

인슐린저항성을 개선시킨 당뇨병치료제

아토스정 15mg

(염산피오글리타존)

Atos Tab. 15mg

분류번호:396

전문의약품

【현료약품 및 그 분량】정 중

염산피오글리타존(별구)
(피오글리타존약 15mg)
· 유당 (기타: 소, 사육, 우유)

【성 상】 흰색 내지 회백색의 원형 정제

【효능 · 효과】

이 약은 제2형 당뇨병 환자(인슐린비호응형) 혈당조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 보조치료제로 사용된다. 이 약은 단독요법으로 사용할 수 있으며 필요에 따라서는 식사요법 및 운동요법과 함께 다른 약제를 사용하였음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포민, 혹은 인슐린과 함께 병용요법도 가능하다. 제 2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양 상담이 필요하며 장수에 따라서는 체중감량도 요구되고 운동요법도 실시하여야 한다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 초기치료를만 아니라 약물요법의 효력을 유지하기 위하여도 중요하다.

【용법 · 용량】

이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 복용하여야 한다. 당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 한다. 가장 이상적인 방법은 FPG(공복시 혈당)보다는 더 정확한 진단방법인 HbA1c(당화혈색소) 수치를 보이며 치료의 반응을 평가하여야 한다. HbA1c는 과거 2~3개월 간의 혈당상태를 반영한다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절을 더 악화하지 않는다면 HbA1c의 변화를 평가하기 에 적당한 기간은(최소 3개월) 되어야 한다. 18세 미만의 소아에 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않는다.

● 단독요법

이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 1일 1회 15mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 초기 투여량으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우에는 1일 1회 30mg 까지 증량할 수 있다. 단독요법에 적절한 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 한다.

● 병용요법

1. 설포닐우레아(sulfonylureas): 이 약은 설포닐우레아제 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약물 병용요법으로 사용할 경우 인슐린 설포닐우레아제 약물은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다. 그러나 만약 약제가 저혈당증상에 기여하면 설포닐우레아 투여량을 줄여야 한다.

2. 메트포민(metformin): 이 약은 메트포민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약물 병용요법으로 사용할 경우 현저히 메트포민으로 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저혈당증상 때문에 메트포민 투여량을 조절할 필요가 있을 것 같다.

3. 인슐린: 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약은 병용요법을 시작할 때도 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 하는 환자가 만약 저혈당증상을 보이거나 혈당 글루코스 농도가 100mg/dL이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10%~25%까지 감량할 수 있다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절된다.

● 최대 감응용량

최대 감응용량은 설포닐우레아, 메트포민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30mg을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 신기능부전증 환자에서의 혈당 조절이 권장되지 않는다.(약독학 및 약물대사 참조). 치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 트랜스아미나제 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2배 이상)의 임상적 증거를 보일 경우 이 약을 복용을 시작하면 안된다.(부작용단 2.7기분부작용 참조). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다.(부작용단 참조). 다른 thiazolidinedione과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없다.

【사용상의 주의사항】

- 중요
 - 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용: 이 약은 다른 디아졸리디디온계 약물(thiazolidinedones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 여러 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다(환자를 위한 정보 참조). 심장 상태에 어떠한 악화에도 발생할 경우에는 이 약을 즉시 중단하여야 한다. New York Heart Association(NYHA) Class II 또는 N cardiac status를 가진 환자들에 대하여 임상 시험 중에 연구된 바 있다. 따라서, 이 약은 이러한 환자들한테는 권장되지 않는다(대조군, 심혈관계(PRECAUTIONS, Cardiovascular) 참조). 제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16-주, 이중-맹검, 위약-비교 임상 시험에서, 인슐린과 병용 투여한 이 약은 15mg 및 30mg 용량을 인슐린 단독요법과 비교하였다. 이 임상 시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다양한 같이 유병증이 있는 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다. ·독성성 고혈압(57.2%), 말초 신경병증(22.6%), 관상 심장 질환(19.6%), 만성콩팥(13.1%), 당뇨병성(8.8%), 맥관 질환(6.4%), 혈소중(4.4%), 뇌졸중 및/또는 위관질환(발작)(4.1%), 및 율혈성 심부전(2.3%) 이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 율혈성 심부전으로 전개되지 않았던 것, 그 비교할 때, 이 약 15mg과 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.1%)과 이 약 30mg과 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1%)이 율혈성 심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, previous CABG procedures, 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 이 연구의 분석 데이터에 따르면, 인슐린과의 병용 요법시 율혈성 심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다.
 - 제 2 형 당뇨병 및 율혈성 심부전(수술기 기능장애) NYHA class II, III 심부전 및 40% 이하의 발충제수 치료전 단계에서 평균 발충제수 30%)를 가진 조절되지 않는 당뇨병 환자들(치료전 단계에서 평균 HbA1c 8.8%)에서 이 약(n=262)과 글리부라이드(gliburide)(n=256)를 비교하기 위하여 24주 시판후 안전성 시험이 수행되었다. 본 시험과과정 중에, 율혈성 심부전에 대한 하루반 동안의 입원이 글리부라이드를 투여 받은 환자들 중 4.7%에 비해서 이 약을 투여 받은 환자들에서는 9.3%에서 보고되었다. 치료법 차이는 6주부터 관찰되었다. 이 약과 연관된 임상 반응들은 치료전 심부전으로 인슐린을 투여 받은 환자들 및 6세 이상의 고령 환자들에서 더 두드러졌다. 치료군들 사이에 심혈관 질환에서 차이는 관찰되지 않았다. 이 약에 제 2형 당뇨병 및 수술기 심부전 환자들(NYHA class I)에게 처방 되는 경우에는 하위된 가장 낮은 용량으로 시작하여야 한다. 이후 용량 차이를 관찰하면서, 용량은 체중 증가, 부종 또는 율혈성심부전 악화 의 징후 및 증상에 대한 지시환 모니터링을 동반한 수 개월의 치료 이후에 서서히 증가되어야 한다.
 - 대혈관 합병증에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROActive): PROActive에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5289명의 환자들에서 이 약(n=2,605)을 1일 1회 45mg까지의 강제 적정 (force-titration)에 투여하거나 또는 위약(n=2,633)을 투여하였다(이상 반응 참조). 동일한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자군에서(5.7%, n=148) 위약 투여군 환자(4.1%, n=108)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생빈도는 이 약 투여군 환자에서 1.5%(n=40), 위약 투여군 환자에서 1.4%(n=37)였다.
- 다음을 참조하여 투여할 것. 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
- 이상반응: 제 2형 당뇨병이 있는 8500명이 넘는 환자들이 무작위 배정, 이중맹검, 대조 임상 시험에서 이 약 투여를 받았다. 여기에는 PROActive 임상 시험에서 이 약을 투여한 제 2형 당뇨병이 있는 2,605명의 고위험 환자들도 포함되었다. 6,000명이 넘는 환자들에서 67할의 이상 반응을 받았고, 4,500명이 넘는 환자는 1년 이상 반응을 받았다. 3,000명이 넘는 환자들은 2년에도 2년 이상 이 약을 투여하였다. 이 약 75mg, 15mg, 30mg, 또는 45mg을 1일 1회 단독 투여한 위약-비교 임상 시험에서 보고된 이상 반응의 전체적인 발생빈도와 유형이 표 1에 나와 있다.

표 1> 이 약을 단독 투여한 위약-비교 임상시험에서 5%이상의 빈도로 보고된 이상 반응

환자	위약(Placebo) N=259	염산피오글리타존 N=606
상기도감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비강염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
치아질환	2.3	5.3
당뇨병	0.8	5.1
인두염	0.8	5.1

이 약은 단독요법 투여 군과 설포닐우레아, 메트포민, 인슐린과의 병용 요법 군에서 대부분의 임상적 이상 반응들에 대한 발생빈도가 유사하였다. 인슐린 단독투여와 비교하였을 때, 이 약과 인슐린을 투여한 환자들에서 부종의 발생이 증가하였다. 이 약과 인슐린 투여 임상시험(n=379)에서, 이 약과 인슐린을 투여한 10명의 환자들이 호혈관증을 나타냈고 또한 치료 기간 중 어느 시점에서, 체중 변화 또는 부종을 나타냈다. 이 10명의 환자들 중 7명이 이러한 증상을 치료하기 위하여 의료제를 투여 받았다. 이것은 인슐린+위약 군에서는 보고되지 않았다. 인슐린과 이 약의 이상 반응 때문에 임상시험을 중지한 환자들(위약(2.8%)이나 이 약(3.3%)을 투여한 환자들에서 유사하였다. 설포닐우레아, 설포닐우레아와 병용 요법 또는 비약-중도도의 저혈당증이 보고되었다.(일반적 주의, 저혈당증 및 용혈 및 용혈, 병용 요법 참조). 미국에서 실시한 맹검 시험에서, 인슐린이 이 약과 설포닐우레아, 메트포민 또는 인슐린을 병용 투여한 환자들보다 보고되었다(일반적 주의, 혈액학적 연구 참조). 단독 요법 연구에서, 위약 투여 환자들의 12%에서 부종이 보고된 반면, 이 약 투여 환자들의 4.8%에서 부종이 보고되었다. 병용 요법 연구에서, 설포닐우레아를 단독 투여한 환자들의 21%에서 부종이 보고된 반면, 이 약과 설포닐우레아를 투여한 환자들의 7.2%에서 부종이 보고 되었다. 메트포민과의 병용 요법 연구에서, 메트포민을 단독 투여한 환자들의 25%에서 부종이 보고된 반면 병용 투여한 환자들의 6.0%에서 부종이 보고되었다. 인슐린과의 병용 요법 연구에서, 인슐린을 단독 투여한 환자들의 7.0%에서 부종이 보고된 반면 병용 투여한 환자들의 15.3%에서 부종이 보고되었다(일반적 주의, 부종증 참조). 인슐린과 이 약의 병용 요법에 대한 16주간의 임상 시험에서, 율혈성 심부전이 인슐린 단독요법에서는 나타나지 않은 반면, 병용 요법(1.1%)에서는 더 많은 환자에서 나타났다(경고, 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용 참조).

●대혈관 합병증에 대한 전향적 피오글리타존 임상 시험(PROActive): PROActive에서, 제 2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5289명의 환자들에서 표준 치료에 부가적으로 이 약(n=2,605)을 1일 1회 45mg까지의 강제 적정(force-titration)에 투여하거나 또는 위약(n=2,633)을 투여하였다. 거의 모든 피험자(들)(96%) 심혈관계 약물을 투여하고 있었다(다음에 차례로, ACE 억제제, ARBs, 칼슘 채널 차단제, 질산염(nitrates), 이노제, 스타틴, 피브레이트). 환자들의 평균 연령은 61세였고, 평균 당뇨 유증 기간은 9.5년이었으며, 평균 HbA1c는 8.1%였다. 평균 추적 관찰 기간은 34.5개월이었다. 이 시험의 1차 목적은 대혈관 합병증 사례의 율혈성 심부전 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 이 약이 대혈관 합병증 위험을 낮추는 것인지를 평가하는 것이었다. 1차 주요성 변수는 심혈관계 복합 평가 변수에서 어떤 시점에서든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다(다음 표 참조). 이 약을 투여한 환자들 내부에서 치료 사례의 3년 발생률에 있어서 이 약과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 이 약 군에서 사망 또는 총 대혈관 사례는 증가하지 않았다.

표 2> 심혈관계 복합 평가 변수내에서 각 변수에 대한 최초 사례 및 전체 사례의 발생 건수

	위약군 N=2633	이 약 N=2605
심혈관 사례	최초 사례 (N)	전체 사례 (N)
임의의 사례	572	900
모든 원인의 사망	122	186
비지혈성 심근경색증	118	157
뇌졸중	96	119
급성 관상 동맥 증후군	63	78
심혈관 중재술	101	240
다리 수술 절단술	15	28
다리 혈관 재건술	57	92

이 약의 임상적 조사에서 시험 간섭을 동반한 당뇨병성 합병 부종의 새로운 발생 또는 악화가 또한 보고되었다(일반적 주의, 전체, 일반 부종 참조). 근육통, 근저작화, CK(CPK)의 증가, 혈중 또는 근육 Myogonin의 증가(발현되는 미상)를 수반하는 횡문근융해증(Rhabdomyolysis)이 발생할 수 있다. 이런 경우, 이 약의 복용을 중단하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

- 일반적 주의: 이 약은 인슐린의 존재 하에서만 항고혈당 효과를 나타낸다. 그러므로, 이 약은 제1형 당뇨병 환자나 당뇨병성 케톤산증의 치료 목적으로 사용되어 안 된다.
- 저혈당증: 이 약을 인슐린이나 경구 혈당강화제와 병용하여 투여 받는 환자는 저혈당증 위험이 있을 수 있으므로 병용 약물의 투여량을 강감할 필요가 있을 수 있다.
- 심혈관계: New York Heart Association(NYHA) Class II 또는 N의 심장상태를 가진 환자들을 배제한 미국의 위약-비교 임상 시험에서, 이 약을 단독요법으로 치료하거나 설포닐우레아 또는 메트포민과 병용한 환자들 대 위약 투여 환자들에서, volume expansion과 연관된 중대한 심장 이상 반응의 발생률이 증가하였다. 이 약을 병용 병용 연구에서, 이 약을 인슐린과 병용 투여하였을 때, 심장 질환 병력을 가진 환자들 중 수수가 율혈성 심부전으로 전개되었다(경고 참조). 이 약은 임상 시험에서 NYHA Class II 또는 N의 심장상태를 가진 환자들에 대하여 연구되지 않았다. 이 약은 NYHA Class II 또는 N의 심장상태를 가진 환자들을 치료 적용으로 하지 않는다. 이 약의 임상적 조사에서, 예전에 심장 질환이 있었고도 알려진 환자 및 알려지지 않은 환자 모두에서 율혈성 심부전의 증가가 보고되었다.
- 부종: 이 약은 부종이 있는 환자들에게는 주의하여 사용되어야 한다. 미국의 모든 임상 시험에서 위약 투여 환자들보다 이 약을 투여한 환자들에서 부종이 더 빈번하게 보고되었다(이상반응 참조). 시판후 조사에서 부종의 시작이나 악화가 보고되었다.

- 체중 증가: 이 약은 단독 투여시 또는 다른 혈당저하 약물들과 병용 투여시 용량과 연관성이 있는 체중 증가가 나타났다(표 3).체중 증가의 기전이 불확실하지만 아마도 체액 저류 및 지방 축적을 포함적으로 포함될 것 같다.

표 3> 이 약에 대한 이중-맹검임상시험기간동안 기준선으로부터의 체중변화(kg)

	대조군 (위약)	이 약 15mg	이 약 30mg	이 약 45mg
중간값(25 th /75 th percentile)				
단독요법	-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
설포닐우레아 (Sulfonylurea)	-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
메트포민 (Metformin)	-1.4 (-3.2/0.3) n=160	미적용	0.9 (-0.3/3.2) n=567	1.8 (-0.9/5.0) n=407
인슐린 (insulin)	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

(주: 16시간 26주의 시험 기간)

- 배란: 다른 디아졸리디디온계 약물(thiazolidinedones)과 마찬가지로 이 약 요법이 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임신 시점에서 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.
- 혈액학: 이 약은 헤모글로빈 및 헤마토크리트(hematrit)의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상 시험군에 걸쳐, 이 약은 헤모글로빈 치가 2%~4%씩 감소하였다. 이러한 변형은 주로 치료의 첫 4주~12주 이내에 발생하였고 그 후에는 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변형은 혈중 용적의 증가와 관련될 수 있으며, 위약의 어떠한 혈액학적 임상 효과를 동반하지 않았다.(이상반응 참조, 임상 삼상치에의 영향 참조).
- 간: 간에 대한 작용: 전제적으로 허가 전 임상 연구에서, 4,500명 이상의 피험자에 대하여 이 약이 투여되었다. 미국의 임상연구에서, 4,700명 이상의 제 2형 당뇨병 환자에게 이 약을 투여하였다. 이러한 임상 연구에서 약물-유도성 간독성이나 ALT의 증가에 대한 증거가 없었다. 미국에서의 허가 전 위약-비교 임상시험 기간 동안 이 약은 평균치 1.58명 중중 4명(0.26 %)과 위약-투여환자 73명 중중 2명(0.28%)의 ALT가 정상 상한치의 3배 이상이었다. 이 약을 투여한 환자에서 ALT의 증가는 29%였었고 이 약의 용법과 명확한 관련성이 있지는 않았다. 이 약에 대한 시판후 조사에서, 간염과 정상 상한치의 3배 이상에 달하는 간 효소의 증가가 보고 되었다. 이과관련자가 확립되지 않았음에도 불구하고, 매우 드물게, 간염에 대한 보고서들은 치명적인 결과를 가진 간부전증과 치명적인 결과가 없는 간부전을 포함하였다. 추가적인 대규모 장기-기간 임상 시험과 추가적인 시판후 안전성 자료기 이전에 혈청 ALT(Aanine aminotransferase) 농도가 평가되던 허가 이후에도 추가적으로 위약의 임상적 판단에 따라 이루어져야 한다. 임신, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변 등의 같이 간기능 부전을 암시하는 증상이 나타나면 환자에 대하여 간 기능 검사도 역시 수행하여야 한다. 간 효소가 계속할 것인가 여부에 대한 결정은 신생한 임상 증거와 임상적 판단을 지표로 하여야 한다. 발달이 관찰되면 약물 투여를 중지하여야 한다. 환자가 활동성 간 질환의 임상적 증거를 보이거나 ALT 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과할 경우에는 이 약 요법을 시작하면 안 된다. 간 효소가 기전적으로 ALT 수치가 정상 상한치의 1.25배) 증가한 환자는 간 효소 증가의 원인을 규명하기 위한 평가를 하여야 한다. 간 효소가 아닌 증가한 환자는 이 약 요법의 개시 혹은 인슐린-중도제에 진행하여야 하며, 간 효소 모니터링을 좀더 자주 실시하는 적절한 임상적인 추적을 포함하여야 한다. 혈청 트랜스 아미네라 수치가 상승할 경우(ALT) 정상 상한치의 2.5배), 수치가 정상상한치 두어 전 값으로 돌아올 때까지 간 기능 검사를 좀더 자주 수행하여야 한다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과할 경우, 간 기능 검사를 가능한 한 빨리 반복하여야 한다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과해 제 남아있을 상황이 발생된 경우에도, 이 약의 요법을 중지하여야 한다.
- 심혈관계 질환: 심혈관계와 약에 대한 치료 반응을 모니터하기 위하여 정기적으로 FPG 및 HbA1c 측정이 수행되어야 한다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되었다. 그 후에도 이 약의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다(일반적 주의, 간에 대한 작용 및 이상반응, 이상약물반응, 혈청트랜스아미네라 수치 참조).
- 환자를 위한 정보: 환자들에게 적시에, 간염과 정상 상한치의 3배 이상에 달하는 간 효소의 증가가 보고 되었다. 이과관련자가 확립되지 않았음에도 불구하고, 매우 드물게, 간염에 대한 보고서들은 치명적인 결과를 가진 간부전증과 치명적인 결과가 없는 간부전을 포함하였다. 추가적인 대규모 장기-기간 임상 시험과 추가적인 시판후 안전성 자료기 이전에 혈청 ALT(Aanine aminotransferase) 농도가 평가되던 허가 이후에도 추가적으로 위약의 임상적 판단에 따라 이루어져야 한다. 임신, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변 등의 같이 간기능 부전을 암시하는 증상이 나타나면 환자에 대하여 간 기능 검사도 역시 수행하여야 한다. 간 효소가 계속할 것인가 여부에 대한 결정은 신생한 임상 증거와 임상적 판단을 지표로 하여야 한다. 발달이 관찰되면 약물 투여를 중지하여야 한다. 환자가 활동성 간 질환의 임상적 증거를 보이거나 ALT 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과할 경우에는 이 약 요법을 시작하면 안 된다. 간 효소가 기전적으로 ALT 수치가 정상 상한치의 1.25배) 증가한 환자는 간 효소 증가의 원인을 규명하기 위한 평가를 하여야 한다. 간 효소가 아닌 증가한 환자는 이 약 요법의 개시 혹은 인슐린-중도제에 진행하여야 하며, 간 효소 모니터링을 좀더 자주 실시하는 적절한 임상적인 추적을 포함하여야 한다. 혈청 트랜스 아미네라 수치가 상승할 경우(ALT) 정상 상한치의 2.5배), 수치가 정상상한치 두어 전 값으로 돌아올 때까지 간 기능 검사를 좀더 자주 수행하여야 한다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과할 경우, 간 기능 검사를 가능한 한 빨리 반복하여야 한다. 만약 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과해 제 남아있을 상황이 발생된 경우에도, 이 약의 요법을 중지하여야 한다.
- 심혈관계 질환: 심혈관계와 약에 대한 치료 반응을 모니터하기 위하여 정기적으로 FPG 및 HbA1c 측정이 수행되어야 한다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되었다. 그 후에도 이 약의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다(일반적 주의, 간에 대한 작용 및 이상반응, 이상약물반응, 혈청트랜스아미네라 수치 참조).

11) 환자를 위한 정보

이 약의 시판 후 조사에서 환자 부종이 피오글리타존 또는 다른 디아졸리디디온계 (thiazolidinedione) 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시판 후용량 또는 시판 간섭을 나타내었다. 일부 환자들은 정기적인 안과 검사와 진단되었던 것으로 보인다. 일부 환자들은 환자 부종이 진단되었을 때에 바로 치료를 나타냈다. 일부 환자들은 디아졸리디디온계 약물을 중단할 경우 부종 증상이 개선되었다. 피오글리타존 및 일반 투여에 대하여 안과 검사와 있는데에 대해서는 알려져 있지 않다. 당뇨병 환자에게 약 또는 당뇨병 합병의 기증자에 따라서 안과원에 의해서 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 추가적으로 안과 종류와 시점 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 의학적 기록 또는 다른 신체적 조건과 상관없이 신중하게 안과원에 대해 치료를 받아야 한다(이상반응 참조).

●복용: 제 2형 당뇨병(당뇨병)의 경우 유망 기간을 9.5년에 대한 무작위 배정임상 시험(PROActive)에서 이 약을 복용하는 여성 환자들에서의 골절 발생률과 관련되었다. 환자 34,571명의 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5%(23,905명)에 비하여 이 약의 경우 5.1%(44,802명)이었다. 이러한 차이는 치료 첫 해 이후에 관찰되었고 시험 기간 중 지속적으로 나타났다. 여성 환자들에서 골절된 환자들 대부분은 비척추 골절(nonvertebral fracture)이었고 치자의 원위 상지(distal upper limb)를 포함하였다. 남성의 경우 1.7%(30,173명), 위약의 경우 2.1%(37,172명)로, 골절률의 증가가 관찰되지 않았다. 이 약으로 치료받은 중 특히 여성에서 골절의 위험을 고려하여야 한다. 환자의 표준 치료법에 따른 건강의 평가와 유제에 주의를 기울여야 한다.

●생체내 약물-약물 상호작용 시험은 피오글리타존이 CYP 450 Isotrm 3A4 기질의 약한 유도제일 수 있음을 제시해 왔다(임상 약물학, 대사 및 약물-약물 상호작용 참조). CYP2C8와 CYP2C19 억제제, 특히 프로판올롤을 투여한 환자들에서는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 증가시킬 수 있고, CYP2C8와 CYP2C19 억제제를 들어, 리비라는 피오글리타존의 AUC를 유의하게 감소시킬 수 있다. 따라서, CYP2C8와 CYP2C19 억제제는 유도제와 피오글리타존 치료 중일 시작되거나 중지될 경우, 임상적 반응에 근거하여 당뇨병 치료에 있어서 변화가 필요할 수 있다(임상 약물학, 약물-약물 상호작용 참조).

5. 약물 사용법

- 경구 복용법: 에지날레스트리드와 및 노에티드론을 함유한 경구 피임제와 다른 디아졸리디디온계 약물(thiazolidinedones)을 투여하면 두 가지 호르몬의 혈장 농도가 약 30% 감소하였으며, 이는 피임의 효력을 초래할 수 있다. 이 약과 경구 피임제의 병용 투여에 대한 약독학이 이 약과 경구 피임제를 복용하는 환자들에서 평가된 적이 없다. 그러므로, 이 약물 경구 피임제를 복용하는 환자들은 피임법에 대한 추가적인 주의를 하여야 한다.
- 사이드트록스 P450의 isofrm인 CYP3A4로 피오글리타존 대사를 부분적으로 담당한다. 이 약 및 이 효소에 의하여 대사되는 다른 약물들(케토코나졸과 이트라코나졸 등의 지해성 약물뿐만 아니라, 테트라사이클, 아스테미졸, 시사프롤, 코르티코스테로이드, 시사프롤, 시사프롤, HMG-CoA reductase 저해제, 타크로리무스, 트라메타렉세이트 등)과의 특이적인 정적 약물학 상호작용을 연구가 수행되었다. In vitro에서, 케토코나졸이 피오글리타존의 대사를 현저하게 저해하는 것으로 나타났다(임상안전성, 대조 참조). 추가적인 치료의 이용가능성이 미미하므로, 케토코나졸을 이 약과 병용 투여 받는 환자들에게는 혈당 조절에 관하여 좀더 자주 평가하여야 한다.
- 다른 약물들과 이 약 45mg을 1일 1회 병용 투여한 건강한 지원자들을 대상으로 연구되었다. 그 결과가 다음과 같이 옮겨져 있다: ●심장박동수: 1: 60 mg 백색소닌을 1일 2회 경구 투여하면서 이 약을 7일간 병용 투여하였을 경우 피오글리타존 약독학에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약이 백색소닌의 약독학에 유의한 영향을 주지 않았다. ●골리피드: 이 약을 7일간 1일 1회 경구 투여하는 5mg 골리피드와 함께 병용투여 시 골리피드의 steady-state 약독학을 변화시키지 않았다. ●리시나: 이 약을 7일간 1일 1회 경구 투여하는 0.28mg 리시나와 함께 병용투여 시 리시나의 steady-state 약독학을 변화시키지 않았다. ●파라핀: 이 약을 파라핀과 함께 7일간 병용투여 하였을 때 파라핀의 steady-state 약독학을 변화시키지 않았다. 이 약은 만성 파라핀 요법을 받고 있는 환자들에서 투여하였을 때, 프로테올린 시제에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. ●메트포민: 이 약을 7일간 투여한 후 메트포민(1,000mg)의 단회 투여와 이 약을 병용투여하였을 때, 메트포민 단회 투여에 대한 약독학을 변화시키지 않았다. ●미디글루: 이 약을 15일간 투여한 후 75 mg 용량의 미디글루 시험을 단회 투여하였을 때, 미디글루 Cmax와 AUC가 26 % 감소하였다. ●염산피타존: 이 약을 4일 또는 7일 간 투여하는 라니티딘과 함께 7일간 병용투여하였을 때 피오글리타존의 약독학에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약이 라니티딘의 약독학에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. ●미디페리드: 0.88C 및 여성 지원자들에게 이 약을, 4일간 1일 1회 경구 투여하는 30mg 니페디딘 ER과 함께 7일간 병용 투여하였을 때, bge 의한 AUC ratio가 0.88(C 0.81 0.95)로 나타났다. 니페디딘 약독학이 매우 다양함을 고려할 때, 본 결과에서의 임상적인 유의성이 알려지지 않았다. ●엘피브로질: 2일동안 먼저 엘피브로질(600mg 경구로 하루에 두번)이 투여된 10명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 저해제인 엘피브로질(600mg 경구로 하루에 두번) 및 피오글리타존(30mg 경구)의 병용 투여시 피오글리타존의 AUC가 피오글리타존 단독투여에 비해 226%의 증가로 나타났다. ●리리핀: 5일동안 먼저 리리핀(600mg 경구로 하루에 한번)이 투여된 10명의 건강한 자원자들에서 CYP2C8 유도제인 리리핀(600mg 경구로 하루에 한번)과 피오글리타존(30mg 경구)의 병용 투여 시 피오글리타존 AUC에서 54%의 감소를 초래 하였다.

6. 일반 및 수반에 대한 정보

- 피오글리타존은 기관평형이 동안 래트에서 80mg/까지 경구 투여량에서 또는 토기에 160mg/까지 투여하였을 때 최적형성이 없었다(mg/를 근거로 한 인체 최대정당 경구용량의 2각 약 1/4에, 약 40배). 반면 지면 및 배자투성(척상속 손실, 즉, 발생 지면, 태어 체중 감소)이 경구 투여량 40mg/까지(mg/를 근거로 한 인체 최대정당 경구용량의 약 10배) 이 용량을 투여한 래트에서 최대 체중 감소는 10%에 불과하였고, 배자투성 기는 적었다. 배자투성 독성이 발견되지 않았다. 토기에서 160mg/까지(mg/를 근거로 한 인체 최대정당 경구용량의 약 4배)의 경구 투여량에서 배자투성이 관찰되었다. 10mg/까지(mg/를 근거로 한 인체 최대정당 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 래트 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생후 발육이 저하되어 임신 후기와 수유기 동안 관찰되었다. 임신부용 임상으로 직접하게 잘 조절된(well-controlled) 연구가 없다. 임신 중에는 잠재적인 이득이 유제에 대한 잠재적인 위험을 정당화하는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다. 이러한 정보에 따르면 임신 중 병용의 위험이 임신이 상당히 유제에 대한 잠재적인 위험을 증가시킨다. 산전적 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다고 강력히 제기되기 때문에, 대부분의 전문가들이 임신 중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장한다.
- 피오글리타존은 수유중인 래트의 유증으로 번식한다. 이 약이 인체의 유증으로 번식하는 것이 어부는 관찰되지 않았다. 많은 약물이 인체의 유증으로 번식되므로, 이 약을 수유자에게 투여하면 안 된다.

7. 소에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성이 소 환자에서 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 위약-비교 임상 시험에서 약 500명의 환자가 65세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 간에 유효성과 안전성 면에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.

9. 임상시험에서의 영향

- 혈액학: 이 약은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 모든 임상 연구를 통해서, 이 약 투여환자에서 평균 헤모글로빈 값이 2%~4% 만큼 감소하였다. 이런 변형은 일반적으로 투여 첫 4~12주 이내에 발생하였고 그 후에는 상대적으로 안정되게 남아 있다. 이러한 변형은 이 약 요법과 관련 있는 혈장 용적의 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 위약의 어떠한 혈액학적 임상 효과를 동반하지 않았다.
- 혈청 트랜스아미네라 수치: 미국에서 실시된 모든 임상시험에서, 이 약 투여환자 4,780명 중 중 14명(0.3 %)이 ALT가 정상 상한치의 3배 이상이었다. 추가적 ALT(1000-μ values)를 가진 모든 환자에서 ALT의 상승이 7%였었다. 이 약으로 치료한 환자 모집에서, 빌리루민, AST, ALT, 알칼리인 포스파타제 및 GGT의 평균 값들이 기준선과 비교했을 때 최종 분석시 감소하였다. 이 약으로 치료한 환자의 0.9 % 미만이 간 기능 검사 이상으로 미국에서 실시한 임상 시험을 중지하였다. 허가 전 임상 시험에서, 간 기능부전을 초래하는 특이제질성 약물발용의 증례는 없었다(일반적 주의, 간에 대한 작용 참조).
- 크레아틴 포스파티네(CPK) 수치: 임상시험에서 요구되는 실험실 검사 결과를 하는 동안, 크레아틴 포스파티네 값(CPK)의 신발격이고 임상적으로 추적 관찰되었다. 정상 상한치의(2150~1,400 U/L까지)의 2) 10배를 넘는 다른, 고혈당 증가가 9명의 환자에서 언급되었다. 이들 환자 중 6명은 이 약 투여를 계속하였고 나머지 2명은 증가한 값에서 연구 약물치료를 종료하였으며, 현역의 환자는 이 간의 상승으로 인하여 시험참여를 중단하였다. 이러한 증가는 후에 2는 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 빈도와 이 약 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

10. 과량투여시의 처리

비교 임상 시험 중에, 이 약을 과량 투여한 건의 증거가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 100mg/일씩 복용하였을 때, 7일간 250mg에 180mg/일씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간동안 어떤 임상적인 증상도 투여하지 않았다. 과량투여 사건이 발생하면, 환자와 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지시요법을 사용하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아연의 용이 수치를 낮출 수 있다. 이러한 증가는 주로 2% 미만의 용량에 의해 발생한다. 이 약을 투여하는 동안, 이 약의 용량을 늘려 0.9 % 미만이 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관할 것.
- 기타:

- 발판성, 변이원성, 수정 장애: 암수 컷트를 대상으로 63mg/kg(mg/m³)을 근거로 한 인체 최대정당 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발판성

