

확 인	디자인	QC (문안)
	권 영 안 010-9982-5592	이 경 애 010-7268-8407
날짜	2024.07.03	2024.07.03

 DW PKG 인쇄사양서	
product	
제품명	트라이나엠서방정 설명서(전문약품)
size (장×고)	
204×455 mm	
종이재질	
캠버스지50g/㎡	
후가공	
매뉴얼팩 / 롤타입 미출	
특이사항	
신규	
사용폰트 (일러스트 pt표기)	
원료의약품	7Point
본문	6Point
줄간격	0.5Point
colors	
	BLACK
자재코드	
2302047	
에디션넘버(E,N)(협력사명)	
000	
바코드	
제조사	
(주)마더스제약 / 전라특별자치도 익산시 삼기면 산단오룡길 38	
제조의뢰자	
대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단로 69	



트라이나임®
(리나글립틴, 메트포르민)

2형당뇨병 치료제

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【현약물 및 그 분량】- 1형 중 -

트라이나임서방정2.5/1000밀리그램(리나글립틴, 메트포르민)

• 유효성분 : 리나글립틴배설산염(별기) 3.34mg(리나글립틴으로서 2.5mg)

메트포르민염산염(USP) 1000mg

• 첨가제 : 메글루민, 스테아르산마그네슘, 오프라다이 AMB II 884620053 노란색, 카복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드로클로로오스2208, D-만니톨

트라이나임서방정5/1000밀리그램(리나글립틴, 메트포르민)

• 유효성분 : 리나글립틴배설산염(별기) 6.67mg(리나글립틴으로서 5mg)

메트포르민염산염(USP) 1000mg

• 첨가제 : 메글루민, 스테아르산마그네슘, 오프라다이 AMB II 884520039 노란색, 카복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드로클로로오스2208, D-만니톨

【성 성】

• 트라이나임서방정2.5/1000밀리그램(리나글립틴, 메트포르민) :

이 약은 밝은 황색의 타원형 사방성 필름코팅정입니다.

• 트라이나임서방정5/1000밀리그램(리나글립틴, 메트포르민) :

이 약은 황색의 타원형 사방성 필름코팅정입니다.

【효능·효과】

이 약은 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

【용법·용량】

혈당노약에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 리나글립틴으로 5mg(리나글립틴배설산염 6.67mg)과 사방성 메트포르민염산염으로서 2000 mg을 넘지 않는 범위 내에서 각 환자의 현재 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정합니다.

이 약은 식사와 함께 1일 1회 저녁식사와 함께 복용합니다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서 메트포르민염산염의 용량 증가는 서서히 진행되어야 합니다. 이 약의 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있습니다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없습니다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의뢰인은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 합니다(사용상의 주의사항 5. 일반적으로 주의 할 점3)

이 약 5/1000 mg 서방정은 1일 1회 1정을 복용합니다.

이 약 2.5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회 1정을 동시에 복용합니다.

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 증감할 수 있습니다.

2. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 경우

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 리나글립틴 1일 총량 5 mg과 메트포르민염산염 기존 투여용량입니다.

- 메트포르민과 설폰닐우레아 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 합니다. 이 약을 인슐린 또는 설폰닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 또는 설폰닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있습니다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오 4 항 참조)

- 메트포르민 속해형 제제에서 사방성 제제로 전환 시 혈당조절이 긴밀히 모니터링 되어야 하며, 필요한 경우 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다.

- 리나글립틴과 사방성 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우 이 약의 용량은 리나글립틴과 사방형 메트포르민염산염 기존 투여용량입니다.

특수집단

신장애

신기능에 따른 용량조절이 필요하므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장됩니다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율(CrCl) ≥ 60mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≥ 60mL/min/1.73 m²)에서는 이 약의 용량조절은 필요하지 않습니다.

크레아티닌 청소율(CrCl)이 45mL/min 이상 및 60mL/min 미만 또는 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73m² 이상 및 60mL/min/1.73m² 미만인 중증도 신장애 환자(CKD stage 3)에서 내약성이 우수하고 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같이 메트포르민염산염의 용량 조절을 통해 사용할 수 있습니다.

메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg으로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안 된다. 메트포르민염산염의 1일 최대용량은 1000mg입니다. 만약 크레아티닌 청소율(CrCl)이 45mL/min 미만 또는 추정 사구체여과율(eGFR) 45mL/min/1.73m²미만으로 감소되는 경우, 이 약을 즉시 중단하여야 합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 메트포르민염산염 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis) 또는 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.
--

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약의 주성분인 리나글립틴 및/또는 메트포르민염산염 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 제형 당뇨병, 유산산증 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 당뇨병성 전초수 환자
- 4) 중증도(stage3) 이상의 신장애 또는 심부전 환자(크레아티닌 청소율(CrCl) < 45mL/min 또는 사구체 여과율(eGFR) < 45mL/min/1.73m²)
- 5) 필수 중증감염, 중증 위장성 전신장애, 쇼크, 급성 심근경색, 패혈증, 방사선 요도외과 조영제의 정맥내 투여 등 신기능을 변화시킬 수 있는 임상 상태
- 6) 비대생성 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(소생된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 8) 급성 알코올 중독
- 9) 알코올 중독증
- 10) 영양불량상태, 기아상태, 식욕부진, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 11) 금상 및 불인정형 심부전 환자
- 12) 대변 기능 부전, 시간전통 및 자궁내 성장 지연 위험이 있는 임신부
- 13) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

1) 저혈당 : 리나글립틴 단독으로는 저혈당에 있어 위약과 동등한 정도의 발생을 보였습니다. 저혈당을 아가지지 않는 것으로 판단되는 다른 제제(메트포르민, 티아졸리딘디온)와의 병용요법으로 사용된 리나글립틴의 임상시험에서 리나글립틴의 저혈당 발생률은 위약 투여군과 유사한 것으로 보고되었습니다.

설폰닐우레아 및 인슐린은 저혈당을 야기하는 것으로 알려져 있으므로 이 약물을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 경우 주의가 필요하며, 설폰닐우레아 또는 인슐린의 용량 감소를 고려할 수 있습니다.

일반적인 환경 하에서 메트포르민 단독투여는 저혈당을 야기하지는 않으나 열량섭취가 부족할 경우, 열량이 부족되지 않는 지나친 운동을 하거나 설폰닐우레아나 인슐린 등과 같이 기타 혈당저하를 일으키는 약물이나 에탄올과 함께 사용하는 동안 저혈당이 발생할 수 있습니다.

2) 유산산증 : 유산산증은 매우 드물지만 메트포르민염산염의 독성에 의해 발생할 수 있고, 즉각적인 치료가 없는 경우 사망률이 높은 심각한 대사 합병증입니다. 메트포르민 복용환자에서 보고된 유산산증은 급성신기능악화, 심혈질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생합니다. 신기능이 손상될 수 있는 상황에서 특히, 말초중성상세포가 지속적인 구토 또는 설사가 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 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다. 이러한 급성 상황에서는 메트포르민을 즉시 그리고 일시적으로 중단해야 합니다.

유산산증을 피하기 위해 혈당조절불량, 케톤증, 장기간 공복, 과도한 알코올 섭취, 간기능 부전 및 저산소증과 관련된 여러 상황(비대생성 심장부전, 급성심근경색) 등의 기타 관련된 위험인자를 고려하여야 합니다(2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오 참조).

유산산증의 위험은 간경변, 복통 등의 소화장애 및 중증 구루병증 등의 비특이적 증상이 발생하는 경우에 고려되어야 합니다. 환자, 특히 이전에 메트포르민에 내약성이 우수한 환자들은 이러한 증상이 나타나는 경우 즉시 의사에게 알리도록 안내되어야 합니다. 상황이 악화될 때까지 적어도 일시적으로 메트포르민 복용을 중단합니다. 메트포르민에 복용 재하는 신기능 및 환자 개인별 유익/위해 비율을 고려하여 논의되어야 합니다.

진단 : 유산산증은 산성 호흡곤란, 무력증, 복통 및 혼수로 이어지는 체온등 증으로 특징지어 집니다. 실험실적 진단 조건은 혈액 pH 저하(<7.35), 5mmol/L를 넘는 혈중 젖산염, 음이온이 없는 젖산/피루브산 비율 증가 등입니다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타납니다. 유산산증이 발생하면 즉시 입원해야 합니다.

(1). 과량 투여시의 처리 참조.

의사는 유산산증의 위험과 증상을 환자에게 알려야 합니다.

3) 신기능 : 메트포르민염산염은 주로 신장애에 의해 배설되므로 치료를 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정해야 합니다.

- 정상 신 기능 환자: 적어도 매년 측정

- 혈중 크레아티닌 농도가 정상 범위인 상한치에 달하는 환자 및 고령자 : 적어도 매년 2~4회 측정
CrCl < 45mL/min (eGFR < 45mL/min/1.73m²)인 경우 이 약을 투여해서는 안됩니다(2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오 참조)

고령자에서 신기능 저하는 빈번한 부작용이 없습니다. 예를 들어, 탈수 또는 고혈압치료제 또는 이뇨제 등의 치료를 시작하는 경우, 비스테로이드성 소염진통제 치료를 시작하는 경우 등 신기능이 손상될 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다.

이러한 경우, 메트포르민을 치료를 시작하기 전에 신기능을 평가하는 것 또한 중요합니다.

4) 심장 기능 : 심부전 환자는 저산소증 및 신장애의 위험이 높습니다. 인정화된 만성 심부전 환자에서 신장기능 및 신장기능을 주기적으로 모니터링하면서 이 약을 사용할 수 있습니다.

5) 방사선 요도외과 조영제 투여 : 방사선 검사에서 요도외과 조영제의 정맥주입은 조영제 유발성 신부전으로 이어질 수 있으며, 이는 메트포르민 독적 및 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

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 있습니다.

6) 수술 : 메트포르민염산염은 일반, 척추 또는 경막의 마취를 통한 대개수술 48시간 전에 중단되어야 합니다. 메트포르민염산염의 투여는 수술 후 또는 경구 영양공급 재개 이후 48시간 경과 후 정상 신기능이 회복되었다고 평가된 경우에만 재개할 수 있습니다.

7) 올혈성 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-IV의 올혈성 심부전 있는 환자에서 투여 경험에 제한적임으로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 합니다. NYHA functional class II-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

8) 책정염 : 리나글립틴을 복용한 환자들에서 급성 책정염이 관찰되었습니다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 책정염의 개선이 관찰되었습니다. 이 약을 복용하는 환자에서 급성 책정염의 특징적인 증상(사지저림과 중증의 복통에 대해 알려져 하며, 만약 책정염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 합니다.

9) 유사천포창 : 리나글립틴을 복용한 환자들에서 유사천포창이 관찰되었습니다. 만약 유사천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 합니다.

4. 이상반응

제2형 당뇨병 환자 6800명 이상에서 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)와 메트포르민의 병용 시의 안전성을 평가하였습니다. 위약 대조 임상시험에서, 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)를 메트포르민과 함께 1800명 이상의 환자에 12/24주간 투여하였습니다. 이 위약 대조 임상시험의 통합분석결과 전반적인 이상반응 발생율은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 2.5mg 및 메트포르민 병용투여군에서 비슷하게 나타났습니다(54.3%, 49.0%). 이상반응으로 인한 치료중단은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 및 메트포르민 병용투여군에서 유사하게 나타났습니다(3.8%, 2.9%).

저혈당 등의 이상반응에 대한 기지치약물들의 영향 때문에, 리나글립틴과 메트포르민 및 메트포르민, 설폰닐 우레아 및 리나글립틴의 각 치료처병을 기준으로 이상반응을 분석하고 표시하였습니다. 이 위약 대조 임상시험에는 메트포르민에 리나글립틴을 추가사용한 임상 7개와 메트포르민+설폰닐 우레아에 리나글립틴을 추가사용한 임상 1개가 포함되어 있습니다.

이래의 이상반응은 리나글립틴/메트포르민 병용투여 또는 단독투여(리나글립틴 또는 메트포르민)의 임상시험 또는 시판 후 경험에서 나타난 것으로 아래 표와 같이 나타났습니다. 개별 성분 중 어떤 것에 대해서도 이전에 보고된 이상반응은 비록 리나글립틴/메트포르민 병용투여 또는 단독투여(리나글립틴 또는 메트포르민)의 임상시험에서 관찰되지 않았더라도 이 약의 잠재적인 이상반응이 될 수 있습니다. 모든 이상반응은 각 발현부위 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었습니다: 매우 흔하게는 ≥ 1/10, 흔하게는 ≥ 1/100 ~ < 1/10, 흔하지 않게는 ≥ 1/1,000 ~ < 1/100, 드물게는 ≥ 1/1,000 ~ < 1/1,000, 매우 드물게는 < 1/1,000, 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

계통분류	리나글립틴 및 메트포르민 이상반응	빈도수
감염 (infections & infestations)	비인두염 ¹ 과민반응 ^{2,3} 혈관부종 ⁴ 두드러기 ^{4,5} 유산산증 ⁶	흔하지 않게 흔하지 않게 드물게 드물게 매우 드물게
면역계 이상	비타민 B ₆ 흡수감소 ¹ 이상 ² 저혈당(리나글립틴/메트포르민이 설폰닐우레아와 병용투여 시)	매우 드물게 매우 흔하게
대사 및 영양 이상	미각 장애 ⁷ 기침 ⁸ 식욕부진 ^{8,9} 설사 ^{10,11} 변비(리나글립틴/메트포르민이 인슐린과 병용투여 시)	흔하게 흔하지 않게 흔하지 않게 흔하게 흔하지 않게
신장계 장애	간기능 이상 ¹² 간염 ¹³ 혈관부종 ⁴ 기려움증 ^{10,11} 홍반 ¹⁴ 발진 ¹⁵ 유사천포창 ¹⁶	흔하게 흔하지 않게 드물게 드물게 흔하지 않게 흔하지 않게 드물게
간담도 장애	간기능 이상 ¹² 간염 ¹³ 혈관부종 ⁴ 기려움증 ^{10,11} 홍반 ¹⁴ 발진 ¹⁵ 유사천포창 ¹⁶	매우 드물게 매우 드물게 드물게 드물게 흔하지 않게 흔하지 않게 드물게
피부 및 피하 조직 이상	홍반 ¹⁴ 발진 ¹⁵ 유사천포창 ¹⁶ 중증 및 장애훈을 동반하는 관절염 ⁴ 혈관괴상 ¹⁷ 지질분해소 증가 ¹⁸ 이물감(종기) ¹⁹	드물게 흔하지 않게 매우 드물게 흔하지 않게 드물게 드물게 흔하게 흔하지 않게

1 리나글립틴 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응

2 메트포르민 단독투여에서 보고된 이상반응; 메트포르민 관련 추가 정보는 해당 제제의 허가사항을 참조합니다.

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 B₆ 흡수 저하와 연관이 있었으며 이는 매우 드물게 거대적아구성 빈혈과 같이 임상적으로 심각한 비타민 B₆ 결핍을 가져올 수 있습니다.

** 메트포르민염산염의 치료초기에 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 복통, 구토, 구토, 설사, 식욕저하 등의 위장관계 장애이며 이는 대변부의 경우 자연적으로 회복되었습니다. 이러한 이상반응을 예방하기 위해, 메트포르민염산염을 단독으로 투여할 경우 식사도중 또는 식사 후에 2일 용량을 복용하듯 권장됩니다.

§ 리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)를 참조

† 정상 상한치의 3배 초과 증가

‡ 리나글립틴과 황색 대조약인 글리메페리드를 비교한 CAROLINA 연구임상시험정보 참조에 따르면, 아밀라제의 실험실적 분석에서 리나글립틴 환자군의 0.99%에서, 그리고 글리메페리드 환자군 0.54%에서 정상상한치의 3배 초과 증가를 보였습니다.

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

리나글립틴과 메트포르민을 설폰닐우레아와 함께 투여하였을 때의 이상반응 :

리나글립틴과 메트포르민을 설폰닐우레아와 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응 (리나글립틴+메트포르민+설폰닐우레아 투여군 23.9% vs. 위약 투여군 16.0%)이었으며 이러한 상황에서 추가적으로 나타나는 이상반응으로 확인되었습니다. 저혈당 사례 중 어떤 경우도 중증으로 분류되지 않았습니다.

리나글립틴과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때의 이상반응 :

리나글립틴과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응이었습니다. 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 발생하였습니다 (1.5% vs. 0.9%).

리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)

이 CARMELINA 연구는 대혈관질환 또는 신장질환에 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 심혈관계 및 신장 안전성을 조사하였습니다(3. 전문가를 위한 정보항 참조). 이 연구는 리나글립틴(5mg)을 투여 받은 3494명의 환자와 위약을 투여 받은 3485명의 환자를 포함합니다. 리나글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환, 심부전으로 인한 입원 및 신장결과 사례의 위험을 높이지 않았습니다. 리나글립틴을 투여 받은 환자에서의 총 이상반응 및 중대한 이상반응 발생은 위약을 투여받은 환자에서의 이상반응 발생과 유사하였습니다.

치료군에서 중증의 저혈당사례는 이 약 투여군의 3.0%, 위약 투여군의 3.1%에서 보고되었습니다. 기저 상태에서 설폰닐우레아를 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 2.0%, 위약 투여군의 1.7%에 해당하였습니다. 기저 상태에서 인슐린을 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 4.4%, 위약 투여군의 4.9%에 해당하였습니다.

전체 연구 기간 동안, 급성 책정염 진단은 이 약 투여군의 0.3%, 위약 투여군의 0.1%에서 보고되었습니다.

유사천포창은 이 약 투여군의 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았습니다.

* 국내 시판 후 조사결과 (리나글립틴(단일제))

국내에서 시판된 리나글립틴(단일제) 제제의 제1상에서 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 393건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

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)
	위장관계 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 침습	위장염, 대장포진, 병명염, 급성신우신염, 기관지염, 전신성홍피로증, 패혈증	패혈
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
드물게 (0.1% 미만)	신장계 장애	뇌경색, 말지름증, 알츠하이머형 치매	
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열, 열갈부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	

	피부 및 피하 조직 장애	당뇨병성족부병증, 피부병변	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세포형 (낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포암, 악성신장신육종, 위암, 직장암, 책정암	
	손상, 중독 및 시술상 합병증	반월판손상, 진맥증	
드물게 (0.1% 미만)	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	사각 장애	당뇨병성망막병증	
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	면역계 장애	신경이식실패	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	감염 및 침습	패혈	
	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 나열하였습니다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.9%(37/3,119명, 48건)
	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, 발핵성증, 비염, 연조직염, 인두염, 전신성강피로증, 프피구무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 패혈, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	신장계 장애	뇌경색, 당뇨병성신장병증, 두통, 말지름증, 감각이상, 대장포진 후 신장염, 번반투여, 실신, 알츠하이머형 치매, 출혈	당뇨병성신장병증, 말지름증, 출혈
	전신장애 및 투여부위 상태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사각, 통증	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발작성재, 알레르기성비염, 운동호흡곤란, 잦은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격계 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격계병변, 근육염, 근육통, 연조직괴괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
드물게 (0.1% 미만)	조사	혈중중성지방증에, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변혈당양성성, 황색소각상, 혈중칼륨증, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아티닌(신생물성)증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	난상형탈모, 당뇨병성족부병증, 딸과다증, 탈모, 피부병변, 피부암	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세포형(낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포암, 악성신장신육종, 악성신기장신장신육종, 악성피부신생물, 위암, 직장암, 책정암	
	정신 장애	불안, 정동장애	불안증, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술상합병증	타박상, 골다박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진맥증, 뒷근상치	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	사각 장애	당뇨병성망막병증, 간성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	간성안, 백내장
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복막염, 요실금, 혈뇨	다뇨
	혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간자병증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	내분비 장애	감상신증	
	면역계 장애	신경이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	변혈	

	위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 침습	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 패혈, 대장포진, 병명염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	신장계 장애	아지려움, 감각저하	아지려움

때때로 (0.1 ~ 5% 미만)

	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	

	조사
--	----

		호흡기 흥작 및 증가 장애	발생 장애, 호흡 곤란, 비출혈, 성대 플립
		귀 및 미로 장애	현기증
		대사 및 영양 장애	이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증
		신장을 임신, 여성 및 생식생장장애 및 운동 장애	골수이형성 증후군, 유두종
		내분비 장애	갑상선 증괴
		안질환	유리체 출혈
		정신 장애	착란 상태
		신장 및 요로 장애	아간노
		피부 및 피하 조직 장애	피부염
		혈관 장애	고혈압

5. 일반적 주의

1) 중증 및 장애에 영향을 동반하는 관절증 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 중증의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 중증의 재발이 나타났습니다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투약을 중지합니다.

2) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입궜을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 고소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지루증이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.

3) 비타민 B6

메트포르민은 비타민 B6 수치를 감소시킬 수 있습니다. 낮은 비타민 B6 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B6 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가합니다. 비타민 B6 결핍이 의심되는 경우인할 때는 신장 병증과 같은, 혈청 비타민 B6 수치를 모니터링 해야 합니다. 비타민 B6 결핍 위험 인자가 있는 환자에게는 정기적인 비타민 B6 모니터링이 필요할 수 있습니다. 메트포르민 요법은 메트포르민에 내약성이 있고 급기야 아닌 한 지속되어야 하며, 현행 임상 징상에 따라 비타민 B6 결핍에 대한 적절한 교정 치료라 제공되어야 합니다.

4) 이 약은 부가거나 배어먹지 말고 전체를 삼키고 하며, 정제의 결집이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 합니다.

6. 상호작용

1) 일반

건강한 자원자에서 리나글립틴 10mg 1일 1회와 메트포르민 850mg 1일 2회 병용투여한 결과 리나글립틴이나 메트포르민에 대해 유한한 약동학적 변화를 일으키지 않았습니다.

이 약물에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 리나글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.

2) 리나글립틴

약물상호작용의 실험실적 평가

리나글립틴은 약하게 상강적이고 기전에 의한 약 내지 중등도 정도의 CYP 이소자임 CYP3A4 저해제이나 다른 CYP 이소자임을 저해하는 것으로 CYP 이소자임 유도제도 아닙니다. 리나글립틴은 P-글리코프로테인 기질로서, P-글리코프로테인에 의한 다국산 운반을 약하게 저해합니다. 이러한 결과에 의해, 그리고 동물에서의 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-글리코프로테인 기질과의 상호작용을 야기하지는 않는 것으로 판단됩니다.

약물상호작용의 생체 내 평가

아래 기술된 임상자료는 함께 투여한 약물에 의한 임상적으로 유익한 상호작용 위험이 낮은 것을 나타냅니다. 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유익한 상호작용을 관찰되지 않았습니다.

리나글립틴은 메트포르민, 글리베틸라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 오페린, 디곡신 또는 경구용 피임약에 대해 임상적으로 관련이 있는 영향을 나타내지는 않았으며 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-글리코프로테인 및 유기 양이온 수송체 (OCT) 기질과의 약물상호작용을 야기하는 경향이 낮은 것으로 입증되었습니다.

메트포르민 : 건강한 자원자에서 메트포르민 850mg 1일 3회 및 치료용량을 초과하는 리나글립틴 10 mg 1일 1회 병용투여 결과 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학을 임상적으로 유익하게 변화시키지 않았습니다. 따라서, 리나글립틴은 유기양이온(OCT) 매개 수송체 저해제가 아닙니다. 설포닐우레아 : 리나글립틴 5mg의 정상상태 약물동태는 글리베틸라미드(글리부리드) 1.75 mg 1회 투여, 리나글립틴 5mg 디회 경구투여에 의해 변화되지 않았습니다. 그러나, 글리베틸라미드의 AUC 및 C_{max} 모두 4배 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었습니다. 글리베틸라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되지만, 이러한 자료 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해 줍니다. 글리베틸라미드저혈 CYP2C9에 의해 주로 소설되는 다른 설포닐우레아와 임상적으로 유익한 상호작용은 예상되지 않습니다.

티아졸리디딘온 : CYP2C8 및 CYP3A4 기질인 리나글립틴 1일 10mg과 피오글리타존 1일 45 mg의 병용투여 결과, 리나글립틴, 피오글리타존 또는 피오글리타존의 활성대사의 약동학에 임상적 관련이 있는 영향을 나타내지 않았으며, 이는 생체에서 리나글립틴이 CYP2C8 매개 대사 저해제가 아님을 나타내며, 리나글립틴에 의한 CYP3A4의 생체내 저해는 무시할 정도로 낮은 결론을 뒷받침합니다. 리토나비르 : 유역한 P-글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비르가 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었습니다. 리나글립틴 1회 용량인 5mg과 리토나비르 경구 다화용량인 200mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 C_{max}가 각각 2배 및 3배까지 증가했습니다. 리나글립틴 단독 또는 리토나비어와의 병용 시 정상상태 혈장농도 시뮬레이션으로 노출의 증가는 추측의 증가와 관련이 없다는 것이 확인되었습니다. 이러한 리나글립틴 약동학 변화는 임상적 관련이 없는 것으로 판단됩니다. 따라서 기타 P-글리코프로테인/CYP3A4 저해제와의 임상적 관련이 있는 상호작용은 예상되지 않으며 용량 조절 또한 필요하지 않습니다.

리람피신 : P-글리코프로테인과 CYP3A4의 유역한 유도제인 리람피신이 리나글립틴 5 mg의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었습니다. 리나글립틴과 리람피신의 반분 병용투여로 정상상태 리나글립틴의 AUC와 C_{max}를 각각 39.6% 및 43.9% 저하시키고 트로프 상태에서 DPP-4 저해율 30% 감소시켰습니다. 따라서 강한 P-gp 유도제와 리나글립틴의 병용은 완전한 약효를 얻을 수 없을 지라도, 임상적으로 유효하다고 판단됩니다.

디곡신 : 건강한 자원자에서 리나글립틴 5mg과 디곡신 0.25mg 병용투여는 디곡신의 약물동태학에 영향을 미치지 않았습니다. 따라서, 리나글립틴을 생체 내에서 P-글리코프로테인 매개 운송에 대한 저해제가 아닙니다.

오페린 : 리나글립틴 1일 5mg 투여는 CYP2C9 기질인 Si- 또는 R+) 오페린의 약동학을 변화시키지 않았으며 이는 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 것을 보여줍니다.

심바스타틴 : 건강한 자원자에서 리나글립틴 1일 10mg 투여는 민간한 CYP3A4 기질인 심바스타틴의 정상상태 약동학에 대해 미미한 영향을 나타냈습니다. 리나글립틴 10mg과 심바스타틴 40mg을 6일간 투여하였더니 심바스타틴의 혈중 AUC는 34%, 혈중 C_{max}는 10% 증가하였습니다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약한 저해제로 판단되며 경계 투여하는 CYP3A4에 의한 대사약물의 용량 조절이 필요하지 않습니다.

경구용 피임제 : 리나글립틴 5mg의 병용은 레보노르게스트렐 또는 메티날레스트리드를 정상상태 약동학을 변화시키지 않았습니다. 리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%입니다. 고지혈병이와 함께 투여하였을 때 그 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관없이 투여할 수 있습니다.

3) 메트포르민

(1) 이 약물의 활성성분 중 하나인 메트포르민으로 인해 급성 알코올 중독인 경우(특히 공복, 영양실조 또는 간장애 시에) 유산산증의 위험이 증가되었습니다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 복용을 피해야 합니다.

(2) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세포내 분비를 통해 배출되는 양이온성 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질입니다.

– OCT1 약제제페라필린 등와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
– OCT1 유도제리람피신 등와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
– OCT2 약제제시메딘, 툴루테그라비르, 라놀라진, 트르메토프릴, 반대타민, 이사부코나졸 등와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민인의 혈중 농도가 상승할 수 있음
– OCT2, OCT1 동시 약제제크리조티딘, 올란타피프와 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 필요합니다. OCT 약제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.

또한, 선택적 COX-OO(cyclo-oxygenase) 약제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSADs), 인지오넨(선택적ACE 약제제ACE inhibitors), 인지오넨 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 인지제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 합니다.

(3) 방사선 검사에서 요오드 조영제의 정맥내 투여는 신반응을 야기해서 결국 메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 초래할 수 있습니다. eGFR > 80mL/min/1.73m²인 환자에서 이 약물은 검사 전, 전, 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하고 더 이상 감소되지 않는 것으로 판단된 이후에만 투여할 수 있습니다. 중증도 신장애(eGFR 45–60mL/min/1.73m²인 환자에서 이 약물은 검사 48시간 이전에 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하고 더 이상 감소되지 않는 것으로 판단된 이후에만 투여할 수 있습니다.

(4) 다른 약물과 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.

– 혈당강화 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 살리산도이드계 및 살린오소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제

– 혈당강화 작용을 감약시키는 약제
메피나프린, 고갑상선염, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 티아지드와 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페니토아진계 약제, 페니도인, 잠복체질 결합제

(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈습니다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시켰다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 3%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시켰다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.

(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 오중 배설을 증가시킨다. T_{max}와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다.

7. 임신,수유부에 대한 투여

1) 임신 : 이 약물 또는 각 구성성분으로 임상부에서 실시한 잘 통제된 적절한 연구는 없습니다. 임신한 랫드에서 실시한 비임상 생식독성시험에서는 리나글립틴과 메트포르민 혼합투여에 의한 1차형성은 나타나지 않았습니다. 배양조직로 이 약물은 임신 중재하는 과정을 파하는 것이 좋습니다. 환자가 임신 계획이 있거나 임신 중인 경우, 이상혈당수치와 관련된 태아기형의 위험을 낮추기 위해 인슐린을 투여하여 급성 증상수치와 기꺼운 정도까지 혈당을 유지하여야 합니다.

2) 수유 : 수유 동물에서 메트포르민과 리나글립틴을 혼합 투여한 연구는 수행되지 않았습니다. 동물실험 에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었습니다. 메트포르민은 사람의 우유중 도 분비되며, 리나글립틴이 사람 우유중 통해 분비되는지는 알려지지 않습니다. 따라서 이 약물은 수유 중재는 사용하지 않도록 합니다.

3) 생식 : 이 약물로 사람의 생식성에 대한 영향을 조사하는 연구는 수행되지 않았으나 사람에서의 투여량의 90배를 넘는 240 mg/kg/day의 최고 투여용량까지 실시한 비임상연구에서 생식에 대한 리나글립틴의 독성작용은 관찰되지 않았습니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

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 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 운전 및 기계조작에의 영향

운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았습니다.

11. 과량투여 시의 처리

1) 중상

건강한 피험자에서 실시한 임상시험에서, 리나글립틴 600mg (관장용량의 120배에 해당)까지의 1회 투여용량은 잘 내약되었습니다. 사람에서 600mg을 초과해서 사용한 경험은 없습니다.

메트포르민염산염을 85g까지 사용했을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았습니다. 메트포르민염산염의 과량사용 또는 수반되는 위험은 유산산증을 야기할 수 있습니다. 유산산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야만 합니다.

2) 처치

과량 투여 시, 위장관계로부터 흡수되지 않은 약물을 제거하거나 임상적으로 모니터링하고 필요한 임상처치를 실시하는 등 일반적인 보조치료를 수행하는 것이 좋습니다. 췌산염과 메트포르민을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석입니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

3) 습기를 피하여 보관하십시오.

13. 전문의를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절 개선 목적으로 리나글립틴배설산염과 메트포르민염산염을 포함한 서방성 복합제입니다. 리나글립틴은 디페틸딜펩티다제-4(dpp-4)를 선택적으로 저해하여 포도 당 중재 인슐린 분비를 증대시킵니다(인크레틴 효과). 메트포르민은 간에서 포도당신합성성 (Gluconeogenesis)을 억제하는 기전을 통해 혈당을 낮추고, 간 혹은 지방세포의 인슐린 저항성을 낮추는 것으로 알려져 있습니다.

2) 약동학적 정보^{*)}

이 약리나글립틴배설산염 6.67 mg/리나글립틴으로서 5 mg)/메트포르민염산염 1000 mg)과 기하가변 약곡(리나글립틴 5mg 단일제와 메트포르민염산염서방형) 1000mg 단일제를 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회경구 투여하여 38명의 혈중 리나글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내에서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다. 별도의 시험에서 시험약과 대조약을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 시 단회경구 투여하여 35명의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내에서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

^{*)} 이 약은 (주)대웅제약과 라타트라뉴오사방정과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)다스제약에 위탁 제조하였음.

3) 임상시험 정보

메트포르민 단독요법에 대한 리나글립틴의 추가병용

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴의 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈금리 위약-대조 시험에서 평가되었습니다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 정복혈당(lasting plasma glucose, FPG) 감소-21.1 mg/dL) 및 식후 2시간 혈당(2-hour post-prandial glucose, 2h-FPG) 감소-67.1 mg/dL)를 나타냈으며, HbA1c 7% 미만 달성 환자 비율은 위약 대비 더 높았습니다.

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 0.03, 0.29)로 비열등하였습니다(비열등성 마진 0.35%) 메트포르민 단독요법으로 불충분한 혈당 조절을 나타난 환자에서 대한 리나글립틴 5 mg 1일 1회 대비 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 투여의 유효성 및 안전성은 12주 지속 기간 이중 눈금리 위약-대조 시험에서 평가되었습니다. 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 또는 리나글립틴 5 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 통계적용을 위한 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 유사하였습니다.

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, 요인인(factorial)연구에서 평가되었습니다. 리나글립틴 2.5 mg)과 메트포르민 500 mg 또는 리나글립틴 2.5 mg)과 1000 mg 1일 2회 요법은 두 약물의 단독요법에 비해 혈당 관련 파라미터의 유익한 개선을 보였습니다(다표). 대체로 베이사린인 대비 HbA1c가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났습니다.

표1. 식이요법과 운동으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 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
베이사린인 평균	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
24주차 베이사린인 대비 변화 (보정된 평균)		0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1
리나글립틴 5 mg 단독투여 대비 변화 (95% CI)				-0.77** (-0.99, -0.55)		-1.14** (-1.36, -0.92)
메트포르민 단독투여 대비 변화 (95% CI)				-0.58** (-0.73, -0.39)		-0.51** (-0.73, -0.30)

* 리나글립틴의 1일 총 용량은 5 mg으로 동일합니다

**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 평가되었습니다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 보였습니다(위약대비-0.62% 변화). 또한, 리나글립틴 의 HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 -12.7 mg/dL이었습니다.

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 베이사린인으로 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 -0.32%(메트포르민과 엠파글리플로진 10mg 배경요법) 및 -0.47%(메트포르민과 엠파글리플로진 25 mg 배경요법)으로 유익한 차이를 보였습니다. 베이사린인 HbA1c가 7% 이상인 환자를 대상으로 목표인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았습니다.

베이사린인 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=42에서 리나글립틴의 추가병용에 대한 24주차 베이사린인으로 보정된 평균 HbA1c의 감소는 위약 대비 각각 -0.33%(p=0.0875) 및 -0.62%(p=0.0046)이었습니다.

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 평가되었습니다. 24주차 다양한 인슐린 요법(인슐린 단독, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 피오글리타존, 인슐린과 메트포르민 및 피오글리타존)에 대한 리나글립틴의 추가병용은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈습니다 (위약 대비 HbA1c -0.65% 변화). 경구용 혈당강화제 배경요법에 따른 하위군 분석에서 인슐린과 메트 포르민 배경요법(전체 78%)에 대한 HbA1c 감소 효과는 전체 혈당과 유사하였습니다.

리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARMELVIA)

CARMELVIA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자 6,979명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5mg(3,494명) 또는 위약(3,485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구입니다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명(1.4%)과 신장질환 환자 3,448명(62.3%)을 포함하고 있습니다. 사구체 여과율(eGFR)이 45 이상 60 mL/min/1.73m²미만인 환자는 약 19%, 30 이상 45mL/min/1.73m²미만인 환자는 약 28%, 그리고 30 mL/min/1.73m²미만인 환자는 약 15%였습니다. 기저 상태에서의 평균 HbA1c는 8.0%이었습니다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P+MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었습니다. 신장 복합 평가 변수는 신장질환 사망 또는 지속성 말기신장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의됩니다.

중앙값으로 2.2년의 추적 후, 표준 치료가 추가된 리나글립틴을 주요한 심혈관계 이상 병명 또는 신장 결과/심장의 위험을 높이지 않았습니다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제 2형 당뇨병 환자군과 비교 하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았습니다.

표2. CARMELVIA 연구의 치료군에 따른 복합분석 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***	66 (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 사제가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 심혈관계 사망 연구 (CAROLINA)

CAROLINA는 심혈관계 위험이 높거나 확인된 합병증이 있는 초기 2형 당뇨병 환자 6,033명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자에 대한 표준 치료(83%)의 한에서이러오 메트포르민 기반 요법을 포함해 리나글립틴 5mg(3,023명) 또는 글리메피리드 1-4mg(3,010명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구입니다.

연구 대상자의 평균 연령은 64세이며, 2,030명(34%)의 환자가 70세 보다 고령이었습니다. 이 연구대상자에는 2,089명(35%)의 심혈관계 질환 환자와 기저상태에서 eGFR이 60 mL/min/1.73m²미만인 1,130명(19%)의 신장애 환자가 포함되어 있습니다. 기저상태에서 평균 HbA1c는 7.15%이었습니다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P+MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었습니다. 중앙값으로 6.25년의 추적 후, 리나글립틴은 글리메피리드와 비교하여 주요한 심혈관계 이상 반응(표3)의 위험을 증가시키지 않았습니다. 결과는 환자의 메트포르민 치료여부와 무관하게 일관되게 나타났습니다.

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

	리나글립틴 5mg		글리메피리드 (1~4mg)		위험비 (Hazard ratio) (95% CI)
	대상자 수 (%)	발생률/ 1000PY*	대상자 수 (%)	발생률/ 1000PY*	
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)**