DS
DONGSUNG BIO PHARM.CO.,LTD

전문의약품	생동완료
의약품 분류번호	396

액티라존정

pioglitazone 15mg

DS pioglitazone 15mg 액티라존정

본 약은 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 본 첨부문서를 본 약과 함께 보관하시기 바랍니다.

[원료약품 및 그 분량] 1 정중
주성분 : 피오글리타존염산염(별규) ·· 16.53mg
(피오글리타존으로서 15mg)
동물유래성분(첨가제) : 유당수화물(소, 우유)

[성상] 백색 내지 회백색의 볼록한 원통형 정제

[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.

다른 경구용 혈당강하제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포르민 혹은 인슐린과 함께 병용투여

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 보아가며 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 15mg으로 시작할 수 있습니다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 이 약으로서 1일 1회 30mg까지 증량할 수 있습니다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 합니다.

2. 병용요법

1) 설포닐우레아 : 이 약은 설포닐우레아계 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여합니다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아계 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 15mg을 투여합니다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포르민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있습니다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당 증세 때문에 메트포르민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않습니다.
3) 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15mg을 투여합니다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있습니다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당 증세를 보이거나 혈장 글루코스 농도가 100mg/dL이하로 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 30mg을 초과하는 용량은 권장되지 않습니다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조정이 권장되지 않습니다

치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 아미노전달효소 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2.5배 이상)의 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

1) 이 약을 포함한 티아졸리디디온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있습니다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 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.

2) 심부전 환자는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안됩니다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

이 약은 다른 티아졸리디디온계 약물(thiazolidinediones)과 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 참고). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여 중단이나 용량 감소가 고려되어야 합니다.

제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 이 약 15mg 및 30mg을 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 울혈심부전(2.3 %).

이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 이 약 15mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 이 약 30mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈심부전으로 전개되었습니다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었습니다. 또한, 이 약과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 %(1/345) 및 45mg 투여군의 0.9 %(3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈심부전을 보고되었습니다.

이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈심부전의 증가 위험을 예보할 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.

4) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)

PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 이 약(2,605명)를 1일 1회 45mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였습니다(이상반응항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았습니다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생율은 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)이였습니다.

5) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민반응이 알려진 환자
2) 심부전 환자 또는 심부전 병력 환자(동물실험에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로는 심부전을 악화 또는 발병시켰다는 보고가 있습니다.)
3) 활동성 방광암 환자 또는 방광염 병력 환자
4) 간장애 환자
5) 중증 신장애 환자
6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자(인슐린 주사에 의한 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적합하지 않습니다.)
8) 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
10) 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.

1) 다른 경구용 혈당강하제를 복용중인 환자
2) 폐경전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) 심부전 발병 우려가 있는 심근경색, 협심증, 심근증, 고혈압성 심질환 등의 심질환이 있는 환자(순환혈장량의 증가에 의해 심부전을 발병시킬 우려가 있습니다.)
5) 신기능장애 환자
6) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
7) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
8) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
9) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.)
10) 고령자

4. 이상반응

1) 외국 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 눈가림, 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았습니다. 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 받았습니다.

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. 울혈심부전은 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 단독요법 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 환자들에서 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 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	위약 (259명)	이 약 (606명)
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비동염	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 30mg+설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)		
	위약+설포닐우레아 (187명)	이 약 15mg+설포닐우레아 (184명)	이 약 30mg+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 30mg+설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 이 약 45mg+설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	이 약 30mg+설포닐우레아 (351명)	이 약 45mg+설포닐우레아 (351명)
저혈당	13.4	15.7
부종	10.5	23.1
상기도 감염	12.3	14.8
체중 증가	9.1	13.4
요로 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 30mg+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 30mg+메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 이 약 45mg+ 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	이 약 30mg+설포닐우레아(411명)	이 약 45mg+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 30mg+인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)		
	위약+인슐린(187명)	이 약 15mg+인슐린(191명)	이 약 30mg+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 30mg+인슐린을 투여 받은 환자에 비해 이 약 45mg+인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	이 약 30mg+인슐린(345명)	이 약 45mg+인슐린(345명)
저혈당	43.5	47.8
부종	22.0	26.1
체중 증가	7.2	13.9
요로 감염	4.9	8.7
설사	5.5	5.8
요통	3.8	6.4
혈중 크레아티닌키나아제(CK) 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.

표 5: PROactive 임상시험: 이 약을 투여 받은 환자의 〉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
흉통	5.0	5.1

평균 환자 추적 기간은 34.5개월이었습니다.

(7) 울혈심부전 : 16~24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16~24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16~24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 표6과 같습니다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었습니다.

표6 기타 이상 반응(울혈심부전)
설포닐우레아에 병용하여 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자

	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약+설포닐우레아 (187명)	이 약 15mg+설포닐우레아(184명)	이 약 30mg+설포닐우레아(189명)	이 약 30mg+설포닐우레아(351명)	이 약 45mg+설포닐우레아(351명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 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 15mg+ 인슐린 (191명)	이 약 30mg+인슐린 (184명)	이 약 30mg+인슐린 (345명)	이 약 45mg+인슐린 (345명)
최소 1건 이상의 울혈성 심부전 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 30mg+메트포르민 (168명)	이 약 30mg+메트포르민 (411명)	이 약 45mg+메트포르민 (416명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	0	1(0.6 %)	0	1(0.2 %)
입원	0	1(0.6 %)	0	1(0.2 %)

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

표7 이 약 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	이 약 (262명)	글리부리드 (256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망(판결됨)	5(1.9 %)	6(2.3 %)
울혈심부전 악화로 인한 1박 입원(판결됨)	26(9.9 %)	12(4.7 %)
울혈심부전으로 인한 응급실 방문(판결됨)	4(1.5 %)	3(1.2 %)
시험 기간 동안 울혈심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

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

표8 PROactive 임상시험에서의 기타 이상 반응(울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	위약 (2,633명)	이 약 (2,605명)
울혈성 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 = 2,605), 이 약을 1일 용량 45mg까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었습니다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE저해제, 안지오텐신II수용체 차단제, 칼륨채널차단제, 질산염 제제, 이뇨제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었습니다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)는 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 이환에 미치는 이 약의 영향을 조사하는 것이었습니다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(MI)을 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 윗부분의 주요 하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었습니다. 이 약을 투여 받은 피험자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 총 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 최초 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 대절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리 혈관 재건술	57(2.2)	92	71(2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percutaneous intervention)

(11) 체중 증가 : 이 약을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했습니다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으나, 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 15mg	이 약 30mg	이 약 45mg
		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 (16~24주)	설포닐우레아	-0.5(-1.8/0.7) n = 187	2.0(0.2/3.2) n = 183	3.1(1.1/5.4) n = 528	4.1(1.8/7.3) n = 333
	메트포르민	-1.4(-3.2/0.3) n = 160	N/A	0.9(-1.3/3.2) 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 = 190	3.3(0.9/6.3) n = 522	4.1(1.4/6.8) n = 338

표11 PROactive 임상시험에서 이중 눈가림 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. 울혈심부전을 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 15mg	이 약 30mg	이 약 45mg
단독요법 (16~26주)		3 (1.2 %) n = 259	2(2.5 %) n = 81	13 (4.7 %) n = 275	11 (6.5 %) n = 169
병용요법 (16~24주)	설포닐우레아	4 (2.1 %) n = 187	3(1.6 %) n = 184	61 (11.3 %) n = 540	81 (23.1 %) n = 351
	메트포르민	4 (2.5 %) n = 160	N/A	34 (5.9 %) n = 579	58 (13.9 %) n = 416
	인슐린	13 (7.0 %) n = 187	24(12.6 %) n = 191	109(20.5 %) n = 533	90 (26.1 %) n = 345

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

표13 PROactive 임상시험에서 피험자에서의 부종 관련 이상반응

피험자 수(%)	
위약 2,633명	이 약 2,605명
419(15.9 %)	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 약에 의한 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 암시함) 피험자는 없었습니다.

(14) 저혈당 : 이 약 임상시험에서 저혈당 이상 반응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사 (fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았습니다.

설포닐우레아에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 30mg의 경우 3.7 %, 위약의 경우 0.5 %였습니다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 이 약 15mg의 경우 7.9 %, 이 약 30mg의 경우 15.4 %, 위약의 경우 4.8 %였습니다.

설포닐우레아에 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 30mg에 비해 이 약 45mg에서 더 높았습니다.

이들 4건의 임상시험에서 3명의 피험자가 저혈당으로 인해 입원하였습니다. 3명의 피험자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 이 약 30mg(0.9 %)을 투여 받고 있었습니다. 추가로 14명의 피험자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당(피험자의 평상시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였습니다. 이들 피험자들은 설포닐우레아와 병용하여 이 약 45mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 이 약 30mg 또는 45mg(12명)을 투여 받고 있었습니다.

(15) 방광암 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(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 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났습니다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과관계는 확인할 수 없었습니다.

(16) 임상검사치에의 영향

① 혈액학 : 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있습니다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 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 크레아티닌키나아제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아티닌키나아제(CK)를 임상시험 계획서에 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CK 단독 상승이 이 약을 투여 받은 피험자 9명(0.2 %)에서(수치 = 2,150~11,400 IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여 받은 피험자에서는 관찰되지 않았습니다. 이들 환자 중 6명은 이 약 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 상승이 발견되었으며, 한명의 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.

- 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반부종의 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 울혈심부전에 대한 시판 후 보고가 보고되었습니다.

시판 후 경험에서 임상시험에서 일반적으로 관찰된 정도를 초과하여 비정상적으로 빠른 체중 증가에 대한 보고가 있었습니다. 이러한 체중 증가를 경험한 환자들은 과도한 부종 및 울혈심부전과 같은 체액 축적 및 용적 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 %(377/13,454명, 445건)로 보고되었고, 이 중 심혈관계 유해사례는 1.37 %(184/13,454명)였습니다. 이 약과 인과관계를 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), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통, 두통 0.02 %(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 호흡곤란, 가려움 0.01 %(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 떨림, 오한, 위창자질환, 복통, 명치불편, 저린감, 떨림, 근육경직, 머리불편, 간효소 증가, 간질환 악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔힘없음증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 심장기능상실, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났습니다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질환악화, 무릎이상, 뇌졸중이 각 0.01 %(1명/13,454명, 1건)이었습니다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41 %(55명/13,454명, 63건)으로 어지럼0.07 %(9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통이 0.0%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 기침, 가려움, 떨림 0.01 %(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 위창자 질환, 명치불편, 복부팽만, 저린감, 오한, 근육경직, 머리불편, 간질환악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘없음증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 복통, 심장기능상실이 각 1건 보고되었습니다(재심사결과 반영).

(2) 티아졸리딘디온계 약물의 심혈관계 위험과 관련한 분석 결과, 전체 환자 13,454명 중 심혈관계 동반질환(뇌혈관 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) 신장애 환자에서의 발현율(19.39 %,19/98명)은 신장애가 없는 환자에서의 발현율(2.68 %, 358/13,356명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다 (p 〈 0.0001, odds ratio = 4.787).

(4) 간장애 환자에서의 발현율(8.33 %, 23/276명)은 간장애가 없는 환자에서의 발현율(2.69 %, 354/13,178명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다(p 〈 0.0001, odds ratio = 1.719).

5. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항과혈당 효과를 나타냅니다. 그러므로 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용하면 안 됩니다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여합니다. 인슐린 저항성 기준은 신체질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비상태가 공복시 혈중 인슐린 값으로 5 μU/mL이상입니다.

2) 방광암 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상시험 2건에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(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 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(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(HR 1.2[95 % CI 0.9~1.5]). 이 약에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 이 약 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95 % CI 0.9~2.1])와 관련이 있었고, 이 약을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였습니다(HR 1.4[95 % CI 1.03~2.0]). 이 시험에 대한 중간 결과는 이 약을 12개월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40 % 증가시킴을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 3명이라는 절대적 증가율과 동일합니다(10,000명당 약 7건[이 약을 복용하지 않은 경우]에서 10,000명당 약 10건[이 약을 복용한 경우]으로 증가).

피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족합니다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안 되며 이 약을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안 됩니다.

3) 저혈당증 : 인슐린 또는 다른 항 당뇨병 약물(특히 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제)와 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: 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들을 배제한 미국의 위약대조 임상시험에서, 이 약을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아 또는 메트포르민과 병용한 환자들 대 위약-투여 환자들에서, 용적확장(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(경고항 참조). 이 약은 임상시험에서 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들에 대하여 연구되지 않았으며 치료 적응증으로 하지 않습니다.

이 약의 시판후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었다고 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈심부전의 증례가 보고되었습니다.

5) 부종 : 대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자에 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 사용하여야 합니다(이상반응항 참조). 이 약을 포함한 티아졸리디디온계 약물은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈심부전에 대한 위험이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여 하여야 합니다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈심부전의 증상 및 징후에 대해 모니터링 되어야 합니다.

6) 배란 : 다른 티아졸리디디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 임상시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않습니다.

7) 간에 대한 작용 : 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전에 대한 시판 후 보고가 있었으나, 이러 한 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 지방간이나 우발적 울혈심부전을 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 수치(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.

피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 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 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다.

다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있습니다.

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

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 45mg까지 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 비척추 골절이었습니다. 이 약(1.7 %)로 치료 받은 남성에서는 위약(2.1 %) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았습니다. 이 약으로 치료 시, 특히 여성 환자의 경우, 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) 실험실 검사 : 혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터하기 위하여 정기적으로 공복시 혈당(FPG) 및 당화헤모글로빈(HbA_{1C})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) 환자를 위한 정보

환자들에게 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화헤모글로빈(HbA_{1C}) 포도당화헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요합니다. 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 합니다.

이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 합니다.

치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 합니다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 합니다.

환자에게 이 약을 1일 1회 복용하라고 알려주어야 합니다. 이 약은 식사와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. 만약 하루에 1회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안 됩니다.

인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 합니다.

다른 티아졸리디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 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 발생 빈도가 알려지지 않았습니다.

치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP2C8 저해제

CYP2C8 저해제(예, 겜피브로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킵니다. 겜피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 이 약의 용량감소가 필요할 수 있습니다.

2) CYP2C8 유도제

CYP2C8 유도제(예, 리팜핀)은 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				
피오글리타존 투여 용량(mg)*	약물명 및 투여 용량	AUC 변화†		Cmax변화†	
45mg (n = 12)	와파린 매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치 = 35 ± 5 %	R-와르파린	↓3%	R-와파린	↓2 %
		S-와르파린	↓1 %	S-와르파린	↑1 %
45mg (n = 12)	디곡신				
	1일 2회 0.200mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250mg 투여(유지 용량, 7일)	↑ 15 %		↑ 17 %	
21일 동안 1일 45mg 투여 (n = 35)	경구용 피임약				
	21일 동안 [에티닐 에스트라디올(EE) 0.035mg++ 노르에틴드론(NE) 1mg] 투여	EE	↓11 %	EE	↓13 %
		NE	↑3 %	NE	↓7 %
45mg (n = 23)	펙소페나딘				
	7일 동안 1일 2회 60mg 투여	↑ 30 %		↑ 37 %	
45mg (n = 14)	글리피지드				
	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓ 3%		↓ 8%	
8일 동안 1일 1회 45mg 투여 (n = 16)	메트포르민				
	8일째에 1,000mg 단회 투여	↓ 3 %		↓ 5 %	
45mg (n = 21)	미다졸람				
	15일째에 7.5mg 단회 투여	↓ 26 %		↓ 26 %	
45mg (n = 24)	라니티딘				
	7일 동안 1일 2회 150mg 투여	↑ 1 %		↓1 %	
4일 동안 1일 1회 45mg 투여 (n = 24)	니페디핀 서방형				
	4일 동안 1일 1회 30mg 투여	↓ 13 %		↓ 17 %	
45mg (n = 25)	아토르바스타틴 칼슘				
	7일 동안 1일 1회 80mg 투여	↓ 14 %		↓ 23 %	
45mg (n = 22)	테오필린				
	7일 동안 1일 2회 400mg 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 나타냅니다.
‡피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

표2 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향

병용 투여된 약물 및 투여 용량	피오글리타존		
	투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax 변화†
겜피브로질 600mg 1일 2회, 2일간 투여(n = 12)	30mg 단회 투여	↑ 3.4배‡	↑ 6 %
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 28)	45mg	↑ 34 %	↑ 14 %
리팜핀 600mg 1일 1회, 5일간 투여(N=10)	30mg 단회 투여	↓ 54 %	↓ 5 %
펙소페나딘 60mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 23)	45mg	↑ 1 %	0 %
라니티딘 150mg 1일 2회, 4일간 투여(n = 23)	45mg	↓ 13 %	↓ 16 %
니페디핀 서방형 30mg 1일 1회, 7일간 투여(n = 23)	45mg	↑ 5 %	↑ 4 %
아토르바스타틴 칼슘 80mg 1일 1회, 7일간 투여 (n = 24)	45mg	↓ 24 %	↓ 31 %
테오필린 400mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 22)	45mg	↓ 4 %	↓ 2 %

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
†평균비(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우= 1배); % 변화(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 0 %); ↑ 및 ↓표시는 각각 증가 및 감소를 나타냅니다.
‡피오글리타존의 반감기는 겜피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80mg/kg까지 경구 투여량에서 또는 토끼에 160mg/kg까지 투여했을 때 기형발생이 없었습니다(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 17 배 및 40 배). 분만 지연 및 배자독성(착상후 손실 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소)이 경구 투여량 40mg/kg/day(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 10 배) 이상을 투여한 랫트에서 관찰되었습니다. 랫트의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견되지 않았습니다. 토끼에서 160mg/kg(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 40배)의 경구 투여량에서 배자독성이 관찰되었습니다. 10mg/kg(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 랫트 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생 후 발육의 지연이 임신 후기와 수유기 동안 관찰되었습니다.

임신 여성에 대한 적절하고 잘 대조된 임상시험은 없습니다. 동물실험에서 최대 사람 권장 용량의 10배~40배 용량에서 착상 후 손실률 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소 및 분만 지연이 나타났습니다. 잠재적 유익성이 태자에 대한 잠재적 위험을 정당화하는 경우에만 임신 중에 이 약을 사용하여야 합니다.

임신 중 비정상적인 혈당치는 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있습니다. 임신중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장합니다.

2) 이 약이 인체의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않습니다. 피오글리타존은 수유 중인 랫트의 유즙으로 분비됩니다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 이행되고 이 약이 수유 중인 영아에서 중대한 이상반응을 유발할 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여, 수유를 중단할 지 또는 이 약을 중단할 지를 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성이 18세 미만 소아 환자에서 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

16~26주 이중 눈가림, 위약대조, 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때, 이 약을 투여 받은 환자 총 92명(15.2 %)이 65세 이상이었고, 2명(0.3 %)이 75세 이상이었습니다. 설포닐우레아에 병용 투여한 16~24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 이 약을 투여 받은 201명(18.7 %)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.8 %)이 75세 이상이었습니다. 메트포르민에 병용 투여한 16~24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 이 약을 투여 받은 155명(15.5 %)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.9 %)이 75세 이상이었습니다. 인슐린에 병용 투여한 16~24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 이 약을 투여 받은 272명(25.4 %)의 환자가 65세 이상이었고, 22명(2.1 %)이 75세 이상이었습니다.

PROactive 임상시험에서는 이 약을 투여 받은 1,068명(41.0 %)의 환자가 65세 이상이었고, 42명(1.6 %)이 75세 이상이었습니다.

피오글리타존에 대한 약동학 시험에서 노인 환자와 젊은 환자 간에 약동학 변수 면에서 유의한 차이는 관찰되지 않았습니다. 75세 이상 환자에 대한 표본 수가 작아 결론이 제한되긴 하지만, 이러한 임상 경험에서 고령 환자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성 면에서의 차이는 확인되지 않았습니다.

10. 과량투여시의 처치

비교 임상시험 중에, 이 약을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었습니다. 남성 환자가 4일간 120mg/day씩 복용하였고, 다음 7 일간은 180mg/day씩 복용하였습니다. 그 환자는 이 기간 동안 어떤 임상적인 증상도 부인하였습니다.

과량투여 사건이 발생하면, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 시작하여야 합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 의약품을 원래 용기에 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관합니다.

12. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫트를 대상으로 63mg/kg (mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었습니다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았습니다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4mg/kg/day 이상(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 발견되었습니다. 암수 마우스를 대상으로 100mg/kg/day(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었습니다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았습니다.

피오글리타존 염산염은 복귀돌연변이시험, 포유류세포 염색체이상시험(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 나타나지 않았습니다.

교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존 염산염을 경구용량으로 40mg/kg까지(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았습니다.

2) 동물 독성

염산 피오글리타존을 경구 투여한 마우스(100mg/kg), 랫트(4mg/kg 이상), 개(3mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었습니다(마우스, 랫트, 개에서mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160mg/kg/day(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여량에서 발생하였습니다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8.9mg/kg(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났으나, 32mg/kg(mg/m^2을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았습니다.

[저장방법] 차광기밀용기, 습기를 피하여 25℃에 보관(15~30℃)

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 30정, 100정

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 공정거래위원회 고시"품목별 소비자 분쟁해결기준"에 의거 정당한 피해는 보상하여 드립니다.

첨부문서 최초 작성년월일 2008. 07. 29
첨부문서 최종 개정년월일 2014. 01. 24

DS-1401-02

이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 동성제약 홈페이지(www.dongsung-pharm.co.kr) 및 식품의약품안전처 홈페이지 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)의 해당 제품정보란에서 확인할 수 있습니다.

[제조의뢰자]
동성제약주식회사
[본 사] 서울시 도봉구 도봉로 683
[공 장] 충남 아산시 둔포면 관대안길 45
[소비자 상담번호] 080-001-0921
[사이트] www.dongsung-pharm.co.kr

[제조자]
KMS 제약 케이엠에스제약㈜
경기도 수원시 영통구 신원로 236