사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 다른 인슐린 분비 촉진제와 마찬가지로 저혈당증을 유발할 수 있다.

2) 메트포르민과의 병용투여는 저혈당증의 위험을 증가시킨다.

3) 만약 병용 투여시에도 고혈당증이 지속되면, 경구용 혈당 강하제로는 더 이상 혈당을 적절히 조절할 수 없으며, 이때는 인슐린을 투여해야 한다.

4) 저혈당증은 열, 외상, 감염 또는 수술과 같은 스트레스를 받을 때 일어날 수 있다.

2. 다음 환자(경우)에게는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자

2) 인슐린 의존성(제1형) 당뇨병 환자, C-펩티드 음성 당뇨병 환자

3) 혼수를 동반하거나 동반하지 않는 당뇨성 케톤산증 환자

4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

5) 18세 이하의 소아

6) 중증 간기능장애 환자

7) 겜피브로질과 병용투여

8) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자(인슐린에 의해 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.

1) 이 약 대사에 영향을 주는 약물(예, CYP3A4 또는 CYP2C8 저해제 또는 유도제)을 투여 중인 환자

2) 간기능장애 환자(이 약은 주로 간에서 대사되므로 혈중농도가 상승하여 저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

3) 중증 신기능장애 환자(혈중농도가 상승하여 저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

4) 다음에 해당되는 환자 또는 상태

(1) 허혈심질환이 있는 환자(외국에서 심근경색이 발병한 사례가 보고되었다.)

(2) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(3) 설사, 구토 등의 위장장애가 있는 환자(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(4) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(5) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(6) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(7) 고령자

4. 이상반응

다른 혈당강하제와 마찬가지로, 다음의 이상반응이 나타날 수 있다.

1) 저혈당증

이 증상은 경미하고 탄수화물의 섭취로 쉽게 조절된다. 증증인 경우에는 포도당 주사를 주입해야 한다. 이런 이상반응의 발생은 모든 당뇨치료처럼 식사습관, 용량, 운동 및 스트레스와 같은 개인적 요소에 의해 좌우된다. 시판 후 조사경험에서 메트포르민 또는 티아졸리딘디온계 약물과 이 약을 병용투여 한 환자에서 저혈당증이 보고되었다.

2) 시각장애 (굴절 이상)

특히 치료 초기에, 혈당치의 변화는 일시적인 시각장애를 가져오는 것으로 알려져 있다. 이 약 치료 시작 후 이러한 장애가 매우 드물게 보고되었으며, 임상시험에서 이러한 장애로 이 약의 투여를 중단한 사례는 없었다.

3) 위장관 장애

임상시험 시 복통, 설사, 구역, 구토와 변비가 보고되었다. 이러한 증상의 발현율과 정도는 다른 경구용 인슐린 분비 촉진제와 비슷하다.

4) 간효소

이 약을 투여하는 동안 몇몇 환자에서 간효소 증가가 보고되었다. 대부분의 경우는 경미하고 일시적이었으며, 극소수가 간효소 증가로 인해 투여를 중지하였다. 매우 드물게 중증의 간기능 이상이 보고되었다.

5) 알레르기

홍반, 가려움, 발진, 두드러기가 피부 과민 반응으로 나타날 수 있다. 설포닐우레아계 약물과는 화학 구조가 달라 이 약물과의 교차 알레르기 반응은 의심되지 않는다. 전신적인 과민반응(예, 아나필락시스 반응) 또는 혈관염과 같은 면역학적반응이 매우 드물게 발생할 수 있다.

6) 티아졸리딘디온계와 병용투여 시

24주간의 임상시험에서 이 약-로지글리타존 또는 이 약-피오글리타존의 병용요법을 시행한 결과, 혈당수치가 50 mg/dL이하인 저혈당증상이 병용요법군에서는 7%, 이 약의 단독요법군에서는 7%, 티아졸리딘디온 단독투여 군에서는 2%가 발생하였다. 말초부종이 이 약-티아졸리딘디온 병용투여군 250명의 환자 중 12명에서 발생하였고 티아졸리딘디온 단독투여군 환자 124명중 3명에서 발생하였으나 이 약의 단독투여군에서는 보고되지 않았다. 치료결과의 탈락율 교정시에 말초부종 관련 결과는 이 약-티아졸리딘디온 병용투여군에서는 5%, 티아졸리딘디온 단독투여군에서는 4%로 조정 되었다. 말초부종을 경험한 이 약-티아졸리딘디온 병용투여군 환자 중 2명(0.8%)이 울혈심부전을 동반하였다. 두 명 모두 심장동맥 질환의 전력이 있었고 이뇨제로 치료되었으며 단독투여군에서 이런 경우는 없었다. 체중의 평균변화는 이 약-티아졸리딘디온 병용투여군에서 최초를 기준하여 4.9 kg 증가하였다. 또한 병용투여군에서 간의 아미노전달효소의 증가(정상수치의 상한보다 3배 이상 되는 것)가 없었다.

7) 이 약은 임상시험기간 동안 2,931명에게 투여되었다. 제2형 당뇨병 환자 중 약 1,500명에게 적어도 3개월간 투여되었고, 1,000명에게 적어도 6개월간, 800명에게 적어도 1년 동안 투여되었다. 활성약물대조로 1년간 실시한 5개 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자(1,228명)의 대부분은 1개의 임상시험에서 투여받은 것이다. 이러한 1년간의 시험들에서 대조약은 글리부리드와 글리피지드를 포함하는 설포닐우레아계 약물이었다. 1년 동안 이 약을 투여한 환자 중 13 %가 이상반응으로 약물 투여를 중지했으며, 설포닐우레아계 투여 환자군에서는 14 %가 중단하였다. 투여 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응은 고혈당, 저혈당과 관련된 증상이었다. 경미하거나 중등도의 저혈당이 이 약 환자에서 16 %, 글리부리드 환자에서 20 %, 글리피지드 환자에서 19 %발생하였다. 표1에 이 약 투여 환자에서 흔하게 발생하는 이상반응을 위약(12~24주 비교시험) 및 설포닐우레아(글리부리드 또는 글리피지드 투여로 1년 비교시험) 투여군과 비교하여 기재하였다. 이 약의 이상반응은 일반적으로 설포닐우레아계 약물과 유사하였다.

표1. 흔하게 보고된 이상반응*(환자수에 대한%)

이상반응	이 약 n=352	위 약 n=108	이 약 n=1,228	설포닐우레아계 n=498
	위약대조시험		활성약물대조시험	
대사				
저혈당증	31	7	16	20
호흡기계				
상기도감염	16	8	10	10

부비강염	6	2	3	4
비염	3	3	7	8
기관지염	2	1	6	7
위장관계				
구역	5	5	3	2
설사	5	2	4	6
변비	3	2	2	3
구토	3	3	2	1
소화불량	2	2	4	2
근골격계				
관절통	6	3	3	4
요통	5	4	6	7
기타				
두통	11	10	9	8
감각이상	3	3	2	1
가슴통증	3	1	2	1
요로감염	2	1	3	3
치아장애	2	0	<1	<1
알레르기	2	0	1	<1

* 위약 대조시험에서 이 약을 투여한 군에서 2 %이상 발생한 이상반응 및 위약군에서 발생한 것보다 더 많은 이상반응

8) 심혈관계 이상반응 : 이 약과 설포닐우레아계 약물을 비교하는 1년간의 시험들에서 협심증의 발병은 두 치료군 모두에서 유사하였다(1.8 %). 이 약군의 1.8 %에서, 설포닐우레아계군의 1.0 %에서 가슴통증이 발생하였다. 다른 심혈관계 이상반응(고혈압, 비정상적 EKG, 심근경색, 부정맥, 심계항진)은 1 %이하였고, 이 약과 대조약 간의 차이가 없었다.

통제된 대조임상시험들에서 허혈을 포함하는 중증의 심혈관계 이상반응의 전체 발생율은 설포닐우레아계 약물(3 %)보다 이 약(4 %)에서 더 높았다. 1년간의 대조시험들에서 이 약과 다른 경구용 혈당강하제에서 관찰된 비율과 비교하였을 때, 이 약은 과도한 치사율과 연관성이 없었다.

표2. 이 약과 설포닐우레아계와 비교시험에서 중증의 심혈관계 이상반응

	이 약	설포닐우레아계*
총 투여 환자수	1,228	498
중증 심혈관계 발생률	4 %	3 %
심허혈 발생률	2 %	2 %
심혈관계 이상반응으로 인한 사망	0.5 %	0.4 %

* 글리부리드 및 글리피지드

7개의 대조임상시험에서는 NPH-인슐린(431명)과 이 약의 병용투여군, 인슐린 단독군(388명) 또는 다른 병용군(설포닐우레아계와 NPH-인슐린 병용 또는 이 약과 메트포르민의 병용)(120명)을 포함하였다. 2개의 임상시험에서 NPH-인슐린과 이 약의 병용투여군에서 심근허혈의 중증의 이상반응이 6건이 있었고, 다른 시험에서 인슐린 단독투여군에서는 1건이 있었다.

9) 1 %미만의 이상반응으로 백혈구 감소 및 혈소판 감소가 관찰되었다.

10) 시판후 조사에서 인과관계는 확립되지 않았으나 다음의 이상반응이 드물게 보고되었다 : 탈모증, 용혈성 빈혈, 췌장염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 중증의 간기능장애

11) 국내 시판후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 5,728명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응은 1.344 %(77명/5,728명)가 보고되었고, 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.93 %(53명)였다. 발현율이 0.05 % 이상으로 관찰되는 이상반응은 저혈당증 0.786 %(45명), 위장관계 증상으로 설사 0.087 %(5명), 복통 0.070 %(4명), NPN(크레아티닌) 증가 0.105 %(6명), BUN 증가 0.087 %(5명), ALT 및 AST 증가, 빈혈 0.052 %(3명)이었으며 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 보고된 이상반응으로는 저혈당증 0.716 %(41명), 위장관계 증상으로 설사 0.052 %(3명), 복통 0.035 %(2명)이었다. 또한 이 약과 인과관계가 있는 것으로 보고된 예상하지 못한 이상반응으로 흉부불편감(1명)이 보고되었고, 중대한 이상반응으로는 복통(1명), 신기능이상(1명)으로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 간기능 손상 환자에 대한 임상 연구는 행해지지 않았다.

2) 운전 및 기계조작 : 다른 모든 경구용 혈당 강하제와 마찬가지로, 운전 시 저혈당증이 일어나지 않도록 주의를 기울여야 한다.

3) 경구혈당강하제로 안정된 환자가 발열, 외상, 감염, 수술과 같은 스트레스에 노출되었을 때 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 때에는, 이 약의 투여 중단과 일시적인 인슐린 치료가 필요할 수 있다.

4) 이 약과 NPH-인슐린과의 병용은 권장되지 않는다(이상반응항 참고).

5) 이 약은 다른 속효성 인슐린 분비 촉진제와 비교하여 작용지속시간이 길기 때문에 투여 후 수시간은 저혈당 증상을 일으킬 수 있다. 또한 다른 속효성 인슐린 분비 촉진제와 비교하여 저혈당 증상의 발현 빈도가 높았으므로 주의해야 한다.

6) 이 약 투여 중에는 혈당을 정기적으로 검사하는 것과 동시에 경과를 충분히 관찰하고, 이 약을 2 ~ 3개월 투여하여도 효과가 불충분한 경우 적절하다고 생각되는 치료로 변경하는 것을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 다음 약물들은 이 약의 혈당 강하작용을 증강 및/또는 연장시킬 수 있다. :

겜피브로질, 클래리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸. 트리메토프림, 데페라시록스, 클로피도그렐, 다른 당뇨병치료제, MAO억제제, 비선택성 베타차단제, ACE억제제, 비스테로이드소염진통제(NSAID), 살리실산제, 옥트레오티드, 알코올, 설폰아미드, 시클로스포린, 클로람페니콜, 쿠마린, 프로베네시드 및 단백동화스테로이드제

CYP2C8 저해제인 겜피브로질(160mg, 1일 2회 투여)과 이 약(0.25mg, 단회 투여)의 병용투여는 건강한 피험자에서 이 약의 AUC를 8.1배, Cmax는 2.4배 증가시켰다. 반감기는 1.3시간에서 3.7시간으로 증가했으며, 7시간째 이 약의 혈장농도는 겜피브로질에 의해 28.6배로 증가했다. 이 약과 겜피브로질의 병용투여는 금기이다.

(2) 건강한 피험자 대상의 교차 약물상호작용 연구에서, 이 약(0.25mg의 단독투여)의 노출(AUC0-∞) 및 Cmax가 CYP2C8 저해제인 클로피도그렐 부하용량(300mg 1회) 병용투여 시 각 5.1배 및 2.5배로 증가되었고, 부하용량 투여 후 24시간 이후 클로피도그렐 유지용량(1일 75mg 2일)투여 2일에는 각 3.9배 및 2.0배로 증가되었다. 최저 혈당치는 클로피도그렐 부하용량 병용투여 시 59.4±10.1 mg/dL로 단독투여시에 비해 임상적으로 유의하게 감소하였다. 이러한 환자에서 병용 투여에 대한 안전성 프로파일이 확립되어 있지 않기 때문에, 이 약과 클로피도그렐의 병용 사용을 피해야 한다. 병용투여가 필요하다면, 혈당을 주의 깊게 모니터링하고 임상적인 관찰이 세밀하게 이루어져야 한다.

(3) CYP2C8 저해제인 트리메토프림(160 mg, 1일 2회 투여)과 이 약(0.25 mg의 단회투여)의 병용투여는 이 약의 AUC, Cmax 및 반감기를 약간 증가시켰다(각각 1.6배, 1.4배, 1.2배). 그러나 혈당수치에 대한 통계적으로 유의한 영향은 없었다. 치료 용량보다 낮은 용량에서 약동학적 영향이 없는 것이 관찰되었지만, 치료용량에서의 병용투여에 대한 안전성 프로파일은 확립되어 있지 않기 때문에, 이 약과 트리메토프림의 병용 사용을 피해야 한다. 병용투여가 필요하다면, 혈당을 주의 깊게 모니터링하고 임상적인 관찰이 세밀하게 이루어져야 한다.

(4) 베타차단제는 저혈당 증상을 은폐시킬 수 있다.

(5) 알코올은 이 약의 혈당 강하작용을 강화시키고 지속시킬 수 있다.

2) 다음 약물들은 이 약의 혈당 강하작용을 감소시킬 수 있다.

경구용 피임제, 리팜피신, 바르비탈류, 카르바마제핀, 티아지드 및 다른 이뇨제, 페노티아진, 에스트로겐, 페니토인, 니코틴산, 이소니아지드, 코티코스테로이드제, 다나졸, 갑상샘호르몬제 및 교감신경흥분제

3) 이 약은 디곡신, 테오필린 또는 와르파린의 약동력학적 성질에 영향을 주지 않는다.

4) 시험관내 시험에서 이 약은 CYP3A4 및 CYP2C8에 의해 대사되는 것으로 나타났다. 건강한 피험자를 대상으로 한 임상 연구에서 CYP2C8이 이 약의 대사에 가장 중요한 효소이고, CYP3A4는 작은 역할을 하는 것으로 나타났다. 그러나 CYP2C8가 저해될 경우 CYP3A4에 의한 대사 비율이 증가될 수 있다. 결과적으로 이러한 CYP-450 효소에 영향을 주는 약물에 의해 이 약의 대사가 저해되거나 증가될 수 있다. 이 약과 CYP2C8 및 CYP3A4의 유도 및/또는 저해하는 약물을 병용하는 환자는 주의가 필요하다. CYP2C8과 CYP3A4 둘 다를 저해하는 약물을 이 약과 동시에 투여할 경우 특별한 주의가 필요하다. CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 케토코나졸, 이트라코나졸 같은 항진균제 및 에리트로마이신과 같은 항생제는 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고, CYP2C8을 저해하는 것으로 알려진 트리메토프림, 겜피브로질 및 몬테루카스트와 같은 약물도 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 및/또는 CYP2C8을 유도하는 약물로는 리팜핀, 바르비탈류 및 카르바마제핀 등이 있다.

5) 강력한 CYP3A4와 CYP2C8 유도제인 리팜피신은 이 약의 대사에 증강제와 저해제 역할을 동시에 한다. 리팜피신(600 mg)으로 7일 동안 전 처치를 하고 7일째 되는 날에 이 약(단회투여로 4 mg)을 병용투여 한 결과 유도작용과 저해작용이 모두 작용하여 AUC가 50 %로 감소하였다. 리팜피신을 마지막으로 투여한 후 24시간 뒤에 이 약을 투여하였을 때는, 이 약의 AUC가 80% 감소하였다(유도작용만의 결과). 따라서, 이 약과 리팜피신의 병용투여 시 이 약의 용량 조절이 필요 할 수 있고, 리팜피신의 병용 치료개시(급성 저해), 연속투여(유도/저해의 혼재)와 투여 중지(유도작용)시 및 리팜피신 투여 중지 약 2주일 후(유도작용도 소실)까지 혈당 농도를 주의 깊게 모니터링하고 이를 기초로 용량조절을 하여야한다. 다른 유도제들(예, 페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈, 성요한초(St John's wort)도 유사 작용이 있을 수 있음을 배제할 수 없다.

6) 강력한 CYP3A4 경쟁적 저해제인 케토코나졸이 이 약의 약동학에 미치는 영향이 건강한 피험자에서 연구되었다. 케토코나졸 200mg과 이 약(4mg 단회투여)을 병용투여했을 때, 이 약의 AUC와 C_{max}가 1.2배 증가하였고, 혈당 농도 프로파일의 변화는 8% 미만이었다. CYP3A4 저해제인 이트라코나졸 100mg의 병용투여도 건강한 피험자에서 연구되었는데, AUC를 1.4배 증가시켰고, 혈당 수치에 의미있는 영향은 관찰되지 않았다. 건강한 피험자에서의 상호작용 연구에서, 강한 기전-기반 CYP3A4 저해제인 클래리트로마이신 250mg의 병용투여는 이 약의 AUC를 1.4배, C_{max}를 1.7배로 약간 증가시켰고, 혈청 인슐린의 평균 증가 AUC (mean incremental AUC)를 1.5배, 최대 농도를 1.6배 증가시켰다. 이 상호작용의 정확한 기전은 분명하지 않다.

7) 시험관내 시험에서 이 약은 유기 음이온 전달 단백질(organic anion transporting protein, OATP1B1)을 통한 능동적인 간 섭취(uptake)의 기질로 나타났다. OATP1B1을 저해하는 약물들(예, 시클로스포린)은 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 건강한 피험자를 대상으로 한 임상 연구에서 이 약(0.25 mg, 단회투여)과 시클로스포린(100 mg, 반복 투여)의 병용투여는 이 약의 Cmax를 1.8배, AUC를 2.5배 증가시켰다. 이 상호작용은 이 약 0.25 mg을 초과하는 용량으로는 확립되지 않았으므로, 이 약과 시클로스포린의 병용사용을 피해야 한다. 병용투여가 필요해 보일 때는, 주의 깊은 임상 모니터링과 혈당 모니터링이 행해져야 한다.

8) 건강한 피험자를 대상으로 한 임상 연구에서 CYP2C8과 CYP3A4의 중등도 저해제인 데페라시록스(30 mg/kg/day, 4일)와 이 약(1회 투여, 0.5 mg)의 병용 투여는 이 약의 전신 노출(AUC)을 대조군 대비 2.3배까지(90 % CI[2.03 ~ 2.63]) 증가시켰고 Cmax는 1.6배(90 % CI[1.42 ~ 1.84]) 증가했으며 약간의 유의한 혈당 수치의 감소를 나타내었다. 이 상호작용은 이 약 0.5 mg을 초과하는 용량에 대해서는 확립되지 않았으므로 데페라시록스와 이 약의 병용투여는 피해야 한다. 만약 병용투여가 필요하다면 주의 깊은 임상 모니터링과 혈당 모니터링이 행해져야 한다.

9) CYP3A4 기질인 시메티딘, 니페디핀, 에스트로겐, 또는 심바스타틴의 병용투여는 이 약의 약동력학적 파라미터들을 크게 변화시키지 않았다.

10) 소아 : 소아와 청소년에 대한 상호작용 연구는 이루어지지 않았다.

11) 이 약은 빠른 인슐린 분비 촉진작용이 있다. 그 작용기전은 설포닐우레아계 약물과 동일하고, 설포닐우레아계 약물과의 상가·상승의 임상효과 및 안전성이 확립되어 있지 않으므로 설포닐우레아계 약물과 병용하지 않아야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 임상연구는 행해지지 않았다. 이 약에 대한 기형발생 실험결과 랫트에서 80 mg/kg/day 투여시 초기흡수증가 및 흉골분절과 상지, 하지, 척추 및 두개골의 골화지연이 관찰되었으며, 또한 랫트에 대한 주산·수유기 실험에서는 80 mg/kg/day 투여시 수유기간 중 신생자의 체중 감소, 수태능 저하, 황체수, 착상수 및 생존태자수 감소가 관찰되었다.

2) 수유부

수유부에 대한 임상연구는 행해지지 않았다. 이 약은 수유부에게 투여하지 않는다.

3) 수태능

레파글리니드는 동물시험에서 최기형성을 나타내지 않았다. 암컷 랫드가 임신 후기와 수유기에 고용량의 레파글리니드에 노출되었을 때, 랫드 태자와 새로 태어난 새끼에서 사지가 비정상적으로 발달하는 배자독성이 관찰되었다. 레파글리니드는 동물의 모유에서 검출되었다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 혈당치에 유의해 정기적으로 검사를 실시하는 등 경과를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여한다. 75세 초과 환자에 대한 임상연구는 행해지지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

다른 모든 경구 혈당 강하제와 마찬가지로, 과다 복용시 어지럼, 발한, 진전, 두통 등과 같은 저혈당 증상이 일어날 수 있다. 이런 증상이 나타나면, 저혈당 증상을 치료하기 위하여 탄수화물 섭취와 같은 적절한 조치를 취해야만 한다. 발작, 의식 불명 또는 혼수 같은 좀 더 심한 저혈당 증상은 포도당 정맥 주사로 치료해야만 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관한다.