

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 2,606명
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 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 이상반응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었습니다. 손가락 간지혈당검사(fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았습니다.

설포닐우레이아에 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.

설포닐우레이아에 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 입원 이 필요하지 않은 중증 저혈당(피험자의 평소시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였습니다. 이들 피험자들은 설포닐우레이아에 병용하여 이 약 45mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 이 약 30mg 또는 45mg(12명)을 투여 받고 있었습니다.

(15) 방광암 : 24건의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫드에서 방광 종양 이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년 간의 임상시험 22에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3,669명 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 없었습니다.

(16) 임상검사자의 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 크레아티닌아제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아티닌아제(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=2150~11,400U/L) 관찰되었고, 대조약을 투여 받은 피험자에서는 관찰되지 않았습니다. 이들 환자 중 6명은 이 약 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 상승이 발견되었고, 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 확인할 수 있는 일반적으로 가능하지 않습니다.

- 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반부종의 발생 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 정도를 초과하여 비정상적으로 빠른 체중 증가에 대한 보고가 있었습니다. 이러한 체중 증가를 경험한 환자들은 과도한 부종 및 울혈성부전과 같은 체액 축적 및 응적 관련 사례에 대하여 평가되어야 합니다.

3) 국내 시판 후 조사

(1) 국내에서 재심사를 위하여 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적 조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.80%(377/13,454명, 465건)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), 상지/도관염 0.03%(4명/13,454명, 4건), 혈당증가 0.04%(6명/13,454명, 6건), ALT/AST 상승 0.03%(4명/13,454명), 식욕부진, 변비, 위궤, 복통, 두통 0.02%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 식욕, 소화불량, 구역, 호흡곤란, 기러울 0.01%(2명/13,454명, 2건), 가슴불편, 딸림, 오한, 위창자질환, 복통, 명치불편, 저림감, 딸림, 근육경직, 머리불편, 간소소 통증, 관절통, 두드러기, 가려움, 관절통, 무릎이상, 심근경색증, 단백뇨, 혈중 크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각허실, 고혈압, 심장기능이상, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났습니다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질환악화, 무릎이상, 뇌졸중이 각 0.01%(1명/13,454명, 1건)이 있습니다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41%(55명/13,454명, 63건)으로 어지러움 0.07%(9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위궤, 복통 0.03%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 식욕, 소화불량, 구역, 기침, 기러울, 딸림 0.01%(2명/13,454명, 2건), 가슴불편, 위창자 질환, 명치통증, 복부불편, 저림감, 오한, 근육경직, 머리불편, 간 질환악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘없음증, 단백뇨, 혈중 크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각허실, 고혈압, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 심장기능 이상 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%)이 있습니다. 심혈관계 유해사례, 부종의 발현율이 심혈관계 동반질환이 있는 환자에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났습니다(표14 참조).

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 환자에서의 발현율(19.39%, 19.98명)은 신장애가 없는 환자에서의 발현율(2.68%, 368/13,356명)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 항고혈당 효과를 나타냅니다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용 하면 안됩니다. 또한, 인슐린 저항성이 추정되는 환자에 한하여 투여합니다. 인슐린 시험성 기증은 신제질량지수(BMI) 24이상이거나 인슐린 분비 상태가 공복 시 혈중 인슐린 수치 5µu/mL을 초과합니다.

2) 방광암 : 24건의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫드에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 이 약의 3년간의 임상시험 22에서, 이 약을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 이 약을 복용한 환자 3,669명 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.

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 나타났으며, 12개월 이상 이 약과 치료에 대한 노출은 노출 증(OR 14(95% CI 0.9~2.1))와 관련 이 있었고, 이 약을 2개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하 였습니다(OR 14(95% CI 1.03~20)). 이 시험에 대한 중간 결과는 이 약을 12개월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40% 증가 시킬을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 3명이라는 절대적 증가율과 동일합 니다(10,000명당 약 72건)이 약을 복용하지 않은 경우에서 10,000명당 약 102건(이 약을 복용한 경우)으로 증가).

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

3) 저혈당 : 인슐린 또는 다른 항 당뇨병 약물(특히 설포닐우레이아와 같은 인슐린 분비 촉진제)과 이 약을 병용 투여 받은 환자는 저혈당증 위험 이 있을 수 있으므로, 저혈당 위험을 줄이기 위해 병용 투여되는 항당뇨 병 약물의 용량 감소가 필요할 수 있습니다.

4) 심혈관계 : 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들을 배제한 미국의 위약대조 임상시험에서, 이 약을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레이 아 또는 메트포르민과 병용한 환자를 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 전이되 었습니다(1. 경도 한 참조). 이는 임상시험에서 뉴욕심장학회 분류 3, 4 심장상태인 환자들에 대하여 연구되지 않았으며 치료 적응증으로 하지 않습니다.

이 약의 시판 후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었고도 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성부전의 증세가 보고되었습니다.

5) 부종 : 대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서, 부종이 더 빈번하게 보고되었으며, 용량과 관련이 있었습 니다. 시판 후 경험에서, 부종의 새로운 발병이나 악화가 보고되었습니다. 부종이 있는 환자의 경우 이 약을 주의하여 사용하여야 합니다(4. 이 상반응) 항 참조). 이 약을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 울혈성심부전에 대한 위험이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여 하여 야 합니다. 이 약을 투여 받은 환자들은 울혈성부전의 증상 및 징후에 대 해 모니터링 되어야 합니다.

6) 배란 : 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경 전 무배란증 여성들에게 배란을 일으킬 수 있 습니다. 그 결과 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로 폐경 전 여성들에게 적절한 피임법이 권장 되어야 합니다. 임상시험에서는 이러한 기생 있는 작물은 연구되지 않 았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 있지 않습니다.

7) 간에 대한 작용 : 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부 전에 대한 시판 후 보고가 있었고, 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않습니다. 이 약에 대한 현재까지 의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없습니 다.

제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 유발적 울혈성부전을 동반한 심장 질 환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 다 검사 이상을 유발할 수 있 고 또한 질혈의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료 되거나 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 주의 하여야 합니다.

피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색소 또는 황달을 포함하는 간손 상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행합니다. 이러한 임상적 상황에서는 환자간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 간 이 치료를 중단하고 가능 한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 합니다. 간 검사 이상에 대 한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다.

이 약의 시판 후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었고도 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성부전의 증세가 보고되었습니다.

5) 부종 : 대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서, 부종이 더 빈번하게 보고되었으며, 용량과 관련이 있었습 니다. 시판 후 경험에서, 부종의 새로운 발병이나 악화가 보고되었습니다. 부종이 있는 환자의 경우 이 약을 주의하여 사용하여야 합니다(4. 이 상반응) 항 참조). 이 약을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 울혈성심부전에 대한 위험이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여 하여 야 합니다. 이 약을 투여 받은 환자들은 울혈성부전의 증상 및 징후에 대 해 모니터링 되어야 합니다.

6) 배란 : 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경 전 무배란증 여성들에게 배란을 일으킬 수 있 습니다. 그 결과 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로 폐경 전 여성들에게 적절한 피임법이 권장 되어야 합니다. 임상시험에서는 이러한 기생 있는 작물은 연구되지 않 았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 있지 않습니다.

7) 간에 대한 작용 : 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부 전에 대한 시판 후 보고가 있었고, 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않습니다. 이 약에 대한 현재까지 의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없습니 다.

제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 유발적 울혈성부전을 동반한 심장 질 환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 다 검사 이상을 유발할 수 있 고 또한 질혈의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료 되거나 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 주의 하여야 합니다.

피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색소 또는 황달을 포함하는 간손 상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행합니다. 이러한 임상적 상황에서는 환자간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 간 이 치료를 중단하고 가능 한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 합니다. 간 검사 이상에 대 한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다.

이 약의 시판 후 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었고도 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 울혈성부전의 증세가 보고되었습니다.

5) 부종 : 대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서, 부종이 더 빈번하게 보고되었으며, 용량과 관련이 있었습 니다. 시판 후 경험에서, 부종의 새로운 발병이나 악화가 보고되었습니다. 부종이 있는 환자의 경우 이 약을 주의하여 사용하여야 합니다(4. 이 상반응) 항 참조). 이 약을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 울혈성심부전에 대한 위험이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여 하여 야 합니다. 이 약을 투여 받은 환자들은 울혈성부전의 증상 및 징후에 대 해 모니터링 되어야 합니다.

6) 배란 : 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약을 투여하는 몇몇 폐경 전 무배란증 여성들에게 배란을 일으킬 수 있 습니다. 그 결과 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로 폐경 전 여성들에게 적절한 피임법이 권장 되어야 합니다. 임상시험에서는 이러한 기생 있는 작물은 연구되지 않 았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 있지 않습니다.

7) 간에 대한 작용 : 이 약을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부 전에 대한 시판 후 보고가 있었고, 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않습니다. 이 약에 대한 현재까지 의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없습니 다.

제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 유발적 울혈성부전을 동반한 심장 질 환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 다 검사 이상을 유발할 수 있 고 또한 질혈의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료 되거나 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 주의 하여야 합니다.

8) 황반부종 : 이 약의 시판 후 조사에서 황반 부종이 피오글리타존 또는 다 른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되 었습니다. 일부 환자들은 이 약이 통증 또는 시력 감소를 나타냈으며, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았습니다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 이미 부종을 나타냈습니다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었습니다. 당 뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과 의사에 의한 정기적인 안 과검사를 받아야 합니다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사 에게 진료를 받아야 합니다(4. 이상반응) 항 참조).

9) 골절 : PROActive 임상에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5,288명의 환자가 표준 치료에 무작위적으로 이 약(2~2,606), 이 약 용량을 1일 45mg까지 강제 적정 또는 위약(2~2,603)군에 무작위 배정되었습니다. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 25%(23.90%)였는데 비해, 이 약의 경우 51%(44.80%)였습니다. 이러한 차 이는 치료 첫 해 후에 관찰되었으며, 시험 기간 동안 지속되었습니다. 여 성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 하지와 상지(distal upper limb)를 포함한 비특수 골절이었습니다. 이 약(1.7%)로 치료 받은 남성에서는 위약(2%) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았습니다. 이 약으로 치료 받은 여성 환자의 경우, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표 준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여 야 합니다.

10) 대혈관 합병증 : 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위 험이 감소하지는에 대한 임상시험은 이루어지지 않았습니다.

11) 심혈관 검사 : 혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터링하기 위하여 정기적으로 공복 시 혈당(FPG) 및 당화혈색소(HbA_{1c})측정이 수행되어야 합니다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링 이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장됩니다(4. 이상반응) 주 5 일반응) 주 30~60m/L/min) ~증중(크레아티

닌청소소 < 30m/L/min)의 신장애 환자에서 정상 피험자와 비교하였을 때, 피오글리타존, M-H, M-V의 혈청 제거 반감기가 변하지 않습니다. 신 기능 부전환자에서 투여량의 조정이 권장되지 않습니다('용법 · 용량' 항 참조).

13) 환자를 위한 정보

환자들에게서 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당 화헤모글로빈(HbA_{1c}) 포도당화헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것 이 중요할입니다. 혈, 위산, 감염, 혹은 피과수신 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진 찰을 받도록 상기시켜야 합니다.

이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험 한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상으로 진행된 환자들은, 이 러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 합니다.

치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기 는 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 합니다. 기유가 밝혀 지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 합니다.

환자에게 이 약을 1일 1회 복용하여야 알려주어야 합니다. 이 약은 식사 와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있습니다. 만약 하루에 1회 복 용량을 길었을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안 됩니다.

인슐린이나 경구 혈당강화제와 병용 투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 중상과 처치법. 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 이 기속 구 성원들에게 설명하여야 합니다.

다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요 법이 몇몇 폐경 전 무배란증 여성에게 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결 과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있 습니다. 그러므로 폐경 전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합 니다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 않았습니다.

치료 중 육안적 혈소 또는 배뇨장애나 질박뇨와 같은 기타 증상의 징후 가 발견되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광염에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알려도록 환자에게 지시해야 합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP2C8 저해제

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

2) CYP2C8 유도제

CYP2C8 유도제(예: 리팜핀)는 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감 소시킵니다. 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	AUC변화 †	Cmax변화 †		
45mg (n=12)	와파린				
	매일 투여 후 PT 및 INR 수치 에 근거하여 유지 용량 투여	R-와르 파린	↓3%	R-와르 파린	↓2%
	Quick's s 수치=36±5%	S-와르 파린	↓1%	S-와르 파린	↑1%
45mg (n=12)	디곡신				
	1일 2회 0.200mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250mg 투여(유지 용량, 7일)		↑ 15%		↑ 17%
경구용 피임약					
21일 동안 1일 45mg 투여 (n=35)	21일 동안(에티닐 디옥사이드 (EE) 0.035mg + 노르에 틴드론(NE) 1mg) 투여	EE	↓11%	EE	↓13%
		NE	↑3%	NE	↓7%
45mg (n=23)	펙스페나딘				
	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)	티오필린				
	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 † 표시 는 각각 증가 및 감소를 나타냄

† 피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않습니다.

표2 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향		피오글리타존			
병용 투여된 약물 및 투여 용량	투여 용법(mg*)	AUC 변화 †	Cmax 변화 †		
겐피브로질 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%
펙스페나딘 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%
티오필린 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 나타냄

† 피오글리타존의 반감기는 겐피브로질 존재 시 65시간에서 15.1시간으로 증가 되었습니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 피오글리타존은 기관확장성 동안 랫드에서 80mg/kg까지 경구 투여량에서 또는 토끼에 160mg/kg까지 투여했을 때 기형발생이 없었습니다(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 17배 및 40배). 분만 지연 및 배자독성(착상 후 손실 증가, 발생 지연, 태아 체중 감소)이 경구 투여 량 40mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 10배) 이상을 투여한 랫드에서 관찰되었습니다. 랫드의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견되지 않았으며, 토끼에서 160mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 40배)의 경구 투여량에서 배자독성이 관찰되었습니다. 10mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 수컷 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출 생 후 발육의 지연이 임신 후기와 사육기 동안 관찰되었습니다.

임신 여성에 대한 적절하고 잘 대조된 임상시험은 없습니다. 동물실험에 서 최대 사람 권장 용량의 10배~40배 용량에서 착상 후 손실을 증가, 발 생 지연, 태아 체중 감소 및 분만 지연이 관찰되어 나타났습니다. 잠재적 유익성이 태자에 대한 잠재적 위험을 정당화하는 경우에만 임신 중에 이 약을 사 용하여야 합니다.

임신 중 비정상적인 혈당치는 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니 라, 선천성 기형의 높은 발생률과 관련이 있습니다. 임신 중에 혈당치 를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권 장합니다.

2) 이 약이 인체의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 있지 않습니다. 피오글 리타존은 수유 중인 랫드의 유즙으로 분비됩니다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 이행되고 이 약이 수유 중인 어린이에서 중대한 이상반응을 유발할 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여, 수 유를 중단할지 또는 이 약을 중단할 지를 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성과