	N=97
총 이상반응(%)	14(7.0)	5(5.2)
중대한 이상반응(%)	0	1(1)
글리피짓과 비교(52주)	이 약 25mg	글리피짓
	N=222	N=219
총 이상반응(%)	12(5.4)	57(26)
중대한 이상반응(%)	0	3(1.4)
메트포르민 병용(26주)	이 약 25mg	메트포르민 500mg 1일 2회
	N=112	N=109
총 이상반응(%)	2(1.8)	2(1.8)
중대한 이상반응(%)	0	0

활력징후
이 약을 투여 받은 환자에서 활력징후 또는 심전도 상 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.
실험실적 조사
이 약을 투여 받은 환자에서 혈액학적, 혈청 화학적 또는 뇨검사 상 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

2) 외국에서의 시판 후 조사

다음의 이상반응들이 미국 외 국가에서 시판 후 조사기간동안 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상 그 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 가능한 관계를 확립하는 것이 가능하지는 않다.

아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기 그리고 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 심각한 피부이상반응을 포함하는 과민반응; 유사천포창; 간효소 수치 상승; 전격 간부전; 중증 및 장애를 동반하는 관절통, 그리고 급성 췌장염, 장폐색증, 간질성신세뇨관염

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,131명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.71%(304/3,131명, 총 414건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.18%(37/3,131명, 48건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16%(5/3,131명, 6건)
드물게 (0.1%미만)	근육-골격계 장애	건초염, 골절, 늑연골염, 다리골절, 상지골절, 척추골절, 횡문근융해	
	위장관계 장애	급성췌장염, 설사, 위궤양, 위염악화, 출혈성위궤양, 충수돌기염	충수돌기염
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병악화, 산증	당뇨병악화
	방어기전 장애	농양, 감염, 상처결손	
	신생물	갑상샘암종, 폐암, 폐암종	폐암
	전신적 질환	가슴불편감, 요통, 전신부종, 전신쇠약	전신부종
	호흡기계 질환	호흡곤란, 천식악화, 폐렴악화, 호흡멈춤	
	비뇨기계 질환	급성신부전, 신결석, 신기능이상	
	간 및 담도계 질환	간경변, 담석증	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증, 협심증	
	정신질환	식욕부진	
	혈관 질환	뇌경색, 일과성허혈발작	뇌경색, 일과성허혈발작
	기타 용어	열상	
	심장 박동 장애	심방세동악화	
	중추 및 말초신경계 장애	구어장애	

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 8.88%(278/3,131명, 376건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.01%(63/3,131명, 81건)
드물게 (0.1%미만)	위장관계 장애	구내염, 복통, 역류성식도염, 위식도역류, 위장장애, 위축성위염, 음식과관계없는명치통증, 장염, 가슴쓰림, 복부불쾌감, 복부팽만, 상복부통, 소화궤양, 위궤양, 위장관통증, 위장염, 입마름, 출혈성위궤양, 충수돌기염, 치주염, 치통, 트림, 항문열창, 혈변, 흑색변	변비, 위염악화, 메스꺼움, 오심, 위식도역류, 위장장애, 위축성위염, 음식과관계없는명치통증, 충수돌기염, 항문열창
	호흡기계 질환	비염, 천식, 가래증가, 객혈, 기관지연축, 마른기침, 만성폐쇄성기도질환, 목구멍자극, 부비동염, 숨참, 인후통, 천식악화, 편도선염, 폐렴악화, 호흡곤란악화, 호흡멈춤	가래질환, 기관지염, 콧물, 천식, 만성폐쇄성기도질환, 편도선염, 호흡곤란악화
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍, 트리글리세라이드증가, CPK증가, 고중성지방혈증, 고칼륨혈증, 산증, 안구건조증, 통풍, 혈당치증가	고혈당증, 고지혈증, 당뇨합병증, 당뇨병악화, 안구건조증, 혈당치증가
	전신적 질환	가슴불편감, 다리통증, 발열, 부종, 전신부종, 피로, 가슴불편함, 골반통, 다리부종, 등통증악화, 무력증, 엉치엉덩통증, 옆구리통증, 요통, 전신쇠약, 통증, 팔부기, 흉통악화	발열, 부종, 전신부종, 피로, 엉치엉덩통증
	중추 및 말초신경계 장애	구어장애, 피부저림, 감각이상, 넙다리감각이상증, 대변실금, 떨림, 무감각, 신경병증통증, 척추관협착, 편마비, 피부감각이상, 현기증	어지러움, 현훈(vertigo)
	근육-골격계 장애	인대장애, 갈비뼈골절, 건초염, 골절, 관절통증, 근섬유통, 근육경련, 근육통, 늑연골염, 다리골절, 다리힘없음증, 몸살, 방아쇠손가락증, 상지골절, 족저근막염, 척추골절, 횡문근융해, 힘줄파열	관절증, 다리힘없음증, 몸살
	피부와 부속기관 장애	소양증, 접촉성피부염, 가려움, 각화증, 경화, 땀증가, 손발톱질환, 외이염, 장미색잔비늘증, 장미증, 접촉피부염, 종기증, 지루성피부염	소양증
	시각장애	결막염, 녹내장, 황반변성, 백내장, 각막염, 망막병, 망막장애, 망막질환	당뇨병성망막병증, 망막질환
	비뇨기계 질환	방광염, 신기능이상, 급성신부전, 방광염악화, 빈뇨, 신결석, 신경인성방광, 신낭종, 요도염, 혈뇨, 혈중크레아티닌증가	혈뇨
	간 및 담도계 질환	담석증, 상세불명의간기능검사이상, 간경변, 담도경화, 지방간	AST증가, ALT증가
	방어기전 장애	농양, 대상포진, 감염, 그람음성세균감염, 상처결손, 입술헤르페스, 헤르페스바이러스감염	대상포진
	생식기능 장애(남성)	전립선비대	양성전립선비대증
	정신질환	식욕부진, 우울증, 과민성, 발기기능장애, 불면증, 수면장애	우울증, 수면장애
	일반적 심혈관 질환	기립성저혈압, 저혈압	
	청력 및 전정기관 장애	이명, 급성청력상실, 메니에르병, 상세불명의귀질환	이명, 메니에르병
	신생물	갑상샘암종, 폐암, 폐암종	폐암
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	관상동맥폐색, 심근경색증, 협심증, 협심증악화	
	기타 용어	백내장적출술, 열상, 찢긴상처	
	심장 박동 장애	서맥, 심계항진, 심방세동악화	심계항진
	혈관 질환	뇌경색, 일과성허혈발작, 죽상경화증	뇌경색, 일과성허혈발작
	내분비 질환	갑상선기능저하증, 결절성갑상선	갑상선기능저하증
때때로 (0.1~5% 미만)	위장관계 장애	설사, 소화불량, 변비, 위염, 위염악화, 메스꺼움, 오심, 구토	설사, 위염, 구토
	호흡기계 질환	기침, 가래질환, 기관지염, 비인두염, 콧물, 폐렴, 호흡곤란	
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 고지혈증, 당뇨합병증, 당뇨병악화, 이상지질혈증, 중성지방증가	
	전신적 질환	효과부족, 가슴통증, 허리통증	효과부족
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 현훈(vertigo), 뇌장애	
	근육-골격계 장애	관절통, 목/어깨통증, 관절증	
	피부와 부속기관 장애	가려움증	가려움증
	시각장애	당뇨병성망막병증	
	간 및 담도계 질환	ALT증가, AST 증가	
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증	
	일반적 심혈관 질환	고혈압	

4. 일반적 주의
1) 췌장염 : 이 약을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약의 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 의심된다면 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.
2) 과민반응 : 시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다. 다른 DPP-4 저해제를 복용하였을 때 혈관부종이 발생하였던 환자들은 이 약의 투여 시 혈관부종이 발생할 수 있으므로 신중히 투여한다.
3) 간기능에의 영향

몇몇 보고서가 가능한 원인을 확인하기 위해 필요한 정보가 불충분함에도 불구하고 이 약을 투여한 환자에서 치명적, 비치명적 간부전이 발생하였다는 시판 후 조사 보고가 있었다. 무작위 대조 시험들에서 혈청 ALT가 정상치의 3배 이상으로 상승하는 것이 관찰되었다: 알로글립틴 투여군에서 1.3%, 모든 대조군에서 1.5%.

2형 당뇨병 환자들은 간기능 검사를 비정상으로 나타나게 하는 지방간을 가지고 있을 수 있으며, 또한 치료 또는 관리될 수 있는 다른 형태의 간질환을 가지고 있을 수 있다. 그러므로 이 약을 처음 투여하는 환자에서 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 간기능이 비정상적인 환자에서는 신중히 투여한다. 간상해를 나타내는 피로, 식욕부진, 우상복부 불편, 흑색뇨 또는 황달 등의 증상이 확인된 환자는 즉시 간기능 검사를 실시한다. 임상적 측면에서 만일 환자에서 임상적으로 유의한 간효소 수치 상승이나 비정상적인 간기능 상태가 지속되거나 악화되었다면 이 약의 투여를 중지하고 가능한 원인을 확인하기 위한 검사를 실시하여야 한다. 간기능 이상이 다른 이유로 설명되지 않는다면 이러한 환자에게 이 약을 재투여 하여서는 안된다.
4) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 인슐린 및 설포닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.
5) 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. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
6) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 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.

5. 상호작용
1) 이 약은 주로 신장으로 배설된다. CYP-P450에 의한 대사는 미미하다. CYP 기질, 억제제 또는 신장으로 배설되는 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.
2) 약물상호작용의 생체외(In Vitro) 평가

In vitro시험에서 이 약은 임상과 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4의 유도제도 아니고, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4와 CYP2D6의 저해제도 아닌 것으로 확인되었다.
3) 약물상호작용의 생체내(In Vivo) 평가

다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

임상시험에서 알로글립틴이 표3의 CYP 효소에 의해 대사되거나 미변화체로서 뇨로 배설되는 약물들의 전신적 노출을 유의하게 증가시키지 않는다.

표3. 다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

알로글립틴	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	Cmax
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	1.189 (1.095, 1.291)	1.004 (0.919, 1.097)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	1.043 (0.982, 1.107)	0.993 (0.907, 1.087)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 (R)-와파린 1일 1회, 7일투여	0.988 (0.942, 1.036)	0.986 (0.920, 1.056)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 Caffeine 200mg 단회투여	1.049 (0.925, 1.190)	0.976 (0.918, 1.037)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	1.058 (0.975, 1.148)	1.051 (0.923, 1.197)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 8일투여	CYP2C9 기질 글리부리드 5mg 단회투여	0.994 (0.931, 1.061)	1.154 (1.060, 1.256)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 (S)-와파린 1일 1회, 7일투여	1.011 (0.972, 1.051)	0.998 (0.921, 1.080)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 톨부타미드 500mg 단회투여	0.971 (0.931, 1.020)	0.996 (0.958, 1.035)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2D6 기질 덱스트로메토르판 30mg 단회투여	1.260 (1.078, 1.472)	1.320 (1.138, 1.531)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP3A4 기질 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여	1.142 (1.014, 1.286)	1.127 (0.954, 1.330)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	CYP3A4 기질 에치닐에스트라디올 35mcg 1일 1회, 21일투여	0.986 (0.949, 1.024)	0.916 (0.868, 0.967)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	CYP3A4 기질 노르에친드론 1mg 1일 1회, 21일투여	1.025 (0.995, 1.056)	1.031 (0.977, 1.087)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP3A4 기질 미다졸람 4mg 단회투여	1.076 (0.979, 1.182)	1.127 (1.017, 1.248)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	0.997 (0.960, 1.036)	0.942 (0.852, 1.041)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	P-gp 기질 펙소페나딘 80mg 단회투여	1.321 (1.108, 1.574)	1.175 (0.954, 1.447)

알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

알로글립틴을 표4의 약물들과 병용하였을 때 알로글립틴의 약동학에 있어 임상적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다.

표4. 알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

병용투여 약물	알로글립틴	알로글립틴의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	Cmax
신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.000 (0.972, 1.029)	0.895 (0.820, 0.977)
신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.065 (1.032, 1.099)	1.048 (0.984, 1.116)
CYP2C8/9 억제제 겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.129 (1.092, 1.167)	0.847 (0.733, 0.980)
CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	1.102 (1.078, 1.128)	1.097 (1.026, 1.173)
CYP2C9 억제제 플루코나졸200mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	0.991 (0.965, 1.019)	0.804 (0.701, 0.923)
CYP3A4 억제제 케토코나졸 400mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.154 (1.110, 1.200)	1.220 (1.096, 1.359)
CYP3A4 억제제 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	1.001 (0.964, 1.039)	1.087 (0.963, 1.227)
P-gp 억제제 사이클로스포린 600mg 단회투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.132 (1.041, 1.231)	1.054 (0.951, 1.167)
P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	1.028 (0.995, 1.062)	1.108 (1.016, 1.208)

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 이약을 임신한 랫드에 경구투여시 태반을 통과하여 태자로 이행하는 것이 관찰되었다.
2) 수유부에 대한 투여

이약은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 이 약은 랫드에서 유즙과 혈장에 2:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에 참여한 총 환자(N=8507) 중 65세 이상은 2064명(24.3%)이었고, 75세 이상은 341명(4%)이었다. 고령자와 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.
일반적인 고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신기능에 주의하여 신장해의 정도에 따라 적절히 용량을 조정한다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
약동학시험에서 간기능이 정상적인 군과 비교하여 중등도의 간장애(Child-Pugh grade B) 환자에서 전신적인 노출(예. AUC)의 유의한 변화가 없었으므로 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh grade C)를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다. 이 약을 간장애 환자에게 투여할 경우 주의하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치
임상시험에서 투여된 최고 용량은 건강한 성인에의 단회투여 800mg, 제2형 당뇨병 환자에의 14일간 1일 1회 투여 400mg이었다. 이러한 한계 용량(권장 임상용량의 각 32배, 16배)에서 보고된 이상반응은 없었다. 과량투여가 발생하였을 경우 의료기관은 환자의 상태에 따라 임상적으로 필요한 모니터링과 치료를 고려할 수 있다. 임상적 판단에 따라 위장관내의 흡수되지 않은 약물의 제거를 고려할 수 있다. 이 약은 거의 투석되지 않아 3시간의 혈액투석으로 약 7%가량 제거된다. 따라서 과량투여시 혈액투석은 권장되지 않으며, 복막투석의 효과는 확인되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보

단독요법

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 26주간 이 약 25 mg의 투여는 위약대비 당화혈색소(HbA1c)의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표5), 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG)에 대해서도 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.

표5. 이 약 단독요법의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상시험결과*

유효성 평가변수	위약	이 약 25 mg
HbA1C (%)	N=63	N=128
베이스라인(평균)	8.0	7.9
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	0	-0.6
위약 대비 차이 (LS평균†, 95% CI)	-	-0.6‡ (-0.8, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	23% (15/64)	44%‡ (58/131)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역 및 당뇨 기간에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.01

병용요법

(가) 메트포르민과 이 약의 초기병용

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약과 메트포르민 초기병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 이 약과 메트포르민의 초기병용(12.5/500mg, 12.5/1000mg, 1일 2회)은 각각의 단독요법 대비 HbA1c의 유의한 개선을 보였으며, HbA1c 7% 미만에 도달한 대상자 비율은 각각의 단일제 단독요법 대비 유의하게 높았다(표6). 또한 이 약과 메트포르민의 초기병용은 이 약 단독요법 또는 메트포르민 단독요법 대비 FPG에 대해 유의한 감소를 보였다.

표6. 이 약과 메트포르민 초기병용의 혈당강하 효과를 이 약 단독요법 또는 메트포르민 단독요법과 비교한 26주 임상시험결과*

유효성 평가변수	위약	이 약 12.5mg (1일 2회)	메트포르민 500mg (1일 2회)	메트포르민 1000mg (1일 2회)	이 약 12.5mg + 메트포르민 500mg (1일 2회)	이 약 12.5mg + 메트포르민 1000mg (1일 2회)
HbA1C (%)	N=102	N=104	N=103	N=108	N=102	N=111
베이스라인 (평균)	8.5	8.4	8.5	8.4	8.5	8.4
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	0.1	-0.6	-0.7	-1.1	-1.2	-1.6
메트포르민 단독투여 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-	-	-0.6‡ (-0.9, -0.3)	-0.4‡ (-0.7, -0.2)
이 약 단독투여 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-	-	-0.7‡ (-1.0, -0.4)	-1.0‡ (-1.3, -0.7)
HbA1c 7% 미만에 도달한 대상자 비율, %(n/N)§	4% (4/102)	20% (21/104)	27% (28/103)	34% (37/108)	47%‡ (48/102)	59%‡ (66/111)

*이중눈가림 중단 또는 혈당 구제 치료가 필요한 환자의 설포닐우레아 구제 치료 전 Last observation (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 지리적 영역, 베이스라인 수치에 대해 보정된 LS 평균
‡메트포르민 단독투여 및 이 약 단독투여 대비 p-value<0.05
§로지스틱 회귀분석을 사용한 비교

(나) 메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용

메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 26주간 이 약 25 mg의 추가 병용투여는 위약 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표7), FPG에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

표7. 메트포르민 단독요법에 대한 이 약 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상 시험 결과*

유효성 평가변수	메트포르민	
	위약	이 약 25mg
HbA1C (%)	N=103	N=203
베이스라인(평균)	8.0	7.9
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.1	-0.6
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.5‡ (-0.7, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	18% (19/104)	44%‡ (92/207)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역 및 베이스라인 메트포르민 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.001

(다) 티아졸리딘디온 단독요법 또는 티아졸리딘디온과 메트포르민 병용요법에 대한 이 약의 추가병용

피오글리타존 (+/-메트포르민 +/-설포닐우레아) 요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 26주간 이중눈가림, 위약대조로 진행된 연구에서 이 약 25 mg의 추가병용 투여는 위약대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표8), FPG에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 경구용 혈당강하제 배경요법에 대한 하위군 분석 결과 피오글리타존 단독요법 또는 피오글리타존과 메트포르민 병용요법에 대한 이 약의 추가 병용은 각각 임상적으로 유의한 혈당강하 효과를 나타냈다.

표8. 피오글리타존(+/-메트포르민 +/-설포닐우레아) 요법에 대한 이 약 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상 시험 결과*

유효성 평가변수	피오글리타존 (+/-메트포르민+/-설포닐우레아)	
	위약	이 약 25mg
HbA1C (%)	N=95	N=195
베이스라인(평균)	8.0	8.0
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.2	-0.8
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	34% (33/97)	49%‡ (98/199)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 수치, 지리적 영역, 베이스라인 치료요법 (피오글리타존, 피오글리타존+메트포르민 또는 피오글리타존+설포닐우레아), 베이스라인 피오글리타존 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.01

(라) 설포닐우레아 단독요법에 대한 이 약의 추가병용

글리벤클라미드 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 26주간 이 약 25 mg의 추가 병용투여는 위약대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(표9).

표9. 글리벤클라미드 단독요법에 대한 이 약 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상 시험 결과*

유효성 평가변수	글리벤클라미드	
	위약	이 약 25mg
HbA1C (%)	N=97	N=197
베이스라인(평균)	8.2	8.1
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	0	-0.5
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.5‡ (-0.7, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	18% (18/99)	35%‡ (69/198)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역 및 베이스라인 글리벤클라미드 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.01

(마) 인슐린 단독요법 또는 인슐린과 메트포르민 병용요법에 대한 이 약의 추가병용

인슐린 단독 또는 인슐린과 메트포르민 병용으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 추가병용의 유효성과 안전성을 평가를 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 26주간 이 약 25 mg의 추가 병용투여는 위약대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표10), FPG에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 혈당강하제 배경요법에 대한 하위군 분석결과 메트포르민의 병용여부에 상관없이 임상적으로 유의한 혈당강하 효과가 나타났다.

표10. 인슐린(+/-메트포르민) 요법에 대한 이 약 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상 시험 결과*

유효성 평가변수	인슐린 (+/-메트포르민)	
	위약	이 약 25mg
HbA1C (%)	N=126	N=126
베이스라인(평균)	9.3	9.3
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.1	-0.7
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(명)	1% (1/129)	8% (10/129)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역, 베이스라인 치료요법(인슐린 또는 인슐린+메트포르민) 및 베이스라인 일일 인슐린 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.05

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【포장단위】 30정, 100정

【제조자】
Takeda Ireland Ltd. (원료칭량~필름코팅)
Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland

【제조자】
Meiji Yakuhin Company Limited (포장)
Sango 6, Toyama-city, Toyama 939-3548, Japan

[수입판매자]
㈜셀트리온제약
충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82 / Tel. 080-850-3611(~2)

[비고]
* 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
* 구입시 사용기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
* 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 셀트리온제약(080-850-3611(~2))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 셀트리온제약 홈페이지(www.celltrionph.com)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

개정연월일: 2022년 12월 06일