

※030406
-1140904



그리타존정

(피오글리타존염산염)

15mg

ILDONG

전문의약품	분류번호	396(당뇨병용제)
-------	------	------------

그리타존정은 1일 1회 투여로 당뇨병 환자의 인슐린 저항성을 개선하여 우수한 혈당강화효과를 나타냅니다. 그리타존정은 인슐린 분비를 자극하지 않으므로 체중세포 보호를 통한 당뇨병 환자의 장기치료약제로 적합합니다. 그 외에도 심혈관 질환의 독립적 위험인자인 중성지방을 감소시키며, HDL-콜레스테롤을 증가시켜 동맥경화의 예방에도 도움을 줍니다.

원료약품의 보량 (1정중)
피오글리타존염산염(별구).....16.53 mg
(피오글리타존으로서 15.0 mg)

성상
이 약은 백색의 원형 정제입니다.



효능·효과

이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.
1. 이 약은 단독요법으로 투여합니다.
2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여합니다.
 데는 경우용 혈당강화제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포르민 혹은 인슐린과 함께 병용투여합니다.
제2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양 상담이 필요하며 경우에 따라서는 체중감량도 요구되고 운동요법도 실시하여야 합니다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 초기치료뿐만 아니라 약물요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요합니다.

용법·용량

이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 경구투여합니다.
당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 합니다. 가장 이상적인 방법은 공복혈당(FBG)보다는 더 정확한 진단방법인 당화헤모글로빈(HbA1c) 수치를 보이며 치료의 반응을 평가하여야 합니다. 당화헤모글로빈은 과거 2~3개월 간의 혈당상태를 반영합니다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 당화헤모글로빈의 변화를 평가하기에 적당한 기간(최소 3개월)은 투여 하여야 합니다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않습니다.

1. 단독요법

이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 피오글리타존으로서 1일 1회 15 mg으로 시작할 수 있습니다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 이 약으로서 1일 1회 30 mg까지 증량할 수 있습니다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 합니다.

2. 병용요법

1) 설포닐우레아 : 이 약은 설포닐우레아제 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여합니다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아제 약물은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 그러나 만약 환자가 저혈당 증세를 보이면 설포닐우레아 투여량을 줄여야 합니다.
2) 메트포르민 : 이 약은 메트포르민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15 mg을 투여합니다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포르민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당 증세 때문에 메트포르민 투여량을 조절할 필요가 있을 것 같지는 않습니다.
3) 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15 mg을 투여합니다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지합니다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당 증세를 보이거나 혈장 글루코스 농도가 100 mg/dL 이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10 ~ 25 %까지 감량할 수 있습니다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절합니다.

● 최대 권장용량

단일요법 또는 설포닐우레아, 메트포르민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30 mg을 초과하는 용량은 권장되지 않습니다. 신기능부전 환자에서의 투여량 조정이 권장되지 않습니다. 치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 야비노전달효소 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2.5배 이상의 임상적 증거를 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안됩니다.)이상반응 및 일반적 주의항의 간에 대한 작용 참고. 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장됩니다. 다른 티오졸리딘디온과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 이 약을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 일부 환자에서 율혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있습니다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종, 호흡에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 합니다.
- 심부전 환자는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안됩니다. 중증성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
- 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
이 약은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)에 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있습니다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 합니다. (일반적 주의 항 환자를 위한 정보 참조). 이러한 증상 및 징후가 나타난 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여가 중단이나 용량 감소가 고려되어야 합니다.
제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 이 약 15 mg 및 30 mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였습니다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였습니다. : 동맥성 고혈압(57.2%), 말초 신경병증(22.6%), 관상 동맥질환(19.6%), 망막증(13.1%), 심근경색(8.8%), 혈관질환(6.4%), 협심증(4.4%), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작(4.1%), 및 율혈심부전(2.3%). 이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187 명의 환자 중 아무도 율혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 이 약 15 mg과 인슐린을 투여 받은 191 명의 환자 중 2명(1.0%)과 이 약 30 mg과 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1%)이 율혈심부전으로 전개되었습니다. 이 네 명의 환자를 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었습니다. 또한, 이 약과 인슐린을 병용투여한 24 주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 % (1/345) 및 45 mg 투여군의 0.9 % (3/345)가 중대한 이상반응으로 율혈심부전을 보고되었습니다. 이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 율혈심부전의 증가 위험을 예방할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았습니다.
제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였습니다. 이 약 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였습니다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았습니다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 합니다.
- 대혈관 합병증 시세에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)
PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 이 약(2,605 명을 1일 1회 45 mg까지의 강제 적정(force- titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명을 투여하였으나) (이상반응항 참조), 중대한 심부전을 나타난 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자군(6.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았습니다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생률은 이 약 투여군 환자에서 1.5 % (40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 % (37명)였습니다. 베이스라인에서 이 약과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 % (54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였습니다. 이 약과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 % (94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)이었습니다.
- 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 적발뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광염에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민반응이 알려진 환자
 - 심부전 환자 또는 심부전 병력 환자(중증심부전에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로는 심부전증 악화로 인해 발생되었다는 보고가 있습니다.)
 - 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자 4) 간장애 환자 5) 중증 신장애 환자
 - 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
 - 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자(인슐린 주사에 의한 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적합하지 않습니다.)
 - 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자 9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.
- ### 3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여하십시오.
- 다른 경우용 혈당강화제를 복용중인 환자 2) 폐경전 여성 3) 부종이 있는 환자
 - 심부전 발병 우려가 있는 심근경색, 협심증, 심근증, 고혈압성 심질환 등의 심질환이 있는 환자(순환혈장량의 증가에 의해 심부전을 악화시킬 우려가 있습니다.)
 - 신기능장애 환자 6) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
 - 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사습관, 식사섭취량의 부족 또는 식약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
 - 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.) 9) 과도한 알코올 섭취(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.) 10) 고령자

4. 이상반응

1) 위약 임상시험 및 시판후 조사
(1) PROactive 임상시험에서 이 약을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2,605명의 환자를 포함하여, 8,500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중 가맹, 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았었습니다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 이 약을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 이 약을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 이 약을 투여 받았었습니다. 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험 6건을 통합하였을 때, 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 4.5 %였고, 대조약을 투여 받은 환자의 경우 5.8 %였습니다. 시험 중단을 유발한 가장 흔한 이상 반응은 부적절한 혈당조절과 관련되어 있었으나 이들 이상 반응의 발생률은 위약(3.0 %)에 비해 이 약(1.5 %)에서 더 낮았습니다. PROactive 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 9.0 %였고, 위약을 투여 받은 환자의 경우 7.7 %였습니다. 율혈심부전은 시험 중단을 유발한 가장 흔한 중대한 이상 반응이었으며, 이 약을 투여 받은 환자의 1.3 %, 위약을 투여 받은 환자의 0.6 %에서 발생하였습니다.
(2) 흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험
이 약에 대한 16 ~ 26주 위약대조 병용요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표1과 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자들에게 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다. 이들 이상 반응 중 어떤 것도 이 약의 용량과 관련되지 않았습니다.

표1 이 약에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응			
환자 비율(%)			
	위약 (259명)	피오글리타존염산염 (606명)	
상기도 감염	8.5	13.2	
두통	6.9	9.1	
부비강염	4.6	6.3	
근육통	2.7	5.4	
인두염	0.8	5.1	

(3) 흔한 이상반응 : 16 ~ 24주 병용요법 임상시험
설포닐우레아에 이 약을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체적인 발생률 및 종류는 표2와 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.

표2 설포닐우레아에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들			
16주 위약대조 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 이 약 30 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응			
환자 비율(%)			
	위약+ 설포닐우레아 (187명)	이 약 15 mg + 설포닐우레아(184명)	이 약 30 mg + 설포닐우레아(189명)
부종	2.1	1.6	12.7
두통	3.7	4.3	5.3
복부팽만	0.5	2.7	6.3
체중 증가	0	2.7	5.3

24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 이 약 30 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 이 약 45 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

환자 비율(%)		
	이 약 30 mg + 설포닐우레아(351명)	이 약 45 mg + 설포닐우레아(351명)
저혈당	13.4	15.7
부종	10.5	23.1
상기도 감염	12.3	14.8
체중 증가	9.1	13.4
오로 감염	5.7	6.8

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
(4) 메트포르민에 이 약을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표3과 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.

표3 메트포르민에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들		
16주 위약대조 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 이 약 + 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
환자 비율(%)		
	위약 + 메트포르민(160명)	이 약 30 mg + 메트포르민(168명)
부종	2.5	6.0
두통	1.9	6.0

24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 이 약 30 mg + 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 이 약 45 mg + 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

환자 비율(%)		
	이 약 30 mg + 설포닐우레아(411명)	이 약 45 mg + 설포닐우레아(416명)
상기도 감염	12.4	13.5
부종	5.8	13.9
두통	5.4	5.8
체중 증가	2.9	6.7

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
(5) 인슐린에 이 약을 병용투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표4와 같습니다. 아래 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.

표4 인슐린에 이 약을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들			
16주 위약대조 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약+인슐린을 투여 받은 환자에 비해 이 약 30 mg + 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응			
환자 비율(%)			
	위약 + 인슐린(187명)	이 약 15 mg + 인슐린(191명)	이 약 30 mg + 인슐린(188명)
저혈당	4.8	7.9	15.4
부종	7.0	12.6	17.6
상기도 감염	9.6	8.4	14.9
두통	3.2	3.1	6.9
체중 증가	0.5	5.2	6.4
요통	4.3	2.1	5.3
어지럼증	3.7	2.6	5.3
복부팽만	1.6	3.7	5.3

24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 이 약 30 mg + 인슐린을 투여 받은 환자에 비해 이 약 45 mg + 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

환자 비율(%)		
	이 약 30 mg + 인슐린(345명)	이 약 45 mg + 인슐린(345명)
저혈당	43.5	47.8
부종	22.0	26.1
체중 증가	7.2	13.9
오로 감염	4.9	8.7
설사	5.5	5.8
요통	3.8	6.4
혈중 크레아티닌(미제(X) 상승	4.6	5.5
부비동염	4.6	5.5
고혈압	4.1	5.5

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
(6) PROactive 임상시험에서 보고된 흔한 이상 반응의 전체 발생률 및 종류는 표5와 같습니다. 아래 요약된 반응은, 5%를 초과하여 발생한 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자들에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상 반응을 나타냅니다.

표5 PROactive 임상시험 : 이 약을 투여 받은 환자(%)5%에서 보고된 이상 반응 및 위약에 비해 더 흔하게 보고된 이상 반응의 발생률 및 종류		
환자 비율(%)		
	위약(2633명)	이 약(2605명)
저혈당	18.8	27.3
부종	15.3	26.7
심부전	6.1	8.1
사지 통증	5.7	6.4
요통	5.1	5.5
홍통	5.0	5.1

평균 환자 추적 기간은 34.5개월이었습니다.
(7) 율혈심부전 : 16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 율혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 표6과 같습니다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었습니다.

표6 기타 이상 반응(율혈심부전)					
설포닐우레아에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자					
환자수(%)					
	위약대조 임상시험(16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 설포닐우레아(187명)	이 약 15 mg + 설포닐우레아(184명)	이 약 30 mg + 설포닐우레아(189명)	이 약 30 mg + 설포닐우레아(351명)	이 약 45 mg + 설포닐우레아(351명)
최소 1건 이상의 율혈심부전 사례	2(1.1 %)	0	0	1(0.3 %)	6(1.7 %)
입원	2(1.1 %)	0	0	0	2(0.6 %)

인슐린에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자

환자수(%)					
	위약대조 임상시험(16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 인슐린 (187명)	이 약 15 mg + 인슐린(191명)	이 약 30 mg + 인슐린(184명)	이 약 30 mg + 인슐린(345명)	이 약 45 mg + 인슐린(345명)
최소 1건 이상의 율혈심부전 사례	0	2(1.0 %)	2(1.1 %)	3(0.9 %)	5(1.4 %)
입원	0	2(1.0 %)	1(0.5 %)	1(0.3 %)	3(0.9 %)

메트포르민에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자

환자수(%)					
	위약대조 임상시험(16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 메트포르민 (160명)	이 약 30 mg + 메트포르민(168명)	이 약 30 mg + 메트포르민(411명)	이 약 45 mg + 메트포르민(416명)	
최소 1건 이상의 율혈심부전 사례	0	1(0.6 %)	0	1(0.2 %)	
입원	0	1(0.6 %)	0	0	1(0.2 %)

(8) 제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기의 율혈심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 이 약 1일 용량 30 ~ 45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10 ~ 15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여 받았습니다. 이 임상시험에서 보고된 율혈심부전 관련 이상반응의 발생률은 표7과 같습니다.

표7 이 약 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 율혈심부전 환자에서의 기타 이상반응(율혈심부전)		
피합자 수(%)		
	이 약(262명)	글리부리드(256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망(망결막)	5(1.9 %)	6(2.3 %)
율혈심부전 악화로 인한 1회 입원(망결막)	26(9.9 %)	12(4.7 %)
율혈심부전으로 인한 응급실 방문(망결막)	4(1.5 %)	3(1.2 %)
시험 기간 동안 율혈심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

(9) PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 율혈심부전 사례는 표8과 같습니다.

표8 PROactive 임상시험에서의 기타 이상 반응(율혈심부전)		
피합자 수(%)		
	위약(2,633명)	이 약(2,605명)
율혈성 심부전 사례로 인한 최소 1회 이상 입원	108(4.1%)	149(5.7%)
치명적	22(0.8 %)	25(1.0 %)
비-치명적 입원	86(3.3 %)	124(4.7 %)

(10) 심혈관계 안전성 : PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 이 약을 투여한 시험군(n = 2,606), 이 약을 1일 용량 45 mg까지 강제 작성하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었습니다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE 저해제, 안지오텐신수용제 차단제, 칼륨채널차단제, 질산염 제제, 이노제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었습니다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)은 8.1 %였습니다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었습니다. 이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 위험에 미치는 이 약의 영향을 조사하는 것이었습니다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(PCI를 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 뒷부분의 주요 하지 절단 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재간섭)이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례에도 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었습니다. 이 약을 투여 받은 피합자 중 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피합자 중 572명(21.7 %)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90: 95 % 신뢰구간: 0.80, 1.02; p = 0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였습니다. 이러한 복합 변수 중 최후 사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 이 약과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이 약과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었습니다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표9와 같습니다.

표9 PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수				
심혈관계 사례	위약 2,633명		이 약 2,605명	
	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n
모든 사례	572(21.7)	900	514(19.7)	803
모든 원인에 의한 사망	122(4.6)	186	110(4.2)	177
비치명적 심근 경색	118(4.5)	157	105(4.0)	131
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)	92
급성 관상 동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)	65
심혈관 중재술(CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)	195
다리 절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리 혈관 재간섭	57(2.2)	92	71(2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percuteaneous intervention)
(11) 체중 증가 : 이 약을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했습니다. 체중 증가 기전은 명확하지 않습니다. 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것입니다. 16 ~ 26주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험, 그리고 PROactive 임상시험에서의 이 약과 위약에 대한 체중 변화는 표10 및 11과 같습니다.

표10 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)				
	대조군(위약)	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
	중앙값(25th/75th%)	중앙값(25th/75th%)	중앙값(25th/75th%)	중앙값(25th/75th%)
단독요법(16 ~ 26주)	-1.4(-2.7,0.0)n=256	0.9(-0.5,3.4)n=79	1.0(-0.9,3.4)n=188	2.6(0.2,5.4)n=79
병용요법 (16 ~ 26주)	설프닐우레아 -0.5(-1.8,0.7)n=187	2,0(0.2,3.2)n=183	3.1(1.1,5.4)n=568	4.1(1.8,7.3)n=333
	메트포르민 -1.4(-3.2,0.3)n=160	N/A	0.9(-1.3,0.2)n=567	1.8(-0.9,5.0)n=407
	인슐린 0.2(-1.4,1.4)n=182	2.3(0.5,4.3)n=180	3.3(0.9,5.3)n=522	4.1(1.4,6.8)n=338

표11 PROactive 임상시험에서 이중눈가림 치료 기간 동안 이 약을 투여 받은 피험자 vs 위약을 투여 받은 피험자에서의 체중 변화 중앙값		
	위약	이 약
	중앙값(25th/75th%)	중앙값(25th/75th%)
최종 방문 시 기저치로부터의 체중 변화(kg)	-0.5(-3.3, 2.0)n=2,581	+3.6(0.0, 7.5)n=2,560

단, 이 약 및 위약 모두에 대한 노출 기간 중앙값은 2.7년이었습니다.

(12) 부종 : 이 약 복용으로 유발된 부종은 이 약을 중단할 경우 가역적입니다. 울혈성부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않습니다. 이 약에 대한 임상 연구에서 발생한 부종 관련 이상 반응의 빈도 및 종류는 표12와 같습니다.

표12 이 약을 투여 받은 피험자에서의 부종 관련 이상 반응				
	피험자 수(%)			
	위약	이 약 15 mg	이 약 30 mg	이 약 45 mg
단독요법(16 ~ 26주)	3(1.2%)n=259	2(2.5%)n=81	13(4.7%)n=275	11(6.5%)n=169
병용요법 (16 ~ 26주)	설프닐우레아 4(2.1%)n=187	3(1.6%)n=184	61(11.3%)n=540	58(23.1%)n=351
	메트포르민 4(2.5%)n=160	N/A	34(5.9%)n=573	51(23.9%)n=346
	인슐린 13(7.0%)n=187	24(12.6%)n=191	109(20.5%)n=539	90(26.1%)n=415

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 “부종”이라는 용어로 통합되었습니다.

표13 PROactive 임상시험에서 피험자에서의 부종 관련 이상 반응	
피험자 수(%)	
위약 2,633명 419(15.9%)	이 약 2,605명 712(27.3%)

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 “부종”이라는 용어로 통합되었습니다.
(13) 간에 대한 작용 : 현재까지의 이 약에 대한 대조 임상시험 자료에서 이 약의 원인 간독성에 대한 근거는 없었습니다. 임상시험의 첫 48주 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 혈청 ALT 수치를 측정하였을 때, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우에 대한 발생률을 평가하기 위해 이 약을 메트포르민 및 인슐린 요법에 병용 투여한 것을 글리부리드와 비교한 한 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 3년 임상시험이 특별히 설계되었습니다. 이 약을 투여 받은 피험자 1,051명 중 총 3명(0.3%), 글리부리드를 투여 받은 피험자 1,046명 중 총 9명(0.9 %)이 정상범위 상한치의 3배를 초과한 ALT 수치를 나타냈습니다. 현재까지 이 약 대조 임상시험 자료에서 이 약을 투여 받은 피험자 중 정상범위 상한치의 3배를 초과한 혈청 ALT 수치 및 이에 상응하는 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 총 빌리루빈 수치를 보인(이 둘의 조합은 중증 약물 유발 간 손상 가능성을 임시함) 피험자는 없었습니다.

(14) 저혈당 : 이 약 임상시험에서 저혈당 이상 증상은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사(lingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았습니다. 설프닐우레아에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 30 mg의 경우 3.7%, 위약의 경우 0.5 %였습니다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 15 mg의 경우 7.9 %, 이 약 30 mg의 경우 15.4 %, 위약의 경우 4.8 %였습니다. 설프닐우레아에 병용 투여한 24주 임상시험(15.7 % vs. 13.4 %) 및 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험(47.8 % vs. 43.5 %) 모두에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 30 mg에 비해 이 약 45 mg에서 더 높았습니다. 이들 4건의 임상시험에서 3명의 피험자가 저혈당으로 인해 입원하였습니다. 3명의 피험자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 이 약 30 mg(0.9 %)을 투여 받고 있었습니다. 추가로 14명의 피험자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당 위험자의 평생시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨을 보고하였습니다. 이들 피험자들은 설프닐우레아와 병용하여 이 약 45 mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 이 약 30 mg 또는 45 mg(12명)을 투여 받고 있었습니다.

(15) 방광염 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 유사한 메트에서 방광 용암이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약을 3년간의 임상시험 22건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5 명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었습니다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 이 약의 경우 62(0.16 %), 위약의 경우 22(0.05 %)으로 나타났습니다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과관계는 확인할 수 없습니다.

(16)임상경사치에의 영향

① 혈액학 : 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있습니다. 위약대조 단독요법 임상 시험에서 위약을 투여 받은 환자의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1 % ~ +1 %인 것에 비하여, 이 약을 투여 받은 환자들에서 평균 헤모글로빈 수치가 2 % ~ 4 %로 감소하였습니다. 이러한 변화는 치료 시작 후 첫 4 ~ 12주 이내에 주로 발생하였으며 이후에 상대적으로 일정하게 유지되었습니다. 이러한 변화는 이 약 투여와 관련된 혈장용적 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않습니다.

② 크레아티닌키나제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아티닌키나제(CK)를 임상시험 계획서에서 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CK 단독 상승이 이 약을 투여 받은 피험자 9명(0.2 %)에서 관찰되었습니다. 이 약을 투여 받은 피험자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 있었습니다. 이들 환자 중 6명은 이 약 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 상승이 발견되었으며, 현병의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였습니다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었습니다. 이러한 반응과 이 약 요법과의 연관성은 알려지지 않았습니다.

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용 기간 동안 다음 이상반응들이 확인되었습니다. 이들 이상반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 해당 이상반응의 발생률을 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다.

- 식욕 감소를 동반한 당뇨병성 환반부종의 발병 또는 악화
 - 치명적 및 비-치명적인 간부전
- 이 약을 투여 받은, 이전에 심장 질환의 병력이 있거나 없는 환자 모두 및 인슐린을 병용 투여하거나 하지 않은 환자 모두에서 울혈성부전에 대한 시판 후 보고가 보고되었습니다. 시판 후 경험에서 임상시험에서 일반적으로 관찰된 증도를 초과하여 비정상적으로 빠른 체중 증가에 대한 보고가 있었습니다. 이러한 체중 증가를 경험한 환자들은 과도한 부종 및 울혈성부전과 같은 체액 축적 및 조직 관련 사례에 대하여 평가되어야 합니다.

3) 국내 시판 후 조사

(1) 국내에서 재심사를 위하여 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.80 %[37/713,454명, 445건]로 보고되었고, 이 중 심혈관계 유해사례는 1.37 %[184/13,454명]였습니다. 이 약과 인과관계가 배제할 수 없는 약물유해사례는 1.58 %[212명/13,454명, 236건]로 조사되었으며, 부종 0.54%(73명/13,454명, 74건), 체중증가 0.46 %[62명/13,454명, 62건], 저혈당증 0.13%(17명/13,454명, 17건), 어지럼 0.07 %[9명/13,454명, 9명], 상기도감염 0.03 %[4명/13,454명, 4건], 혈당증가 0.04 %[6명/13,454명, 6건], ALT/AST 상승 0.03 %[4명/13,454명, 4건], 식욕부진, 기력소, 위약 부족, 두통 0.02 %[3명/13,454명, 3건], 가슴통증, 피로, 식욕, 소화불량, 구역, 메로움, 가려움 0.01 %[2명/13,454명, 2건], 가슴불쾌, 떨림, 오한, 위장자질통, 복통, 명치불편, 저림감, 협심증, 근육경직, 머리통증, 간효소 증가, 간질한 악화, 두드러기, 소진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘없음증, 단맥함, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불만증, 졸림, 단순해르페스, 시각흐림, 고혈압, 고열한, 심장기능상실, 기립 저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성장기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났습니다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질환악화, 무릎이상, 뇌졸중이 각 0.01 %[1명/13,454명, 1건]이었습니다. 시판 전 임상시험에서 나타지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41 %[55명/13,454명, 63건]으로 어지럼 0.07%[9명/13,454명, 9건], 식욕부진, 배만, 위약 부족이 0.02 %[3명/13,454명, 3건], 가슴통증, 피로, 식욕, 소화불량, 구역, 기침, 가려움, 떨림 0.01 %[2명/13,454명, 2건], 가슴불쾌, 위장자 질환, 명치불편, 복부팽만, 저림감, 오한, 근육경직, 머리통증, 간질환악화, 두드러기, 소진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘없음증, 단맥함, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불만증, 졸림, 단순해르페스, 시각흐림, 고혈압, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성장기능이상, 심근경색증, 복통, 심장기능상실 각 1건 보고되었습니다[재심사결과 반영].

(2) 티아졸리딘디온계 약물의 심혈관계 위험과 관련한 분석 결과, 전체 환자 13,454명 중 심혈관계 동반질환(혈당 장애 포함)이 있는 환자는 3,224명(23.96 %)이었으며, 심혈관계 동반질환이 없는 환자는 10,230명(76.04 %)이었습니다. 심혈관계 유해사례, 부종의 발현율이 심혈관계 동반질환이 있는 환자에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났습니다[표14 참고].

표14 심혈관계 동반질환 유무에 따른 심혈관계 유해사례 및 심혈관계 이외의 유해사례		
	심혈관계 동반질환이 있는 환자 (3,224명)	심혈관계 동반질환이 없는 환자 (10,230명)
심혈관계 유해사례	2.48 %[80명]	1.02 %[104명]
부종	1.15 %[37명]	0.44 %[45명]
심혈관계 이외의 유해사례	2.67 %[86명]	1.22 %[125명]
어지럼	0.25 %[8명]	0.08 %[8명]

(3) 신장에 대한에서의 발현율(19.39 %, 19/98명)은 신장에가 없는 환자에서의 발현율(2.68 %, 358/13,356 명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다(p < 0.0001, odds ratio = 4.787).

(4) 간장애 환자에서의 발현율(6.33 %, 23/276명)은 간장애가 없는 환자에서의 발현율(2.69 %, 354/13,178 명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다(p < 0.0001, odds ratio = 1.719).

5. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항혈당효과를 나타냅니다. 그러므로 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증 치료 목적으로 사용하련 안됩니다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여합니다. 인슐린 저항성 기준은 신체질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비상태가 급격시 혈중 인슐린 값으로 5 u U/mL이상입니다.

2) 방광염 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 22건에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상시험 22건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5 명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었습니다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 이 약의 경우 6 건(0.16 %), 위약의 경우 22건(0.05 %)으로 나타났습니다. 현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 이 약에 노출 되지 않은 피험자들에 비해 이 약에 노출된 피험자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었습니다(ALT 1.2[95 % CI 0.9 ~ 1.5]). 이 약에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 이 약치료에 대한 노출을 위험 증가HR 1.4[95 % CI 0.9 ~ 2.1]와 관련이 있었고, 이 약을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였습니까HR 1.4 [95 % CI 1.03 ~ 2.0]). 이 시험에 대한 최종 결과는 이 약을 12개월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40 % 증가시킴을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 39명(1.4)의 절대적 증가라고 동일합니다.(10,000명당 약 7건 [이 약을 복용하지 않은 경우에서 10,000명당 약 10건 [이 약을 복용한 경우으로 증가], 피오글리타존이 방광암에 대한 중증 촉진자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족합니다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용하는 안 되며 이 약을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안됩니다.)

3) 저혈당증 : 인슐린 또는 다른 항 당뇨병 약물(특히 설프닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제)과 이 약을 병용 투여 받는 환자들은 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로, 저혈당 위험을 줄이기 위해 병용 투여되는 항당뇨병 약물의 용량 감소가 필요할 수 있습니다.

4) 심혈관계 : 뉴욕성상학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들을 배제한 미국의 위약대조 임상시험에서, 이 약을 단독요법으로 치료하거나 설프닐우레아 또는 메트포르민과 병용한 환자를 대 위약-투여 환자들에서, 용적팽창(volume expansion)과 연관된 중대한 심장 이상반응의 발생률이 증가하지 않았습니다. 인슐린 병용 연구에서, 이 약을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 지닌 환자들 중 소수가 울혈성 심부전으로 전개되었습니다(치료할 참조). 이 약은 임상시험에서 뉴욕성상학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들에 대하여 연구되지 않았으며 대조 적용중으로 하지 않습니다. 이 약의 시판후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성부전의 증례가 보고되었습니다.

5) 부종 : 대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자들에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서, 부종이 더 빈번하게 보고되었으며, 용량과 관련이 있었습니다. 시판후 경험에서, 부종의 새로운 발병이나 악화가 보고되었습니다. 부종이 있는 환자들의 경우 이 약을 주의하여 사용해야 합니다(이상반응항 참조). 이 약을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성부전을 유발할 수 있습니다. 이 약을 포함한 울혈성부전에 대한 위험이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여 하여야 합니다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈성부전의 증상 및 징후에 대해 모니터링 되어야 합니다.

6) 배란 : 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinedione)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에게 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있습니다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 임상시험에서는 이러한 환자들 간의 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발상 증거가 알려지지 않았습니다.

7) 간에 대한 작용 : 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전과에 대한 시판 후 보고가 있었습니다. 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았습니다. 이 약에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없습니다. 제2형 당뇨병 환자들은 지장간이나 무작위 울혈성부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있습니다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수제(혈청 ALT, AST, ALP 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장됩니다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 합니다. 간, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 황색소 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속하 간 검사를 수행합니다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 합니다. 간 검사 이상에 대한 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안됩니다. 다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 증-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안됩니다. 혈청 ALT 도는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있습니다.

8) 환반부종 : 이 약의 시판 후 조사에서 환반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자에서 보고되었습니다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으며, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았습니다. 대부분의 환자들은 환반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈습니다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 환반 부종 증상이 개선되었습니다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과 의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 합니다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사에게 진료를 받아야 합니다(이상반응항 참조.).

9) 골절 : PROactive시험에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자가 표준 치료에 부가적으로 이 약(n = 2,605), 이 약 용량을 1일 45 mg까지 강제 적정 또는 위약(n = 2,633)군에 무작위 배정되었습니다. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5 %[23/905]였는데 비해, 이 약의 경우 5.1 %[44/870]였습니다. 이러한 차이는 치료 첫 해 후에 관찰되었으며, 시험 기간 동안 지속되었습니다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 하지와 원위 상지(distal upper limb)를 포함한 비특정 골절이었습니다. 이 약(1.7 %)로 치료 받은 남성에서는 위약(2.1 %) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았습니다. 이 약으로 치료 시, 특히 여성 환자에서, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 합니다.

10) 대혈관 합병증 : 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았습니다.

11) 신장성 검사 : 혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터링하기 위하여 정기적으로 공복시 혈당(FPG) 및 당화해모글로빈(HbA1C)측정이 수행되어야 합니다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장됩니다(이상반응 및 일반적 주의 중간에 대한 작용 참조).

12) 신장에 환자 : 중증도(크레아티닌청속을 30 ~ 60 mL/min) ~ 중증(크레아티닌청속을 < 30 mL/분의 신장에 환자에 정상 피합자와 비교하였을 때, 피오글리타존 M-III, M-IV의 혈청 제거 반감기가 변화지 않습니다. 신 기능부전환자에서 투여량의 조정이 권장되지 않습니다(용량 ·용량 참조).

13) 환자를 위한 정보 : 환자들에게 식이요법 교육대조 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화해모글로빈(HbA1C) 정도를 정확히 측정하인 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요합니다. 열, 외상, 감염, 혹은 의료수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건인 병할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 걸것을 상기시켜야 합니다. 이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 갑갑비만이 상부전된 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 합니다. 치료 시작 전 및 정기적으로 인후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능 혈액의 검사에 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 합니다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변변 대하여 즉시 의사의 진찰을 반드시 환자에게 통고하여야 합니다. 환자에게 이 약을 1일 1회 복용하라고 알려주어야 합니다. 이는 식사와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. 만약 하루에 1회 복용량을 걸것을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안됩니다. 인슐린이나 경구 혈당강화제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 대처법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 합니다. 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinedione)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란증 여성에게 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있습니다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발상 빈도가 알려지지 않았습니다. 치료 중 양친한 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광염에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시하여야 합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP2C8 저해제

CYP2C8 저해제에, 겐피브로질은 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킵니다. 겐피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 이 약의 용량감소가 필요할 수 있습니다.

2) CYP2C8 유도제

CYP2C8 유도제에, 리람펜은 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감소시킵니다. 따라서 이 약으로의 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료법을 변경할 필요가 있을 수 있습니다.

3) 약물-약물 상호작용

표1 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향				
병용 투여된 약물	약물명 및 투여 용량	신장변화 +	심장변화 +	
피오글리타존투여 용량(mg)*	와르파린			
	매일 투여 후 PT 및 INR치에 근거하여유지 용량 투여	↓R-와르파린 ↓3%	↓R-와르파린 ↓2%	
	Quick [®] s 수치 = 35 ± 5%	↓S-와르파린 ↓1%	↓S-와르파린 ↓1%	
45 mg (n = 12)	디곡신			
	1일 2회 0.200 mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250 mg 투여유지 용량, 7일)	↑15 %	↑17 %	
	경구용 피임약			
21일 동안 1일 45 mg 투여 (n = 35)	21일 동안 [에타닐 에스트라디올(EE) 0.035 mg + 노르에탄디론(NE) 1 mg] 투여	EE ↓11 % NE ↑3 %	EE ↓13 % NE ↓7 %	
45 mg (n = 23)	팩스마디닌			
	7일 동안 1일 2회 60 mg 투여	↑30 %	↑37 %	
45 mg (n = 14)	클리피지드			
	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓3 %	↓8 %	
8일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 16)	메트포르민			
	8일째에 1,000mg 단회 투여	↓3 %	↓5 %	
45 mg (n = 21)	미다졸람			
	15일째에 7.5 mg 단회 투여	↓26 %	↓26 %	
45 mg (n = 24)	라니티딘			
	7일 동안 1일 2회 150 mg 투여	↑1 %	↑1%	
4일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 24)	니페디핀 서방형			
	4일 동안 1일 1회 30 mg 투여	↓13 %	↓17 %	
45 mg (n = 25)	아토르바스타틴 칼슘			
	7일 동안 1일 1회 80 mg 투여	↓14 %	↓23 %	
45 mg (n = 22)	테오필린			
	7일 동안 1일 2회 400 mg 투여	↑2 %	↑5 %	

*따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여

†↑ 변화(병용 약물 유무에 관계없이) 변화가 없는 경우 = 0 %: † ↓ 및 † 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄 † 피오글리타존은 프로토펙틴 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향률 미치지 않았습니다.

표2 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향			
병용 투여된 약물 및 투여 용량	투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax 변화†
겐피브로질 600 mg 1일 2회, 21일간 투여(n = 12)	30 mg 단회 투여	↑ 3.4배 †	↑ 6 %
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 28)	45 mg	↑ 34 %	↑ 14 %
리람펜 600mg 1일 1회, 5일간 투여(n=10)	30 mg 단회 투여	↓ 54 %	↓ 5 %
팩스마디닌 60 mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 23)	45 mg	↑ 1 %	0 %
라니티딘 150 mg 1일 2회, 4일간 투여(n = 23)	45 mg	↓ 13 %	↓ 16 %
니페디핀 서방형 30 mg 1일 1회, 7일간 투여(n = 23)	45 mg	↓ 5 %	↓ 4 %
아토르바스타틴 칼슘 80 mg 1일 1회, 7일간 투여 (n = 24)	45 mg	↓ 24 %	↓ 31 %
테오필린 400 mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 22)	45 mg	↓ 4 %	↓ 2 %

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여

† †평균변화율을 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우 = 1배): † 변화(병용 약물 유무에 관계 없이) 변화가 없는 경우 = 0 %: † ↓ 및 † 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄