

의약품 정보 제공서(Dear Healthcare Professional Letter)

의사, 약사 선생님께

최근 식품의약품안전처로부터 허가받은 국내 개발 신약인 인슐린 비의존성 당뇨병 치료제 듀비에정 0.5mg (성분명 로베글리타존 황산염)의 주요 정보를 전달해 드립니다.

듀비에정은 췌장세포에서 인슐린 분비를 촉진시키지 않고, 인슐린의 작용을 증진시킴으로서 인슐린저항성을 개선합니다. 듀비에정은 PPAR gamma에 작용하는 치아졸리딘디온(Thiazolidinedione, TZD) 계열 약물로서 지방조직에서 사이토카인의 분비를 억제하고, 간에서의 당생성(Hepatic gluconeogenesis)을 억제하며, 골격근에서 인슐린 매개성 포도당 섭취와 대사를 증가시키는 등 세포의 인슐린에 대한 반응을 증가시켜 혈당개선 효과를 나타냅니다.

식품의약품안전처의 위해관리프로그램에 따라 본 의약품 정보제공서를 발송하오니, 처방 혹은 투약전에 숙지하여 주시기 바랍니다.

1. 경고

- 1) 이 약을 포함한 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones)계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 의사의 주의 하에 투여되어야 합니다.
- 2) 이 약으로 치료를 시작한 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 이를 평가하기 위하여 검사(예: 심초음파, 흉부 x-ray, 심전도, 관련 혈액검사(NT-proBNP 등))를 시행하고, 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 하며, 이 약의 투여 중지가 고려되어야 합니다.
- 3) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA)분류 3,4 심장상태인 환자)는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안됩니다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
- 4) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
이 약은 다른 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones)계 약물과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린등의 다른 항당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액저류를 일으킬 수 있습니다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 이 약의 투여 중단이 고려되어야 합니다.

2. 다음환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
- 2) 중증의 심부전환자 또는 심부전(뉴욕심장학회(NYHA)분류 3,4 심장상태인 환자)병력이 있는 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 중증의 신장애 환자
- 5) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
- 6) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자

3. 다음환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용투여되는 환자
- 2) 폐경전 여성
- 3) 부종이 있는 환자
- 4) 뉴욕심장학회(NYHA)분류 1,2의 울혈성 심부전이 있는 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

4. 이상반응

부종

부종은 TZD 계열에서 흔하게 발현하는 것으로 알려진 부작용 중 하나로, 이는 약제 투여로 인한 혈장량의 증가에 기인하는 것으로 알려져 있습니다. 부종은 투여 기간과 용량에 따라 상이하지만 동일 계열에서 평균 5~6 % 정도 발현하는 것으로 보고 되고 있습니다. 듀비에정의 24주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45%(2명), 로베글리타존 0.5mg 투여군 6.25%(7명)였으며, 메트포르민 병용요법(피오글리타존 비교) 3상 임상시험에서는 피오글리타존 15mg 투여군에서 1.60%(2명), 로베글리타존 0.5mg 투여군에서 3.91%(5명)로 보고되었습니다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증으로 보고되었습니다.

체중증가

이 약의 단독 요법 및 메트포르민 병용요법(피오글리타존 비교) 3상 임상시험기간 동안 체중과 관련한 이상반응은 보고되지 않았습니다. 임상시험 실시기간 동안 참여 피험자들의 체중 변화를 살펴보면, 24주 단독요법 임상시험에서는 기저치 대비 위약 투여군은 약 0.63kg 감소, 로베글리타존 0.5mg 투여군은 약 0.89kg이 증가 하였습니다.

메트포르민 병용요법(피오글리타존 비교) 3상 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15mg 투여군 약 0.76kg, 로베글리타존 0.5mg 투여군 약 0.92kg이 증가 하는 것으로 나타났으며, 두 투여군 간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었습니다.

적혈구 관련

24주 단독요법 임상시험에서 이 약에서 빈혈은 2명(1.79%), 철결핍빈혈 1명(0.89%), 범혈구 감소증 1명(0.89%)이 발생하였으며, 메트포르민 병용요법(피오글리타존 비교) 3상 임상시험에서는 2명(1.56%)에서 빈혈이 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계가 의심되는 것으로 평가된 것은 범혈구 감소증 1명(0.89%) 였습니다. 대부분의 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었습니다.

혈액학

이 약을 24주 단독 요법 및 메트포르민 병용요법으로 투여받은 환자에게서 평균 Hemoglobin, Hematocrit 수치가 감소하는 경향을 나타냈습니다. 평균 감소는 Hemoglobin 단독요법 0.37g/dl 감소, 병용요법 0.54g/dl 감소, Hematocrit 단독요법 0.85% 감소, 병용요법 1.32% 감소를 나타냈습니다. 백혈구와 적혈구 수치도 약간 감소하였습니다.

저혈당

이 약은 24주 단독요법 임상시험에서 저혈당이 나타나지 않았습니다. 24주 병용요법에서는 이 약 투여군에서 1명(0.78%), 피오글리타존 15mg 투여군에서 3명(2.4%)이 보고되었습니다.

5. 일반적 주의사항

1) 부종

이 약을 포함한 치아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물들은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성 심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈성 심부전이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여해야 합니다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 합니다.

2) 체중 증가

체중 증가의 기전은 명확하지 않지만, 체액 저류 및 지방 축적이 원인이 되는 것으로 추측하고 있습

니다. 체중 증가가 있는 환자들은 체액 축적 및 과도한 부종, 울혈성 심부전과 같은 증상과 관련된 반응들을 평가해야 합니다. 또한 식이 조절이 당뇨 치료의 한 방법이므로, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록 교육해야 합니다.

3) 배란

다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)은, 이 계열의 약을 복용한 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다고 보고하고 있습니다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않습니다.

4) 간장애 환자

정상 간기능 피험자와 비교하였을 때, 경증~중등도 간장애 환자(Child-Pugh A/B)의 로베글리타존 및 그 대사체의 약동학적 특성에서 유의한 변화는 관찰되지 않았으나, 간장애 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

5) 간에 대한 작용

- ① 이 약을 24주 단독 요법으로 투여 받은 환자에서 정상상한치의 2.5배 초과하는 ALT 증가 1명(0.89%)를 포함하여 총 ALT 증가 2명(1.79%) 및 AST 증가 2명(1.79%)이 보고 되었고, 24주 병용요법에서는 2명(1.56%)의 환자에서 지방간이 보고 되었습니다.
- ② 제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈성 심부전을 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(혈청ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장됩니다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 합니다.
- ③ 피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행해야 합니다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 2.5배 이상인 ALT 또는AST)을 나타내는 경우, 1주일 이내 간기능 검사를 반복 실시한 후 결과가 동일하다면 이 약 중단 여부를 결정하여야 합니다. 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 환자에서 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.

6) 황반 부종

황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 치아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자에서 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 치아졸리딘디온계 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.

7) 골절

다른 치아졸리딘디온계 약물의 장기간의 임상시험에서, 특히 여성 환자에게 골절 발생의 증가를 보였습니다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 상지 및 하지 원위부에서 발생하였습니다. 다른 치아졸리딘디온계 약물을 복용한 환자의 시판 후 조사에서 남성과 여성 모두에게 골절이 보고

되었습니다.

이 약으로 장기간 치료 시, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 합니다.

8) 대혈관 합병증

이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았습니다.

9) 실험실 검사

혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터링하기 위하여 정기적으로 공복시 혈당(FPG) 및 당화혈색소(HbA1C)측정이 수행되어야 합니다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장됩니다.

듀비에정의 용기에 첨부된 첨부문서에는 처방 정보를 비롯하여 본 안전성서한에 포함된 내용 및 주요한 안전성 정보가 기재되어 있으니, 처방 및 투약 시 환자에게 주지시켜 주시기 바랍니다.

동 품목과의 관련성이 의심되는 유해사례를 인지하시는 경우에는 (주)종근당 (팩스: 02-3149-7887, 이메일: drugsafety@ckdpharm.com, 홈페이지: www.ckdpharm.com, 전화: 080-6776-080) 또는 한국의약품안전관리원(팩스: 02-2172-6701, 홈페이지: <http://www.drugsafe.or.kr> 의약품 유해사례 보고, 전화: 1644-6223)에 알려주시기 바랍니다.

본 정보제공서는 듀비에정 사용에 관한 중요한 안전성 정보를 포함하고 있습니다. 더 상세한 정보는 첨부문서를 참조하시고, 다른 문의사항이나 추가 정보가 필요하시면 종근당 인터넷 홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 연락 주십시오.