<M01>

당뇨병용제 〈전문의약품〉

명문 리나글립틴듀오서방정 2.5/1000밀리그램, 5/1000밀리그램

(리나글립틴(미분화),메트포르민염산염)

【원료약품 및 그 분량】

명문리나글립틴듀오서방정2.5/1000밀리그램 : 1 정(1,708밀리그램) 중
- 유효성분 : 리나글립틴(미분화)(별규) ····· 2.5밀리그램
  메트포르민염산염(BP) ····· 1,000밀리그램
- 기타첨가제 : 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 메글루민, 스테아르산마그네슘, 탤크, D-만니톨, 전호화전분, D-만니톨

명문리나글립틴듀오서방정5/1000밀리그램 : 1 정(1,708밀리그램) 중
- 유효성분 : 리나글립틴(미분화)(별규) ····· 5밀리그램
  메트포르민염산염(BP) ····· 1,000밀리그램
- 기타첨가제 : 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 메글루민, 스테아르산마그네슘, 탤크, D-만니톨, 전호화전분, D-만니톨

【성 상】

명문리나글립틴듀오서방정2.5/1000밀리그램 :
흰색 내지 거의 흰색의 한면에 25LM이 새겨진 타원형 서방정

명문리나글립틴듀오서방정5/1000밀리그램 :
흰색 내지 거의 흰색의 한면에 5LM이 새겨진 타원형 서방정

【효능・효과】

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

【용법・용량】

항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 리나글립틴 5mg과 서방성 메트포르민염산염으로서 2000 mg을 넘지 않는 범위 내에서 각 환자의 현재 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정한다.

이 약은 식사와 함께 1일 1회 되도록 저녁식사와 함께 복용한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서 메트포르민염산염의 용량 증가는 서서히 진행되어야 한다.

서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).

이 약 5/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.

이 약 2.5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.

1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우:
   이 약의 초기 용량은 1일 총량으로 리나글립틴 5 mg 및 메트포르민염산염 1000mg이며, 메트포르민염산염은 1일 최고 권장용량인 2000 mg 까지 점진적으로 용량을 증량할 수 있다.
2. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 경우
   – 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료용법에 따라 리나글립틴 1일 총량 5 mg과 메트포르민염산염 기존 투여용량이다.
   – 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법, 메트포르민과 인슐린 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 초기 용량은 리나글립틴 1일 총량 5mg과 메트포르민염산염 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 또는 설포닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).
   – 메트포르민 속방형 제제에서 서방성 제제로 전환 시 혈당조절을 긴밀히 모니터링 되어야 하며, 필요한 경우 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.
   – 리나글립틴과 서방성 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우 이 약의 용량은 리나글립틴과 서방형 메트포르민염산염 기존 투여용량이다.
   특수집단
   신장애
   신기능에 따른 용량조절이 필요하므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.
   경증의 신장애 환자[크레아티닌 청소율(CrCl) ≥ 60mL/min 또는 추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 60mL/min/1.73 m^2]에서는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
   크레아틴 청소율(CrCl)이 45mL/min 이상 및 60mL/min 미만 또는 추정 사구체여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73m^2 이상 및 60mL/min/1.73m^2 미만인 중등도 신장애 환자(CKD stage 3A)에서 내약성이 우수하고 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같이 메트포르민염산염의 용량조절을 통해 사용할 수 있다.
   메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안 된다. 메트포르민염산염의 1일 최대용량은 1000mg 이다.
   만약 크레아티닌 청소율(CrCl)이 45mL/min 미만 또는 추정 사구체여과율(eGFR) 45mL/min/1.73m^2 미만으로 감소되는 경우, 이 약을 즉시 중단하여야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
메트포르민염산염
드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis) 또는 저혈당을 일으킬 수 있다. 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) 이상의 신장애 또는 신부전 환자(크레아티닌 청소율(CrCl) 〈 45 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 〈 45mL/min/1.73m^2)
   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) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁내 성장 지연 위험이 있는 임신부
   13) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것
   1) 저혈당: 리나글립틴 단독으로는 저혈당에 있어 위약과 동등한 정도의 발생을 보였다. 저혈당을 야기하지 않는 것으로 판단되는 다른 제제(메트포르민, 티아졸리진디온)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 급성신기능악화, 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, 급성 심근경색) 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 저체온증등으로 특징지어 진다. 실험실적 진단소견은 혈액 pH 저하(7.35), 5 mmol/L를 넘는 혈중 젖산함량, 음이온차 및 젖산/피루산산 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/1.73m^2)인 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. (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 신기능이 회복되었다고 평가된 경우에만 재개할 수 있다.
   7) 울혈성 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class Ⅰ–Ⅲ의 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 추가사용한 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 (infections & infestations)	비인두염[1,3]	흔하지 않게
면역계 이상	과민성[1,3]	흔하지 않게
	혈관부종[,4]	드물게
	두드러기[2,4]	드물게
대사 및 영양 이상	유산산증[2]	매우 드물게
	비타민 B12 흡수감사치 이상[*2]	매우 드물게
	저혈당증(리나글립틴/메트포르민이 설포닐우레아와 병용투여 시)	매우 흔하게
신경계 장애	미각 장애[2]	흔하게
호흡기, 흉부 및 종격 이상	기침[1,3]	흔하지 않게
위장관 이상**	식욕저하[3,5]	흔하지 않게
	설사[3,5]	흔하게
	변비(리나글립틴/메트포르민이 인슐린과 병용투여 시)	흔하지 않게
	구역[3,5]	흔하지 않게
	췌장염[1,3]	알 수 없음
	구토[3,5]	흔하지 않게
	복통[2]	매우 흔하게
	구강궤양[4]	드물게
간담도 장애	기능능치 이상[2]	매우 드물게
	간염[2]	매우 드물게
피부 및 피하 조직 이상	혈관부종[4]	드물게
	가려움증[3,5]	흔하지 않게
	홍반[2]	매우 드물게
	발진[4]	흔하지 않게
	유사천포창[4,1]	드물게
근골격계 및 결합조직 이상	중증 및 장애를 동반하는 관절통[4]	알 수 없음
	횡문근융해[4]	알 수 없음
조사 (Investigation)	지질분해효소 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 빈혈과 같이 임상적으로 심각한 비타민 B12 결핍을 가져올 수 있다.
** 메트포르민염산염의 치료초기에 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 복통, 구역, 구토, 설사, 식욕저하 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(임상시험정보보항 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 때 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(13. 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.
유사천포창은 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 발현 빈도에 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)
매우 흔하게(≥ 1/10)			
흔하게(≥ 1/100 ~ 〈 1/10)	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

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 9.17%(65/709명, 76건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.99%(7/709명, 8건)
매우 흔하게(≥ 1/10)			
흔하게(≥ 1/100 ~ 〈 1/10)	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 투여부위 상태	발열, 흉통, 얼굴 부종, 고체 온증	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	
흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ 〈 1/100)	호흡기, 흉부 및 종격 장애	발열 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. 환자들은 일반적으로 DPP–4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 진무름이 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.
   4) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 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, 글리벤클라리드, 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(글리부리드) 1.75 mg 1회 투여, 리나글립틴 5 mg 다회 경구투여에 의해 변화되지 않았다. 그러나, 글리벤클라미드의 AUC 및 Cmax 모두 14% 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었다. 글리벤클라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되기 때문에, 이러한 자료 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해 준다. 글리벤클라미드처럼 CYP2C90 의해 주로 소실되는 다른 설포닐우레아와 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.
   티아졸리딘디온: 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.
   리도나비어: 유력한 P–글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 1회 용량인 5 mg과 리토나비어의 경구 다회용량인 200 mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 2배 및 3배까지 증가했다. 리나글립틴 단독 또는 리토나비어와의 병용 시 정상상태 혈장농도 시불레이션으로 노출의 증가는 축적의 증가와 관련이 없는 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 Cmax를 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 Cmax는 10% 증가하였다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약학 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 혈액학적 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 수 있으므로 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)

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.12%(15/709명, 16건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.14%(1/709명, 2건)
매우 흔하게(≥ 1/10)