

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 또는 dipeptidyl-peptidase 4(DPP4) 저해제에 아나필락시스 혹은 혈관 부종 등의 중대한 과민반응을 보인 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 4) 근병증환자
- 5) 사이크로스포린 병용투여 환자
- 6) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
- 7) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성

출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

8) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.

- 중등도의 신장애 (creatinine clearance < 60ml/min)
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

9) 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 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 설폰닐우레아제를 투여중인 환자

2) 심부전 환자: New York Heart Association(NYHA) functional class I의 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class II-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 간장애 환자: 제미글립틴의 경우 중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았으므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다. 또한 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.

4) 급성 췌장염 : 제미글립틴 단일제의 임상시험 결과 이 약과 관련이 있는 급성 췌장염은 보고되지 않았다. 하지만 다른 DPP-4 억제제 계열에서 급성 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적이고 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 제미글립틴의 투여를 중단해야 하며, 이 약을 다시 투여해서는 안 된다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.

5) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성 괴사성 근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK (Creatine Kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK (Creatine Kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

- 신장질환자

- 갑상선기능저하증

- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우

- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우

- 알코올 남용

- 70세 이상의 고령자

- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황

- 피브레이트 계열 약물 병용투여

· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.

· 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확진시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

6) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도체(겔피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겔피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겔피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

8) 고용량 특히 로수바스타틴 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적기간동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

9) 로수바스타틴 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

10) 이 약 50/20mg, 50/10mg은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

11) 이 약 50/10mg은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

○ 이 약 (복합제)에서 수집된 정보

1) 이 약의 안전성은 제2형 당뇨 및 이상지질혈증을 동반한 290명을 대상으로한 임상시험에서 평가되었다. 임상시험에서 제미글립틴 50 mg 과 로수바스타틴 5/10/20 mg의 용량별 각각의 복합제를 점진적으로 증량하여 1일 1회 24 주까지 투여하였을 때 복합제군에서 3%이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 위약대조 (각 단일제 대비) 임상시험에서 이 약 (제미글립틴 50mg/로수바스타틴 5~20 mg) 1일1회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	이 약 N=96(%)	제미글립틴 N=97(%)	로수바스타틴 N=97(%)
소화기계 설사 (Diarrhoea)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0)
소화불량 (Dyspepsia)	4 (4.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
위염 (Gastritis)	3 (3.1)	1 (1.0)	2 (2.1)
호흡기계 코인두염 (Nasopharyngitis)	5 (5.2)	3 (3.1)	3 (3.1)
내분비계 고혈당증 (Hyperglycaemia)	6 (6.3)	1 (1.0)	10 (10.3)
근골격계 근골격성 통증 (Musculoskeletal pain)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0)

이 약의 투여로 활력징후 또는 ECG에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

2) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 623명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.20% (76/623명, 총 139건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

기관계	중대한 약물이상반응 0.16%(1/623명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.80%(5/623명 5건)

흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 신경계 장애		얼굴 마비
	귀 및 미로 장애		돌발성 난청
	근골격 및 결합 조직 장애		근육 연축
	간담도 장애	담석증	담석증
	신장 및 요로 장애		다뇨

○ 제미글립틴에서 수집된 정보

1) 단독 요법 및 추가 병용요법

위약대조 단독요법 임상시험 2건을 통합한 분석에서 12~24주간 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 단독투여한 군을 포함하였다. 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 2과 같다.

표 2. 위약대조 단독요법 임상시험에서 제미글립틴 50mg 1일1회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회, N=126(%)	위약 N=128(%)
근골격계 관절통(Arthralgia)	6 (4.76)	0 (0)
호흡기계 코인두염(Nasopharyngitis)	4 (3.17)	8 (6.25)
비뇨생식기계 세균뇨(Bacteriuria)	4 (3.17)	1 (0.78)

52주간 제미글립틴 50mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계 없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 코인두염 (Nasopharyngitis, 4.44% vs 6.1%), 상기도감염(Upper respiratory tract infection, 1.1% vs 6.1%), 혈중 CPK수치증가(Creatine PhosphoKinase, 2.22% vs 4.88%)가 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.44%) 이상에서 발생한 이상반응은 없었다.

24주간 진행된 1건의 활성약 대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 50 mg 1일 1회 또는 25 mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 병용투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3와 같다.

표 3. 활성약 대조 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일1회 N=140(%)	제미글립틴 25mg 1일2회 N=141(%)	시타글립틴 100mg 1일1회 N=140(%)
호흡기계 상기도감염(Upper respiratory tract infection)	8 (5.71)	4 (2.84)	6 (4.29)

코인두염(Nasopharyngitis)	7 (5)	11 (7.8)	4 (2.86)
검사수치 이상 혈중 아밀라제 수치 증가 (Blood amylase increased)	5 (3.57)	0 (0.00)	1 (0.71)
리파제 수치 증가 (Lipase increased)	5 (3.57)	6 (4.26)	3 (2.14)
전신 발열(Pyrexia)	3 (2.14)	6 (4.26)	3 (2.14)

52주간 메트포르민과 제미글립틴 50mg 1일 1회를 추가 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 설사(Diarrhoea, 0.71% vs 2.7%), 요로감염(Urinary tract infection, 0.71% vs 1.8%), 저혈당(Hypoglycaemia 0.71% vs 2.7%), 어지러움(Dizziness, 0.71% vs 3.6%), 구역(Nausea, 1.43% vs 2.7%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(1.8%) 이상에서 발생한 이상반응은 무력증(Asthenia, 1.8%), 근육통(Myalgia, 1.8%)이 있었다.

제미글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

24주간 진행된 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 추가 병용투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표4과 같다.

표 4. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자의 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=107(%)	위약 N=111(%)
호흡기계 코인두염(Nasopharyngitis)	7 (6.54)	5 (4.50)
내분비계 저혈당(Hypoglycaemia)	9 (8.41)	3 (2.70)
신경계 어지러움(Dizziness)	4 (3.74)	3 (2.70)

12주간 진행된 중등도 및 중증 신장애 환자에게 제미글립틴 50mg을 투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표5와 같다.

표 5. 중등도 및 중증 신장애 환자의 단독 또는 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=66 (%)	위약 N=66 (%)
내분비계 저혈당증(Hypoglycaemia)	7(10.61)	5(7.58)
고혈당증(Hyperglycaemia)	2(3.03)	3(4.55)
고칼륨혈증(Hyperkalaemia)	2(3.03)	1(1.52)
호흡기계 코인두염(Nasopharyngitis)	4(6.06)	4(6.06)

상기도감염 (Upper respiratory tract infection)	2(3.03)	1(1.52)
근골격계 관절통(Arthralgia)	1(1.52)	2(3.03)
등통증(Back pain)	1(1.52)	2(3.03)
신경계 어지러움(Dizziness)	0(0)	3(4.55)
두통(Headache)	2(3.03)	0(0)
소화기계 변비(Constipation)	2(3.03)	2(3.03)
설사(Diarrhoea)	2(3.03)	1(1.52)

2) 초기 병용요법

24주간 진행된 메트포르민과 초기병용 임상 시험에서 제미글립틴50mg과 메트포르민을 각각 단독 투여로, 제미글립틴50mg과 메트포르민을 병용투여로 모두 1일 1회 투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표6와 같다.

표 6. 메트포르민과 초기 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg/메트포르민 N=141 (%)	제미글립틴 50mg N=142 (%)	메트포르민 N=150(%)
소화기계 소화불량(Dyspepsia)	13 (9.22)	7 (4.93)	10 (6.67)
설사(Diarrhoea)	6 (4.26)	0 (0)	11 (7.33)
변비(Contipation)	1 (0.71)	5 (3.52)	1 (0.67)
호흡기계 코인두염(Nasopharyngitis)	12 (8.51)	19 (13.38)	18 (12)
신경계 어지러움(Dizziness)	7 (4.96)	3 (2.11)	1 (0.67)
두통(Headache)	4 (2.84)	5 (3.52)	3(2)
내분비계 이상지질혈증(Dyslipidaemia)	4 (2.84)	7 (4.93)	3 (2)
근골격계 두통(Headache)	4 (2.84)	5 (3.52)	3(2)
요통(Backpain)	0 (0)	1 (0.7)	8 (5.33)

3) 수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다.

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제미글립틴타르타르산염(단일제, 경구제)의 재심사를 위하여 6년 동안 3,036명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.17%(248/3,036명, 총 328건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다. 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

--	--	--

발현 빈도	기관계	중대한 이상사례 0.36%(11/3,036명, 15건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	급성췌장염
	호흡기계 질환	만성폐쇄성기도질환, 천식악화, 호흡곤란
	전신적 질환	피로, 가슴통증
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증
	투여부위 장애	연조직염
	혈소판, 출혈, 응고 장애	두개강내출혈
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	전신적 질환	전신쇠약

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계	예상하지 못한 이상사례 3.66%(111/3,036명, 144건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.10%(3/3,036명, 3건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	위창자내공기참, 급성췌장염, 위궤양, 잇몸 부기, 치아질환, 치주염	
	중추 및 말초신경계 장애	다발신경병증, 감각이상, 눈떨림, 신경통, 척추관협착	
	호흡기계 질환	가래질환, 부비동염, 만성폐쇄성기도질환, 천식악화, 호흡곤란	
	피부와 부속기관 장애	발진, 진균피부염, 피부염, 두드러기, 지루성피부염, 피부질환	발진
	간 및 담도계 질환	간염, 감마-GT증가, 지방간	
	대사 및 영양 질환	전해질이상	
	근육-골격계 장애	골격통, 골다공증, 골관절염, 인대장애	
	비뇨기계 질환	방광염, 혈중크레아티닌증가, 급성신부전, 단백뇨, 신경인성방광, 요도협착	혈중크레아티닌증가
	전신적 질환	피로, 가슴통증, 다리통증, 독감유사증후, 체중증가	
	청력 및 전정기관 장애	멀미, 상세불명의귀질환, 이명	멀미
	시각장애	녹내장, 알레르기결막염	
	자율신경계 장애	식욕부진	
	적혈구 장애	빈혈, 염산결핍, 철결핍빈혈	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	
	심장박동 장애	두근거림, 부정맥	
	일반적 심혈관 질환	고혈압악화, 혈압상승	
	정신 질환	불면증	
	투여부위 장애	연조직염	
	혈소판, 출혈, 응고 장애	두개강내출혈, 타박상	
	내분비 질환	갑상샘염	
	백혈구, RES 장애	백혈구증가증	

	생식기능 장애 (남성)	양성전립선비대증	
	생식기능 장애 (여성)	불규칙월경	
	기타 용어	찢긴상처	
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	위장관계 장애	복통, 위식도역류	
	호흡기계 질환	기침, 비염, 기관지염	
	간 및 담도계 질환	ALT증가, AST증가	

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군 중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:

흔하게 (>1/100, <1/10);

흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);

드물게 (>1/10,000, <1/1,000);

매우 드물게 (<1/10,000).

알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
소화기계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

2) 신장에 미치는 영향: dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1% 미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.

3) 근골격계에 미치는 영향: 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

4) 간에 미치는 영향: 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계: 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증 (빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부: 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 소화기계: 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계: 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애: 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군 (DRESS)(빈도불명)
- 근골격계: 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장: 매우 드물게 혈뇨
- 기타: 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계: 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)

- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 치명적 및 비치명적 간부전
- 근골격계 및 결합조직 장애: 면역매개성 괴사성 근육병증

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억 장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

6) 국내 시판 후 조사 결과(로수바스타틴)

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핏뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

4. 일반적 주의

○ 이 약(복합제)

- 1) 이 약을 투여시 제미글립틴 단독 투여 대비 혈당강하효과가 감소될 수 있다.

○ 제미글립틴

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 이 약과 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다. 설포닐우레아에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 감량을 고려할 수 있다. 이 약과 인슐린과의 병용 요법은 연구되지 않았다.

2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통: 다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

○ 로수바스타틴

1) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

2) 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

4) 당뇨병: 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

5) 유전적 다형성: SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적 다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

6) 면역매개성 괴사성 근육병증: 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

7) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

5. 상호작용

건강한 자원자에 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 로수바스타틴 20 mg 1일 1회 병용하여 반복 투여한 결과, 제미글립틴이나 로수바스타틴에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다. 복합제의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 제미글립틴과 로수바스타틴 각각에 대한 연구가 실시되었다.

○ 제미글립틴

1) 제미글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. In vitro 시험에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 제미글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 제미글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)을 유도하지 않았고 P-당단백 매개수송을 고농도에서 약하게 저해하였다. 따라서 제미글립틴은 임상용량에서 P-당단백의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.

2) 제미글립틴의 다른 약물에 대한 영향

제미글립틴은 약물상호작용 연구에서 메트포르민과 피오글리타존, 글리메피리드와 로수바스타틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에 근거하여 제미글립틴은 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 및 유기양이온 수송체(OCT)의 기질인 약물과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

① 메트포르민: 제미글립틴 50 mg과 OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 메트포르민의 최고혈중농도는 13% 감소하였으나, 혈중 AUC는 변하지 않았다.

② 피오글리타존: 제미글립틴 200 mg과 CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 피오글리타존의 최고혈중농도는 17%, 혈중AUC는 15% 감소하였으나, 피오글리타존 활성대사체들의 최고혈중농도와 혈중AUC는 변하지 않았다.

③ 글리메피리드: 제미글립틴 50 mg 반복투여 후 정상상태에서 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 단회 병용 투여 하였을 때 글리메피리드의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

④ 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 로수바스타틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

3) 제미글립틴에 다른 약물에 대한 영향

메트포르민, 피오글리타존은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토코나졸, 로수바스타틴은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 다른 CYP3A4 저해제들도 제미글립틴과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다. 리팜피신(리팜핀)은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴 체내노출을 유의하게 감소시켰다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신(리팜핀), 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 권장되지 않는다.

① 메트포르민: OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000 mg과 제미글립틴 50 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

② 피오글리타존: CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30 mg과 제미글립틴 200 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

③ 케토코나졸: CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 1일1회 400 mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50 mg을 단회투여 하였을 때, 모약물과 대사체의 약리적활성을 고려하여 합산한 약리활성체는 케토코나졸과 병용시 약 1.9배 증가하였다.

④ 리팜피신(리팜핀): CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신(리팜핀)을 1일1회 600 mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50 mg을 단회투여 하였을 때, 제미글립틴의 최고혈중농도는 59%, 혈중AUC는 80% 감소하였다. 제미글립틴 활성대사체의 최고혈중농도는 거의 변하지 않았고 혈중AUC는 36% 감소하였다.

⑤ 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

○ 로수바스타틴

1) 로수바스타틴에 다른 약물에 대한 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

이 약은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
오비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
젬피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여 80 mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포샘프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음

에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제산제: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.

- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상 반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

- 티카그렐러 : 티카그렐러는 신장을 통한 로수바스타틴의 배출에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 티카그렐러와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근 융해를 초래했다.

2) 로수바스타틴의 다른 약물에 대한 영향

- 와파린: 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

- 사이클로스포린: 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트/피브린산 유도체: 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.

- 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물과의 영향: 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약 또는 각 성분에 대해 임부 및 수유부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았다. 임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

○ 제미글립틴

동물시험 결과, 제미글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2시간에 최대 48.1%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 1.6%가 태반을 통과하여 양수에서 검출되었으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 또한 동물시험에서 이 약은 랫드에서 혈장과 유즙에서 1: 4~10비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 로수바스타틴

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

제미글립틴 단일제의 임상 제2상과 제3상 시험에 참여한 환자(총 1,605명) 중 65세 이상인 고령자는 306명(19.1%)이었다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 유사하였다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 사람에게 과량 투여한 자료는 없으며 과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

제미글립틴 단일제 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 일일 600 mg까지 10일 반복투여 한 경험 이 있다. 이 약 일일 600 mg을 단회 투여한 연구에서 심박동 증가가 한 건 관찰되었다. 사람에서 일일 600mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

10. 적용상의 주의

이 약이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 약력학적 특성에 근거할 때 영향을 미치는 것으로는 보이지 않는다. 운동이나 기계작동시 이 약 투여로 인하여 어지러울 수 있음을 고려하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

1) 약리작용

제미글립틴은 경구용의 DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) 억제제로 혈당을 낮춰주는 GLP-1을 분해하는 효소인 DPP-4를 억제하여 혈중에 있는 GLP-1의 농도를 높여 작용기간을 연장하여 제2형 당뇨병을 치료하는 약물이며, 로수바스타틴은 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-A) 환원효소 저해제로 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-A가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

2) 약동학적 정보

제미글립틴과 로수바스타틴 두 약물간의 약동학적 약물 상호 작용을 평가하기 위하여 건강한 피험자에게 병용 투여군과 단독 투여군에서의 각 약물에 대한 정상상태의 C_{max} 및 AUC를 비교하였다. 그 결과 제미글립틴과 로수바스타틴을 병용 투여시 두 약물 모두 약동학적 약물상호작용이 관찰되지 않았으며, 병용 반복 투여시 안전성 및 내약성 또한 단독 투여군과 차이가 없었다.

또한, 제미글립틴 50mg과 로수바스타틴 20 mg 각각의 단일제 단회 병용투여와 복합제(이 약 50/20mg) 단회 투여시 제미글립틴과 로수바스타틴의 약동학 특성은 유사하였고, 두 약제 모두 C_{max} , AUC_{last} 의 기하 평균비(90% 신뢰구간)는 생물학적 동등성 범위(0.8-1.25) 내로 관찰되었다.

3) 임상시험 정보

이상지질혈증을 동반한 제 2형 당뇨병 환자에서 이 약 50/20mg 또는 대조약 제미글립틴 50mg 과 로수바스타틴 20mg 각각 단일제 투여의 효능 및 안전성을 비교평가 하기 위해, 24주, 다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림 시험이 실시되었다. 이 임상시험에 참여한 290명의 대상자들은 무작위 배정 이후 8주 간격으로 방문하였으며, 매 방문마다 로수바스타틴 용량을 5mg, 10mg, 20mg 순으로 증량하여 투여 받았다.

이 약(96 명) 및 대조약인 제미글립틴(97 명), 로수바스타틴(97명) 투여 후 기저치 대비 24주 째 HbA1c의 변화량 및 LDL-C변화율을 비교(FA군) 하였다. 이 약 및 제미글립틴과 로수바스타틴의 HbA1c의 기저치 대비 평균 변화량은 각각 0.54% 감소, 1.01% 감소, 0.27% 증가되었으며, LDL-C 변화율에서는 각각 평균 53.0%, 1.1%, 53.9% 감소하여, 이 약과 로수바스타틴군의 HbA1C변화량의 차이는 -0.81%였고, 이 약과 제미글립틴의 LDL-C변화율의 차이는 -51.9%였다. 이상의 결과를 토대로 일차 효능 평가변수인 기저 대비 24주 째 HbA1c의 변화량에서는 로수바스타틴군 대비 우월함을 통계적으로 입증하였고, 기저 대비 24주 째 LDL-C변화율에서는 제미글립틴군 대비 우월함을 통계적으로 입증하였다.

표. 제2형 당뇨 및 이상지질혈증을 동반한 환자에서 이 약과 각 개별 단일제 간의 비교 연구에서, 24주에서의 결과(FAS-LOCF^a)

유효성 평가변수	이 약 N = 94	제미글립틴 N = 94	로수바스타틴 N = 96
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.79±0.79	7.79±0.78	7.78±0.78
24주 시점 기저치 대비 차이	-0.54±0.79	-1.01±0.74	0.27±0.83
로수바스타틴 대비 차이 ^b (95% CI)	-0.812 ^{c,*} (-1.035, -0.588)	-	-
제미글립틴 대비 차이 ^b (95% CI)	0.468 [*] (0.244, 0.693)	-	-
LDL-C 기저치 (평균, mg/dL)	133.39±25.84	141.99±29.58	133.63±27.20
24주 시점 기저치 대비 변화율(%)	-52.57±20.56	-1.98±19.86	-53.89±16.64
제미글립틴 대비 차이 ^b (95% CI)	-51.867 ^{c,*} (-57.271, -46.463)	-	-
로수바스타틴 대비 차이 ^b (95% CI)	1.286 (-4.047, -6.618)	-	-

24주 시점 HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%):	43.62	67.02	15.63
---------------------------------------	-------	-------	-------

^a LOCF: Last observation carried forward

^b Least square and Treatment difference

^c 1차 유효성 평가 변수에 해당

* p-value < 0.0001

4) 독성시험 정보

제미글립틴(G)과 로수바스타틴(R)에 대해 랫드에서 13주 경구 반복독성시험을 평가하였다. 본 시험에서는 12/6 mg/kg/day (G/R), 40/20 mg/kg/day (G/R), 120/60 mg/kg/day (G/R), 120mg/kg/day (G), 60 mg/kg/day (R)으로 복합제 세 군과 각 단일제 고용량으로 디자인하여 복합제 독성과 복합제와 단일제간의 독성을 비교 평가했다. 대조군과 고용량 (120/60 mg/kg/day (G/R), 120mg/kg/day (G), 60 mg/kg/day (R))군에는 회복군 관찰을 위하여 회복군을 추가하였다. 시험기간 동안 모든 군에서 시험물질 관련된 사망은 관찰되지 않았다. 제미글립틴 유래로 생각되는 임상증상이 관찰되었고, 로수바스타틴 유래로 생각되는 체중과 사료섭취 감소가 관찰되었다. 조직병리 결과 간과 전위에서의 소견이 관찰되었고, 관련하여 임상병리학적 수치 변화와 중량변화가 동반되어 관찰되었다. 결론적으로, 제미글립틴-로수바스타틴 복합제에서 주요 target organ은 간과 위로 생각되었고 주로 로수바스타틴 유래의 독성반응으로 판단되었다. 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 나타나는 독성증상은 관찰되지 않아 제미글립틴과 로수바스타틴 간의 독성학적 상호작용은 없는 것으로 판단되었다.

○ 제미글립틴

① 암수 랫드에서 50, 150, 450 mg/kg/day의 용량으로 2년간 수행된 발암성 시험에서, 암수 모두에서 어떠한 종양 발생도 관찰되지 않았다. 이 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량 50 mg/day의 거의 129 ~ 170 배에 해당되는 노출량이다. 암수 유전자변형마우스를 대상으로 제미글립틴을 수컷에는 200, 400, 800 mg/kg/day, 암컷에는 200, 600, 1200 mg/kg/day 용량으로 6개월간 투여한 발암성시험을 수행한 결과, 인체 최대권장용량의 약 87배에 해당하는 1200mg/kg/day에서 어떤 장기에서도 종양 발생이 관찰되지 않았다.

② 제미글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 및 마우스에서 평가한 체내소핵시험에서 이상변이를 일으키지 않았다.

③ 랫드의 수태능은 800 mg/kg까지 영향이 없었다. 랫드에서 200 mg/kg/day, 토끼에서 300mg/kg/day 까지 최기형성이 없고 안전한 것으로 평가되었고 이는 각 인체최대권장용량의 83배, 153배에 해당하는 용량이다.

④ 랫드에서 800 mg/kg/day (인체최대권장용량의 약 264배)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서구개열 기형, 신우확장 변이, 흉선 형태 이상 변이가 증가되었다.

○ 로수바스타틴

① 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

② 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 C_{max} 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미 있는 약동학 차이는 없었다.