제2형 당뇨 개선 경구용 혈당강하제

전문의약품

트란타듀오™정 2.5/500 밀리그램
트란타듀오™정 2.5/850 밀리그램
트란타듀오™정 2.5/1,000 밀리그램

(리나글립틴 • 메트포르민염산염)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중
트란타듀오정 2.5/500 밀리그램
유효성분 : 리나글립틴(별규) 2.5mg
메트포르민염산염(별규) 500.0mg
기타첨가제 : 오파드리이노란색(03B22082), 스테아르산마그네슘, 메글루민, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 옥수수전분

트란타듀오정 2.5/850 밀리그램
유효성분 : 리나글립틴(별규) 2.5mg
메트포르민염산염(별규) 850.0mg
기타첨가제 : 오파드리이주황색(03B53576), 스테아르산마그네슘, 메글루민, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 옥수수전분

트란타듀오정 2.5/1,000 밀리그램
유효성분 : 리나글립틴(별규) 2.5mg
메트포르민염산염(별규) 1,000.0mg
기타첨가제 : 오파드리이분홍색(03B54000?), 스테아르산마그네슘, 메글루민, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 옥수수전분

【성상】
트란타듀오정 2.5/500 밀리그램 : 밝은 노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제
트란타듀오정 2.5/850 밀리그램 : 밝은 오렌지색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제
트란타듀오정 2.5/1,000 밀리그램 : 밝은 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제

【효능 • 효과】
이 약은 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

【용법 • 용량】
트란타듀오정 2.5/500 밀리그램
이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1,000mg 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 2.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1,000mg으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다. 2. **리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우** : 리나글립틴과 메트포르민 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존에 복용하던 리나글립틴과 메트포르민과 동일한 용량을 초기용량으로 복용한다. 3. **인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우** : 이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 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 2. 다음 환자에서 신중히 투여할 것 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≤~<60ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 45≤~<60 mL/min/1.73m²) 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 500mg 1일 2회이다. 신기능을 3~6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다. 만약 CrCl < 45ml/min 또는 eGFR < 45 ml/min/1.73m²으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단해야 한다. ○간장애 환자 : 이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다. (사용상 주의사항, 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

트란타듀오정 2.5/850 밀리그램 / 트란타듀오정 2.5/1,000 밀리그램
이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1,000mg 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 2.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1,000mg으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다. 2. **메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우** : 이 약의 초기용량으로 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 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, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조). 3. **리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우** : 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 리나글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다(사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조). 4. **메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우** : 이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 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, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조). 5. **인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우** : 이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총량 5mg) 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, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조). ○ **신장애 환자** : 이 약은 중등도 신장애 stage 3a(크레아티닌 청소율[CrCl] 45≤~<60ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 45≤~<60mL/min/1.73m²) 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 500mg 1일 2회이다. 신기능을 3~6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다. 만약 CrCl < 45ml/min 또는 eGFR < 45 ml/min/1.73m²으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단해야 한다. ○ **간장애 환자** : 이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다. (사용상 주의사항, 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

【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) < 45ml/min/1.73m²) 5) 탈수, 중증감염, 중증 외상성 전신장애, 쇼크, 급성 심근경색, 폐혈증, 방사선 요오드화 조영제의 정맥내 투여 등 신기능을 변화시킬 수 있는 급성 상태 6) 비대상성 심장부전 또는 폐질환, 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 환자에서는 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. 알반적인 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)에 서는 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(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 유산산증의 위험은 근권련, 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 저혈온증 등으로 특징되어 진다. 실험실적 진단소견은 혈액 pH 저하(<7.35), 5mmol/L를 넘는 혈중 젖산함량, 음이온차 및 젖산/피루브산 비율 증가 등이다. 이 약의 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 유산산증이 발생하면 즉시 입원해야 한다(9. 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 신기능 환자 : 적어도 매년 측정 - 혈중 크레아티닌 농도가 정상 범위의 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~4 회 측정 CrCl < 45ml/min (eGFR < 45ml/min/1.73m²)인 경우 이 약을 투여해서는 안된다.(1. 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 신부전 으로 이어질 수 있으며, 이는 메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다. 메트포르민 투약은 영상 검사 전, 도는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안되며 신기능을 재평가하고 신기능이 안정된 것으로 판단된 이후에만 투여할 수 있다. 6) 수술 : 메트포르민염산염은 알반, 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) 유사전포장 : 리나글립틴을 복용한 환자들에서 유사전포장이 관찰되었다. 만약 유사전포장이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

4. 이상반응 – 제2형 당뇨 환자 6,800명 이상에서 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)와 메트포르민의 병용 시의 안전성을 평가하였다. 위약 대조 임상시험에서, 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)를 메트포르민과 함께 1,800명 이상의 환자에 12/24주간 투여하였다. 이 약약 대조 임상시험의 통합분석결과 전반적인 이상반응 발생율은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 2.5mg 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 추가시용한 임상 7개와 메트포르민+설포닐우레아에 리나글립틴을 추가시용한 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 상분 중 어떤 것에 대해서는 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
	과민성[1,3]	흔하지 않게
각종 면역계 이상	혈관부종[4]	드물게
	두드러기[2,4]	드물게
대사 및 영양 이상	유산산증[2]	매우 드물게
	비타민 B12 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[#]	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 고용량병용요법 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, 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 신청관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)를 참조
† 정상 상한치의 3배 초과 증가
# 리나글립틴과 활성 대조약인 글리메피리드를 비교한 CAROLINA 연구(임상시험정보창 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 제2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 심혈관계 및 신장 안전성을 조사하였다(12. 전문가를 위한 정보창 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 신장경과 시계의 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 심혈관계 설포닐우레아를 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 2.0%, 위약 투여군의 1.7%에 해당하였다. 기저 심혈관계 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 투여군이 0.3%, 위약 투여군이 0.1%에서 보고되었다. 유사전포장은 이 약 투여군이 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다. ※ 국내 시판 후 조사결과 (리나글립틴(단일제)) : 국내에서 리나글립틴(단일제) 제제의 제심사를 위해 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.

발현 빈도	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	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염, 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	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	

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, 입술출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 침습	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 추무염	비인두염성상기도감염, 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, 은둔성호흡곤란, 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, 혈액소감소, 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, 양성심이자장신생물, 양성피부유두종, 위암, 직장암, 췌장암	
	정신 장애	불안, 정동장애	불면증, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술상합병증	타박상, 골다박성, 뇌진탕, 발목관손상, 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	비이러스성상기도감염, 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.

발현 빈도	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	중격동염, 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 상세 불명(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.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.99% (7/709명, 8건)
때때로 (0.1~ 5%미만)	감염 및 침습	비인두염성상기도감염, 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