

전문의약품

분류번호 : 396

바이두리엔주 2 밀리그램 (엑세나타이드)

【성분·함량】

-이 약 1 바이알(40mg)중,

주성분 : 엑세나타이드(별규)2.0 밀리그램

방출조절제 : 5050DL4AP 폴리머(폴리-D,L-락타이드-코-글리콜라이드).....37.2 밀리그램

안정(화)제 : 백당0.8 밀리그램

- 이 첨부 용해액 1 시린지(0.65mL)중,

점도조절제 : 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨20~26 밀리그램

삼투압조절제 : 염화나트륨5.0 밀리그램

습윤제 : 폴리소르베이트 200.77 밀리그램

완충제 : 인산이수소나트륨일수화물0.74 밀리그램

완충제 : 인산이수소나트륨칠수화물0.62 밀리그램

용제 : 주사용수적량

첨부물: 주사침2 개

첨부물: 바이알어댑터1 개

【효능·효과】

다음의 경구용 당뇨병치료제의 최대 내약용량에서 혈당조절 효과가 불충분한 경우, 성인 제 2 형 당뇨병 환자에서 이 약을 병용투여한다.

- 메트포르민 단독요법
- 설포닐우레아 단독요법

- 치아졸리딘디온 단독요법
- 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법
- 메트포르민과 치아졸리딘디온의 병용요법

【용법·용량】

이 약의 권장 용량은 주 1 회 2mg 이다.

1 일 2 회 투여 액세나타이드 제제에서 이 약으로 전환하는 환자는 일시적인 혈당 상승을 경험할 수 있으나, 이러한 증상은 일반적으로 치료 시작 후 첫 2 주 이내에 개선된다.

이 약이 기존의 메트포르민 및/또는 치아졸리딘디온 요법에 추가되는 경우, 메트포르민 및/또는 치아졸리딘디온의 현재 용량이 지속될 수 있다. 이 약이 설포닐우레아 요법에 추가되는 경우, 저혈당 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 용량 감소가 고려되어야 한다.

이 약은 매주 같은 날에 주 1 회 투여하여야 한다. 투여일을 변경할 필요가 있는 경우, 다음 투여 예정일 보다 적어도 1 일(24 시간)이 지난 후에 투여를 하도록 한다. 이 약은 하루 중 언제든지 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

투여를 잊은 경우, 가장 빠른 시점에 투여하도록 한다. 이후, 환자는 주 1 회 투여 일정을 재개 할 수 있다. 같은 날에 2 번 주사되어서는 안 된다.

이 약의 사용은 추가적인 자가 모니터링을 필요로 하지 않는다. 설포닐우레아 용량을 조절하기 위해 혈당 자가 모니터링이 필요할 수 있다.

이 약 중단 후 다른 항당뇨 제제로 치료를 시작하는 경우, 이 약의 지속성 방출의 특성이 고려되어야 한다.

특수 환자군

노인: 연령에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 일반적으로 연령이 증가함에 따라 신기능이 감소하므로, 투여시 환자의 신기능이 고려되어야 한다('신장애 환자'항 참조). 75 세를 초과하는 환자에 대한 임상 경험은 매우 제한적이다.

신장애 환자: 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다(크레아티닌 청소율 50-80ml/min). 중등증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-50ml/min)에 대한 임상 경험은 매우 제한적이다. 이러한 환자들에게 이약의 사용은 권장되지 않는다. 말기 신질환 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 < 30ml/min) 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

간장애 환자: 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

투여 방법

이 약은 환자 자가 투여용 제제이다. 각각의 키트는 한 사람만 사용해야 하며 일회용이다.

이 약을 투여하는 사용자에게 적절한 교육이 권장된다. 사용자는 이 약 상자에 함께 제공되는 "사용자설명서"를 주의 깊게 따라야 한다.

매 투여시 용매에 분말을 현탁 시킨 후 즉시 피하 주사를 통해 복부, 대퇴부, 또는 상완 뒷부분에 투여 한다.

투여 전 이 약의 현탁방법에 대한 지침은, 사용상의 주의사항(10. 적용상의 주의) 및 "사용자 설명서"를 참조한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 1) 이 약은 제 1 형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안된다.
- 2) 이 약은 베타 세포 부전으로 인한 인슐린 요법을 필요로 하는 제 2 형 당뇨병 환자에게 사용되어서는 안된다.
- 3) 이 약은 정맥 또는 근육 내 주사로 투여해서는 안 된다.
- 4) 급성 췌장염: 급성 췌장염이 드물게 자발적으로 보고되었다. 지속적인 중증 복통이 급성 췌장염의 특징적인 증상임을 환자에게 알려야 한다. 보조 요법(supportive treatment)으로 췌장염의 회복이 관찰되었으나, 매우 드물게 괴사성 또는 출혈성

취장염 및/또는 사망 사례가 보고되었다. 취장염이 의심되면, 이 약 및 기타 잠재적으로 의심되는 약물 투여를 중단하여야 한다. 취장염이 확진 된 후에는, 이 약의 치료를 재개해서는 안 된다.

- 5) 신장장애: 투석을 받는 말기 신질환 환자에서, 1 일 2 회 요법의 엑세나타이드 단회 투여가 위장 이상반응의 빈도 및 중증도를 증가시켰기 때문에, 말기 신질환 또는 중증 신장장애(크레아티닌 청소율 < 30 ml/min) 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 중등증 신장장애 환자에 대한 임상 경험은 매우 제한적이며, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 6) 중증 위장관 질환: 위마비를 포함하여, 중증 위장 질환 환자에서는 이 약이 연구되지 않았다. 이 약의 사용은 흔히 오심, 구토 및 설사 등의 위장 이상반응과 관련성이 있다. 따라서, 중증 위장 질환 환자에 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 7) 급격한 체중 감소: 엑세나타이드로 치료 받은 환자에서 1 주일에 1.5 kg 이상의 급격한 체중 감소가 보고되었다. 이러한 체중 감소율은 유해한 결과를 초래할 수도 있다. 급격한 체중 감소를 보이는 환자는 담석증의 징후 및 증상에 대하여 모니터링되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민반응 환자
- 2) 갑상선 수질암(Medullary Thyroid Carcinoma, MTC)의 개인 또는 가족력이 있거나 다발성내분비선종증(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type2, MEN2) 환자('5. 일반적 주의'항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장장애 환자('경고' 항 참조)
- 2) 간장애 환자
- 3) BMI 25kg/m² 미만인 환자 : 사용 경험이 제한적이다.
- 4) 이 약과 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
- 5) 고령자 (75 세 초과)

4. 이상반응

안전성 프로파일 요약

가장 빈번한(이 약 투여 환자 $\geq 5\%$) 이상 약물 반응은 주로 위장관과 관련된 것(오심, 구토, 설사 및 변비)이었다. 가장 흔하게 보고된 단독 이상반응은 치료 시작과 관련된 오심이었으며 시간이 지남에 따라 감소되었다. 또한 주사 부위 반응(소양증, 결절, 홍반), 저혈당(설포닐우레아와 병용 시) 및 두통이 발생하였다. 이 약과 관련된 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증 이었다.

1 일 2 회 엑세나타이드 제제가 시판된 이래 급성 췌장염 및 급성 신부전이 드물게 보고되었다.

이상반응 요약표

발생률이 1% 이상인 이 약의 이상반응 빈도가 아래 표 1 에 요약되어 있다.

자료의 근거는 2 건의 위약 대조 시험(10 주 및 15 주)과 1 일 2 회 엑세나타이드(30 주 시험), 시타글립틴과 피오글리타존(26 주 시험), 그리고 인슐린 글라진(26 주 시험)과 이 약을 비교하는 3 건의 임상시험이다. 기본요법은 식이 및 운동, 메트포르민, 설포닐우레아, 치아졸리딘디온 또는 경구용 항당뇨 제제의 병용투여를 포함하였다.

엑세나타이드를 1 일 2 회 투여한 임상시험 및 시판 후 경험에서 관찰되었으나, 이 약 투여 시 1% 미만으로 관찰된 이상반응이 표 2 에 나열되어 있다.

전신 기관계 및 절대 빈도에 따라 MedDRA 에서 선호되는 용어를 사용한 이상반응이 아래에 열거되어 있다. 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다. : 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10000 \sim < 1/1000$) 및 매우 드물게($< 1/10000$).

각 빈도 군 내에서, 바람직하지 않은 효과는 심각성이 높은 순으로 제시되어 있다.

표 1: 임상시험에서 발생률이 1% 이상인 이 약의 이상반응 빈도

(n=총 592, (설포닐우레아 투여 환자 n= 135))

매우 흔하게	흔하게
대사 및 영양 장애	

저혈당 (설포닐우레아와 병용한 경우) ¹	식욕 감소 ¹
신경계 장애	
	어지러움 ¹
	두통 ¹
위장관 장애	
변비	복부 팽만
설사 ¹	복통 ¹
오심 ¹	소화불량 ¹
구토 ¹	트림
	고창 ¹
	위식도 역류 ¹
전신 장애 및 투여 부위 상태	
주사 부위 소양증	피로 ¹
	주사 부위 홍반
	주사 부위 발진
	졸림

¹ 반응의 빈도는 1 일 2 회 투여 엑세나타이드 제제 투여군과 동일하였다.

표 2: 엑세나타이드를 1 일 2 회 투여한 임상시험 및 시판 후 경험에서 관찰되었으나, 이 약 투여 시 1%미만으로 관찰된 이상반응

흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
면역계 장애			
			아나필락시스 반응 ²
대사 및 영양 장애			
		일반적으로 오심, 구토 및/또는	

		설사와 관련된 탈수 ²	
신경계 장애			
	미각이상 ²		
위장관 장애			
	급성 췌장염 ^{1,3}		
피부 및 피하 조직 장애			
다한증 ¹		황반 또는 구진 발진 ²	
		소양증 및/또는 두드러기 ²	
		혈관신경성 부종 ²	
		탈모 ²	
신장 및 요로계 장애			
		급성 신부전, 만성 신부전의 악화, 신장애, 혈청 크레아티닌 상승을 포함한 신기능 변화 ² .	
전신 장애 및 투여 부위 상태			
무력증 ¹ ,			
신경 과민증 ¹			
조사 (Investigations)			
		일부 출혈과 관련된, 와파린 병용 시 증가된 INR (국제 정상화 비율). ²	

¹ 1 일 2 회 엑세나타이드 임상시험 자료에 근거한 비율

² 1 일 2 회 엑세나타이드 자발적 보고 자료에 근거한 비율

³ 모든 치료군에서 사례들은 흔하지 않았다.

특정 이상반응에 대한 설명

1) 저혈당

이 약이 설포닐우레아와 병용되었을 때 저혈당 발생률이 증가하였다(15.9% vs 2.2%). 설포닐우레아의 사용과 관련된 저혈당 위험을 감소시키기 위해, 설포닐우레아의 용량 감소가 고려될 수 있다. 이 약은 메트포르민을 투여 받은 환자(3% vs 19%) 및 메트포르민과 설포닐우레아를 투여 받은 환자(20% vs 42%)에서 인슐린 글라진보다 유의하게 더 낮은 저혈당 삽화의 발생과 관련이 있었다. 모든 연구에서 대부분의 저혈당 삽화(96.8% n=32)는 경미하였으며, 탄수화물 경구 투여 시 회복되었다. 한명의 환자가 낮은 혈당 수치(2.2mmol/l)를 나타내어 주요한 저혈당으로 보고되었으며, 본 이상반응을 회복시키는 경구용 탄수화물 보조 요법을 필요로 하였다.

2) 오심

가장 빈번하게 보고된 이상반응이 오심이었다. 1 일 2 회 엑세나타이드 환자군의 34%에 비해, 이 약으로 치료받은 환자들에서, 일반적으로 20%에서 적어도 한 건의 오심 삽화가 보고되었다. 대부분의 오심 삽화는 경증 또는 중등증이었다. 약물투여를 지속함에 따라, 초기에 오심을 경험한 대부분의 환자들에서 그 빈도가 감소되었다. 30 주 대조 임상시험 중 이상반응으로 인한 중도 탈락률은 이 약 투여 환자에서 6%, 1 일 2 회 엑세나타이드 투여 환자에서 5%였다. 각 치료군에서 중도 탈락을 초래한 가장 흔한 이상반응은 오심과 구토였다. 오심 또는 구토로 인한 중도탈락은 각각 이 약 투여 환자의 1%미만 및 1 일 2 회 엑세나타이드 투여 환자의 1%에서 발생하였다.

3) 주사 부위 반응

6 개월 동안의 대조시험에서, 주사 부위 반응은 대조약 투여 환자들과 비교하여 이 약 투여 환자에서 더 빈번하게 관찰되었다(16% vs 2-7%). 이러한 주사 부위 반응은 대개 경증이었으며, 일반적으로 시험으로부터 중도 탈락을 초래하지는 않았다. 약물을 지속적으로 투여 받는 동안, 환자들은 이러한 증상을 완화하기 위해 치료 받을 수 있다. 매주 다른 부위에 주사 하여야 한다. 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 고분자 마이크로스피어 제형에 대하여 알려진 특성과 일치하게, 임상시험에서 작은 피하 주사 부위 결절이 매우 흔하게 관찰되었다. 대부분의 개별 결절은 무증상이었으며, 시험 참여를 방해하지 않았고 4-8 주에 걸쳐 회복되었다.

4) 면역원성

단백질 및 펩타이드 약물의 잠재적인 면역원성 특성에 따라, 환자들은 이 약 투여 후 엑세나타이드에 대한 항체를 나타낼 수 있다. 항체를 나타내는 대부분의 환자에서,

항체의 역가는 시간이 경과함에 따라 감소하였다. 항체의 존재(높은 역가 또는 낮은 역가)가 개별 환자에 대한 혈당 조절의 예측인자는 아니다. 이 약의 임상시험에서, 시험 종료 시점에 약 45%의 환자가 엑세나타이드에 대하여 낮은 항체 역가를 나타내었다. 전반적으로 항체 양성 환자 비율은 여러 임상시험에서 일관되게 나타났다. 전반적으로 혈당 조절 수준(HbA1c)은 항체 역가가 없는 환자에서 관찰된 것과 비슷하였다. 3상 임상시험에서 평균적으로, 12%의 환자들이 더 높은 항체역가를 나타내었다. 이러한 환자들의 일부분에서 이 약에 대한 혈당 반응이 임상시험 대조 기간 종료시점에 나타나지 않았고, 항체가 음성인 환자 1.6%가 혈당개선효과를 나타내지 않은 반면, 더 높은 항체역가를 나타낸 환자 2.6%가 혈당 개선효과를 나타내지 않았다.

엑세나타이드에 대한 항체가 생성된 환자들이 더 많은 주사 부위 반응(예, 피부 발적 및 가려움증)을 경험하였으나, 그 비율과 이상반응 유형은 엑세나타이드에 대한 항체가 없는 환자들과 유사하였다. 이 약 투여 환자에서, 30 주 시험 및 2 건의 26 주 시험 중 잠재적인 면역원성 주사 부위 반응(가장 흔하게 홍반을 동반하거나 동반하지 않는 소양증)의 발생률은 9%였다. 이러한 반응은 항체 양성 환자(13%)와 비교하여 항체 음성 환자(4%)에서 덜 흔하게 관찰되었으며, 항체 역가가 더 높은 환자들에서 더 큰 발생률이 나타났다. 항체-양성 검체 검사는 유사한 내인성 펩타이드(글루카곤 또는 GLP-1)와의 유의한 교차-반응성을 나타내지 않았다.

5) 급격한 체중 감소

30 주 시험에서, 이 약 투여 환자의 약 3%(n=4/148)가 최소 1 회의 급격한 체중 감소(연속 2 회 시험 방문 사이에 1 주일에 1.5 kg 이상의 체중 감소)을 경험하였다.

국내 시판 후 조사결과

① '1 일 2 회 엑세나타이드 제제'에 대한 국내에서의 재심사를 위하여 6 년 동안 1,269 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 29.08%(369/1,269 명, 총 532 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례의 발현율은 1.42%(18/1,269 명, 24 건)로 오심 0.24% (3/1,269 명, 3 건), 구토, 당뇨병궤양, 신우신염, 폐렴 각 0.16%(2/1,269 명, 2 건), 간신생물, 결핵균감염, 고혈당증, 급성신부전, 담낭염, 담즙정체성간염, 복시, 식욕부진, 신경병증, 심장효소증가, 어깨회선근증후군, 연조직염, 힘줄질환 각 0.08%(1/1,269 명, 1 건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례는 오심 0.24%(3/1,269 명, 3 건), 구토 0.16%(2/1,269 명, 2 건)이 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.01%(89/1,269 명, 총 120 건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 상세불명의위장장애 0.71%(9/1,269 명, 9 건), 신경병증 0.55%(7/1,269 명, 7 건), 고혈당증 0.47% (6/1,269 명,

6 건) 위염 0.32%(4/1,269 명, 4 건), 감각저하, 근육통 0.24%(3/1,269 명, 3 건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 2.99%(38/1,269 명, 총 40 건)로 상세불명의위장장애 0.71% (9/1,269 명, 9 건), 고혈당증 0.32%(4/1,269 명, 4 건), 근육통 0.24%(3/1,269 명, 3 건), 땀샘질환, 우울증, 호흡곤란 각 0.16%(2/1,269 명, 2 건), 감정적불안정, 고콜레스테롤혈증, 관절통, 두근거림, 무감동, 불면증, 백내장, 수면장애, 신경과민, 신경병증, 오한으로인한떨림, 움푹꺼진눈, 위염, 이명, 피로, 피부묘기증, 체온감각변화, 협심증 각 0.08% (1/1,269 명, 1 건)이 보고되었다.

② '1 일 2 회 엑세나타이드 제제'에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

중추 및 말초신경계 장애 : 감각저하

시각장애 : 백내장

정신질환 : 우울증, 수면장애, 감정적불안정, 식욕증가, 무감동

위장관계 장애 : 위염, 상세불명의위창자질환

대사 및 영양 질환 : 체중증가

비뇨기계 질환 : 신우신염, 방광결석

방어기전 장애 : 대상포진

투여부위 장애 : 주사부위통증, 주사부위멍들, 주사부위출혈, 주사부위덩어리

③ '주 1 회 엑세나타이드 제제'에 대해 국내에서 약 1 년 동안 106 명을 대상으로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 52.8%(56/106 명, 총 194 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.8%(4/106 명, 4 건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.9 (1/106 명, 1 건)
때때로 (0.1 ~	감염 및 침습	위장염, 골반염	
	대사 및 영양 장애	저혈당	저혈당

5%미 만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	신경내분비종양	
-----------	------------------------	---------	--

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

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 27.4%(29/106 명, 58 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.8%(3/106 명, 9 건)
때때로(0.1 ~ 5%미 만)	감염 및 침습	비인두염, 위장염, 요로감염, 상기도감염, 골반염,	위장염
	근육골격 및 결합조직 장애	근골격성홍통, 근육통, 요통, 관절부종, 척추골관절염	
	위장관 장애	위장관 장애, 대장염, 만성위염, 상세불명의 치아질환, 치통	위장관 장애, 대장염
	시각 장애	백내장, 당뇨병성망막병증, 눈꺼풀부종, 시력감소	
	상해, 중독 및 시술 후 합병증	뇌진탕, 발목골절, 타박상, 인대염좌	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	자궁근종, 간세포암종, 신경내분비종양	
	생식기관 및 유방 장애	유방분비물, 성교후출혈, 난소낭종	
	전신 장애 및 투여 부위 상태	부종, 주사부위경화	부종
	신경계 장애	제 7 뇌신경마비, 손목터널증후군	
	신장 및 요로계 장애	미세알부민뇨	
	내분비 장애	아급성갑상선염	
	간 담도계 장애	간낭종	

	조사	헤모글로빈감소	
	대사 및 영양장애	고칼륨혈증	
	피부 및 피하조직 장애	습진	

5. 일반적 주의

- 1) 저혈당: 임상시험에서 이 약이 설포닐우레아와 병용되었을 때 저혈당의 위험이 증가하였다. 더욱이 임상시험에서, 설포닐우레아를 병용한 경증 신장애 환자는 신기능이 정상인 환자에 비하여 저혈당 발생률이 증가하였다. 설포닐우레아의 사용과 관련된 저혈당의 위험을 감소시키기 위해, 설포닐우레아의 용량 감소가 고려되어야 한다.
- 2) 혈청 크레아티닌 상승, 신장애, 때때로 혈액 투석이 필요한 만성 신부전 및 급성 신부전의 악화를 포함하여 액세나타이드로 인한 신기능 변화에 대한 사례가 드물게 자발적으로 보고되었다. 이러한 사례 중 일부는 오심, 구토 및/또는 설사 등 수분공급에 영향을 미칠 수 있는 사례를 경험한 환자 및/또는 신기능/수분 공급 상태에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물을 투여 받는 환자에서 발생하였다. 관련된 병용 약제로는 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신-II 길항제, 비스테로이드성 항염증 약물 및 이뇨제가 포함되었다. 보조 요법(supportive treatment) 및 액세나타이드를 포함한, 잠재적으로 원인이 될 수 있는 약제의 중단 시 신기능 변화의 회복이 관찰되었다.
- 3) 병용 약물: 인슐린, D-페닐알라닌 유도체(메글리티니드), 알파-글루코시다제 저해제, 디펩티딜 펩티다제-4 저해제 또는 기타 GLP-1 수용체 효현제와 이 약의 병용은 연구되지 않았다. 1 일 2 회 투여 액세나타이드 제제와 이 약의 병용은 연구되지 않았으며 권장되지 않는다.
- 4) 와파린과의 상호작용: 와파린과 액세나타이드의 병용 시, 때때로 출혈과 관련된 INR(국제정상화비율, International Normalized Ratio) 상승의 몇몇 사례가 보고되었다(6. 상호작용 참조).
- 5) 투여 중단: 이 약 중단 후, 액세나타이드의 혈장 수치가 10 주에 걸쳐 감소되므로, 이 약의 효과가 지속될 수 있다. 혈중 액세나타이드 수치가 감소할 때 까지, 어느 정도는 이상반응 및 약효가 지속될 수 있으므로, 다른 약물 선택 및 용량 선택이 신중하게 고려되어야 한다.
- 6) 단백질 및 펩티드의약품의 잠재적인 면역원성과 마찬가지로 이 약의 치료로 항-액세나타이드 항체가 생성될 수 있으므로, 이 약을 투여받는 환자는 과민반응의 증상과 징후가 관찰되어야 한다. 소수의 환자에서 고역가의 항-액세나타이드 항체가 생성되어

혈당조절을 개선하는데 실패한 경험이 있다. 혈당 악화 및 목표 혈당조절의 실패가 나타난다면 다른 항당뇨 치료를 고려해야 한다.

- 7) 환자에게 이 약의 사용에 따른 갑상선 수질암에 대한 잠재적 위험에 대해 설명하고, 갑상선 종양의 증상(경부종괴, 연하곤란, 호흡곤란, 지속된 쉼 목소리)에 대해 알려야 한다.
- 8) 이 약을 치료 받은 환자에서 혈청 칼시토닌 수치에 일상적 모니터링과 갑상선 초음파를 시행할 수 있지만, 이러한 검사 방법들이 갑상선 수질암을 진단하는 것은 불확실하다.

6. 상호작용

- 1) 항생제와 같이 효력을 나타내기 위하여 역치 농도에 특히 의존하는 경구 약제 병용 시, 환자들은 이 약을 주사하기 적어도 1 시간 전에 이러한 약제를 투여하도록 지도를 받아야 한다.
- 2) 위배출의 지표로 아세트아미노펜을 이용하여 연구한 결과, 위배출을 지연시키는 이 약의 효과는 미미하였고, 병용 투여된 경구용 약물의 흡수속도 및 흡수정도에서 임상적으로 유의한 감소를 일으키지 않을 것으로 예측된다.
- 3) 아세트아미노펜:
14 주 동안 이 약을 투여한 후, 식후 또는 공복 시 1000mg 의 아세트아미노펜을 투여하였을 때, 대조 기간과 비교하여 아세트아미노펜 AUC 의 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 아세트아미노펜 C_{max} 는 16%(공복) 및 5%(식후) 감소하였으며, t_{max} 는 대조 기간에 약 1 시간에서 1.4 시간(공복) 및 1.3 시간(식후)으로 증가되었다.
- 4) 설포닐우레아 :
설포닐우레아 사용과 관련된 저혈당 증가의 위험성이 있으므로, 설포닐우레아의 용량조절이 필요할 수 있다.

이 약이 아닌 1 일 2 회 투여 10 μ g 엑세나타이드 제제를 사용하여 아래의 상호작용 연구를 실시하였다:

성인에서 엑세나타이드를 사용한 상호작용 연구가 실시되었다.

- 5) HMG CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴 단독 투여에 비해, 로바스타틴(40mg) 단회 투여와 1 일 2 회 엑세나타이드를 병용 투여 시 로바스타틴 AUC 및 C_{max} 가 각각 약 40% 및 28% 감소하였으며, t_{max} 는 약 4 시간 지연되었다. 엑세나타이드 1 일 2 회 30 주 위약 대조 임상시험에서, 엑세나타이드 및 HMG CoA 환원효소 억제제의 병용은 지질

프로파일의 일관된 변화와 관련이 없었다. 사전에 결정하여 용량을 조절할 필요는 없지만, 지질 프로파일은 적절하게 모니터 되어야 한다.

- 6) 와파린: 1 일 2 회 엑세나타이드 투여 35 분 후 와파린을 투여하였을 때, t_{max} 가 약 2 시간 지연되었다. C_{max} 또는 AUC 에서 임상적으로 관련성 있는 영향은 관찰되지 않았다. 와파린 및 1 일 2 회 엑세나타이드 병용투여 중 INR 증가가 보고되었다. 와파린 및/또는 쿠마롤 유도체를 투여 중인 환자에서 이 약의 투여를 시작하는 동안 INR 을 모니터 하여야 한다(4. 이상반응 참조).
- 7) 디곡신 및 리시노프릴: 디곡신 및 리시노프릴에 대한 1 일 2 회 엑세나타이드의 영향에 대한 상호작용 연구에서 C_{max} 또는 AUC 에 임상적으로 관련성 있는 영향은 없었으나, 약 2 시간의 t_{max} 지연이 관찰되었다.
- 8) 에치닐 에스트라디올 및 레보노르게스트렐: 1 일 2 회 엑세나타이드 투여 1 시간 전 복합 경구용 피임제(30 μ g 에치닐 에스트라디올과 150 μ g 레보노르게스트렐)의 투여는 에치닐 에스트라디올 또는 레보노르게스트렐의 AUC, C_{max} 또는 C_{min} 을 변화시키지 않았다. 엑세나타이드 투여 35 분 후 경구용 피임제의 투여는 AUC 에 영향을 미치지 않았으나 에치닐 에스트라디올 C_{max} 45% 감소 및 레보노르게스트렐 C_{max} 27-41% 감소, 그리고 위배출 지연으로 인한 t_{max} 의 2-4 시간 지연을 초래하였다. C_{max} 의 감소는 임상적 관련성이 제한적이며 경구용 피임제의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 9) 프로톤 펌프 저해제와 같은 위에서의 분해에 민감한 성분을 함유한 위저항성 제형은 이 약을 주사하기 적어도 1 시간 전 또는 주사 후 4 시간이 지나서 투여해야 한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

- 1) 이 약의 약물유실기간(washout period)이 길기 때문에, 임신할 가능성이 있는 여성은 이약을 투여하는 동안 피임을 하여야 한다. 임신 계획 최소 3 개월 전에 이 약을 중단하여야 한다.
- 2) 임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 충분한 자료가 없다. 동물 시험에서 생식 독성을 나타냈다. 인체에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 임신 중에는 이 약을 사용하지 않아야 하며 인슐린 사용이 권고된다.
- 3) 엑세나타이드가 모유로 배출되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중에는 이 약을 사용하지 않아야 한다.
- 4) 사람에서의 생식능력에 대한 연구는 실시되지 않았다.
- 5) 75 세를 초과하는 환자에 대한 임상 경험은 매우 제한적이다.

6) 18 세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어있지 않으며, 이용 가능한 데이터는 없다.

8. 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향에 관한 연구는 실시되지 않았다. 이 약을 설포닐우레아와 병용 시, 운전 및 기계 사용 중 저혈당이 발생하지 않도록 주의 기울이도록 환자에게 알려야 한다.

9. 과량투여시의 처치

엑세나타이드 과량투여의 효과(1 일 2 회 엑세나타이드 임상시험에 근거함)는 중증의 오심, 중증의 구토 및 급속한 혈중 포도당 농도 감소를 포함하였다. 과량 투여의 경우, 환자의 임상적 징후 및 증상에 따라 적절한 보조 요법(supportive treatment)을 실시하여야 한다.

10. 적용상의 주의

- 1) 용매는 사용하기 전에 육안으로 검사하여, 용매가 투명하고 입자가 없는 경우에만 사용한다. 현탁 후, 혼합물이 백색내지 미백색이고 혼탁한 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.
- 2) 이 약은 분말을 용매에 현탁시킨 후 즉시 주사하여야 한다.
- 3) 각 단회투여 키트는 다음과 같이 구성된다 : 백색 내지 미백색 분말을 함유하는 바이알(엑세나타이드 2mg), 프리필드시린지(주사되는 용매의 양: 0.65ml), 바이알연결부, 전용주사침 2 개(23G, 5/16", 여분의 주사침 포함)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.
- 3) 이 약은 냉장고 (2°C-8°C)에 보관 하도록 하고, 냉동시키지 않으며, 사용전 최대 4 주까지 30°C 이하에서 보관될 수 있다.
- 4) 냉동된 제품을 사용해서는 안 된다.
- 5) 차광을 위해 원래의 포장재에 보관한다.

- 6) 매 주사 완료 후 바늘이 계속 부착되어 있으므로, 환자는 이 주사기를 안전하게 버릴 수 있도록 교육 받아야 한다. 환자는 바늘에 다시 뚜껑을 끼워야 하며, 1 회용 키트의 일부를 보관할 필요는 없다.
- 7) 모든 미사용 의약품 또는 폐기물은 해당 지역 규정에 따라 폐기 하도록 한다.

12. 기타

약리학적 특성

1) 약력학적 특성

- ① 작용기전: 엑세나타이드는 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1)의 여러 가지 항고혈당 작용을 나타내는 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효현제이다. 엑세나타이드의 아미노산 서열은 인체 GLP-1 과 부분적으로 중복된다. 엑세나타이드는 in vitro 에서 알려진 인체 GLP-1 수용체와 결합하고, 이를 활성화시키는 것으로 알려져 있으며, 그 작용기전은 cyclic AMP 및/또는 기타 세포 내 신호전달 경로를 통해 매개된다. 엑세나타이드는 포도당 의존적으로 췌장의 베타 세포로부터 인슐린 분비를 증가시킨다. 혈중 포도당 농도가 감소하면, 인슐린 분비가 감소된다. 엑세나타이드를 메트포르민 및/또는 치아졸리딘디온과 병용 시, 저혈당 발생률 증가는 메트포르민 및/또는 치아졸리딘디온과 위약 병용시의 저혈당 발생률 이상으로 관찰되지는 않았는데, 이는 포도당 의존성 인슐린 분비 촉진 기전에 의한 것일 수 있다. 엑세나타이드는 제 2 형 당뇨병 환자에서 부적절하게 상승되는 것으로 알려진 글루카곤 분비를 억제시킨다. 낮은 글루카곤 농도는 간의 포도당 생성을 감소시킨다. 그러나, 엑세나타이드는 정상적인 글루카곤 반응 및 저혈당에 대한 다른 호르몬 반응을 손상시키지 않는다. 엑세나타이드는 식사로 인해 혈중에 포도당이 나타나는 속도를 감소시킴으로 위배출 속도를 감소시킨다. 엑세나타이드의 투여는 식욕 감소 및 포만감 증가로 인해, 음식 섭취를 감소시키는 것으로 나타났다.
- ② 약력학적 효과: 엑세나타이드는 제 2 형 당뇨병 환자들에서 지속적인 식후 및 공복 혈당 감소 효과를 통해 혈당 조절을 개선한다. 본래의 GLP-1 과 달리, 이 약은 사람에서 주 1 회 투여에 적절한 약동학 및 약력학적 프로파일을 나타낸다. 엑세나타이드의 약력학 시험은 제 2 형 당뇨병 환자(n=13)에서 1 상 인슐린 분비의 회복을 입증하였으며 포도당의 정맥 급속 주입에 대한 반응인 2 상 인슐린 분비를 개선시켰다.
- ③ 임상적 유효성: 이 약에 대한 장기 임상시험의 결과가 아래에 제시되어 있으며, 이들 시험은 1628 명의 피험자(804 명이 이 약을 투여 받음), 54%의 남성 및 46%의 여성으로 구성되었고, 281 명의 피험자(141 명이 이 약을 투여 받음)가 65 세 이상이었다.

④ 혈당조절: 2 건의 임상시험에서, 주 1 회 이 약 2mg 투여가 4 주간 1 일 2 회 엑세나타이드 5 μ g 투여 후 1 일 2 회 엑세나타이드 10 μ g 투여와 비교되었다. 한 건의 임상시험 기간은 24 주(n= 252)였으며, 다른 한 건은 30 주(n=295) 후 공개 연장시험으로 이어졌으며, 여기에서 모든 환자는 추가 22 주 동안 주 1 회 이 약 2mg 을 투여 받았다(n= 243). 두 임상시험에서, 두 치료군 모두에서 HbA1c 감소가 나타났으며, 빠르면 투여 후 첫 번째 HbA1c 측정 시(4 주 또는 6 주) 부터 HbA1c 감소가 나타났다. 이 약은 1 일 2 회 엑세나타이드를 투여 받은 환자들과 비교할 때 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 유발하였다(표 3).

두 임상시험 모두에서, 기본 항당뇨 요법에 관계없이, 이 약 및 1 일 2 회 엑세나타이드 투여 피험자에서 HbA1c 에 대하여 임상적으로 관련성 있는 효과가 관찰되었다. 2 건의 임상시험에서, 1 일 2 회 엑세나타이드 투여군과 비교할 때, 이 약 투여군에서 임상적 및 통계적으로 유의하게 더 많은 피험자가 7%이하 또는 7%미만으로의 HbA1c 감소를 나타내었다(각각, $p < 0.05$ 및 $p < 0.0001$). 비록 두 치료군 사이에 유의한 차이는 없었으나, 1 일 2 회 엑세나타이드 및 이 약 투여 환자 모두에서 기저치와 비교하여 체중 감소를 나타내었다. 30 주 대조 시험 및 비대조 연장 시험을 모두 완료한 환자에서 최소 52 주 동안 추가 HbA1c 감소와 지속적인 체중 감소가 관찰되었다. 1 일 2 회 엑세나타이드에서 이 약으로 전환한 평가 가능한 환자(n= 121)들은 52 주 동안 이 약을 투여 받은 환자들과 마찬가지로, 22 주 연장 종료 시점에 초기 기저치와 비교하여 - 2.0%의 동일한 HbA1c 개선을 나타내었다.

표 3. 식이요법 및 운동 단독, 메트포르민 및/또는 설포닐우레아 및 메트포르민 및/또는 치아졸리딘디온과 병용된 이 약 vs 1 일 2 회 엑세나타이드에 대한 2 건의 임상시험 결과 (intent to treat 환자).

24 주 시험	이 약 2mg	엑세나타이드 10 μ g 1 일 2 회
N	129	123
평균 HbA _{1c} (%)		
기저치	8.5	8.4
기저치로부터의 변화(\pm SE)	-1.6 (± 0.1)**	-0.9 (± 0.1)

치료간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.67 (-0.94, -0.39) **	
HbA _{1c} < 7 % 도달 환자(%)	58	30
공복 혈장 혈당 변화 (mmol/l) (± SE)	-1.4(±0.2)	-0.3(±0.2)
평균 체중(kg)		
기저치	97	94
기저치로부터의 변화 (± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (±0.4)
치료간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.95 (-1.91, 0.01)	
30 주 시험		
N	148	147
평균 HbA _{1c} (%)		
기저치	8.3	8.3
기저치로부터의 변화 (± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
치료간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.33 (-0.54, -0.12)*	
HbA _{1c} ≤ 7 % 달성 환자(%)	73	57
공복 혈장 혈당 변화 (mmol/l) (± SE)	-2.3 (±0.2)	-1.4 (±0.2)
평균 체중 (kg)		
기저치	102	102
기저치로부터의 변화 (± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
치료간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.08 (-1.29, 1.12)	

SE = 표준 오차, CI= 신뢰 구간, * p < 0.05, **p < 0.0001

26 주 임상시험이 실시되었으며, 이 시험에서는 인슐린 글라진(1 일 1 회)을 이 약 2mg 투여와 비교하였다. 이 약은 인슐린 글라진에 비해 우세한 HbA_{1c} 변화를 나타내었다. 인슐린 글라진 투여와 비교하여, 이 약의 투여는 평균 체중을 유의하게 감소시켰으며 더 적은 저혈당 사례와 관련이 있었다(표 4).

표 4. 메트포르민 및/또는 설포닐우레아와 병용된 이 약 vs 인슐린 글라진에 대한 한 건의 26 주 임상시험 결과 (intent to treat 환자).

	이 약 2mg	인슐린 글라진 ¹
N	233	223
평균 HbA_{1c}(%)		
기저치	8.3	8.3
기저치로부터의 변화(± SE)	-1.5 (± 0.1)*	-1.3(± 0.1)*
치료간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.16 (-0.29, -0.03)*	
HbA_{1c} ≤ 7 % 달성 환자(%)	62	54
공복 혈장 혈당 변화 (mmol/l) (± SE)	-2.1(± 0.2)	-2.8(± 0.2)
평균 체중 (kg)		
기저치	91	91
기저치로부터의 변화(± SE)	-2.6(± 0.2)	+1.4 (±0.2)
치료간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-4.05 (-4.57, -3.52) *	

SE = 표준 오차, CI= 신뢰 구간, * p< 0.05, **p< 0.0001

¹ 인슐린 글라진은 4.0 - 5.5 mmol/l (72 - 100 mg/dl)의 혈당수치를 목표로 투여되었다. 인슐린 글라진 투여 환자에서 치료 시작 시 평균 인슐린 글라진 용량은 10.1 IU/일 였으며, 31.1 IU/일까지 증량되었다.

26 주 이중 맹검 시험에서는, 메트포르민을 투여 받고 있는 피험자에서 시타글립틴 및 피오글리타존의 최대 1 일 용량과 이 약을 비교하였다. 모든 치료군은 기저치와 비교하여 유의한 HbA_{1c} 감소를 나타냈다. HbA_{1c}의 기저치로부터의 변화와 관련하여, 이 약은 시타글립틴 및 피오글리타존에 비하여 우위성을 입증하였다. 시타글립틴과 비교하여 이 약은 유의하게 큰 체중 감소를 나타내었다. 피오글리타존을 투여받은 환자에서는 체중이 증가하였다(표 5).

표 5. 메트포르민과 병용투여된 이 약 vs 시타글립틴 vs 피오글리타존에 대한 한 건의 26 주 임상시험 결과 (intent to treat 환자).

	이 약 2mg	시타글립틴 100mg	피오글리타존 45mg
N	160	166	165
평균 HbA_{1c}(%)			
기저치	8.6	8.5	8.5
기저치로부터의 변화(± SE)	-1.4(± 0.1)*	-0.8(± 0.1)*	-1.1(± 0.1)*
시타글립틴과 비교하여 치료 간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
피오글리타존과 비교하여 치료 간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-0.32 (-0.57, -0.06,)*		
HbA _{1c} ≤ 7 % 달성 환자(%)	62	36	49
공복 혈장 혈당 변화 (mmol/l) (± SE)	-1.8(± 0.2)	-0.9(± 0.2)	-1.5(± 0.2)
평균 체중 (kg)			
기저치	89	87	88
기저치로부터의 변화(± SE)	-2.3(± 0.3)	-0.8(± 0.3)	+2.8(± 0.3)
시타글립틴과 비교하여 치료 간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
피오글리타존과 비교하여 치료 간 기저치로부터 변화의 평균 차 (95 % CI)	-5.10 (-5.91 , -4.28)**		

SE = 표준 오차, CI= 신뢰 구간, * p< 0.05, **p< 0.0001

- ⑤ 체중: 모든 이 약 투여 임상시험에서 기저치와 비교하여 체중 감소가 관찰되었다. 비록 체중 감소가 오심을 경험한 군에서 더 컸으나, 오심 발생과 관계없이 이 약 투여

환자에서 이러한 체중 감소가 관찰되었다(평균 감소: 오심 발생 환자(-2.9 kg~-5.2 kg) vs 오심 미발생 환자(-2.2 kg~-2.9 kg)).

체중 및 HbA1c 감소 모두를 경험한 환자의 비율은 70-79%였다(HbA1c 감소를 경험한 환자 비율은 88-96%였다).

- ⑥ 혈장/혈청 포도당: 이 약 투여는 유의한 공복 혈장/혈청 포도당 농도 감소를 초래하였으며, 이러한 감소는 빠르면 4 주째에 관찰되었다. 추가적인 식후 농도 감소가 또한 관찰되었다. 공복 혈장 포도당 농도 개선은 52 주 동안 지속되었다.
- ⑦ 베타 세포 기능: 이 약을 투여한 임상시험에서, 항상성 모델 평가(HOMA-B)와 같은 방법을 사용 시, 베타 세포 기능의 개선을 나타냈다. 베타 세포 기능에 대한 효과의 지속성은 52 주 동안 유지되었다.
- ⑧ 혈압: 이 약을 투여한 임상시험에서 수축기 혈압의 감소가 관찰되었다(2.9mmHg~4.7mmHg). 30 주 엑세나타이드 1 일 2 회 대조약 대조시험에서, 이 약 및 1 일 2 회 엑세나타이드 모두 기저치로부터 수축기 혈압이 감소되었고(각각 4.7 ± 1.1 mmHg 및 3.4 ± 1.1 mmHg), 두 군사이의 차이는 유의하지 않았다. 52 주 동안 혈압 개선이 유지되었다.
- ⑨ 공복 지질: 이 약은 지질 파라미터에 대하여 유해한 작용을 나타내지 않았다.

2) 약동학적 특성

엑세나타이드의 흡수 특성은 이 약 제형의 지속 방출의 특성을 반영한다. 일단, 혈중에 흡수되면, 엑세나타이드는 엑세나타이드의 알려진 전신 약동학적 특성에 따라 분포 및 소실된다(본 항에 기술된 바와 같음).

- ① 흡수: 이 약 2 mg 주 1 회 투여 후, 평균 엑세나타이드 농도는 2 주 내에 최소 유효 농도(~ 50pg/ml)을 초과하였으며 6-7 주에 걸쳐 평균 혈장 엑세나타이드 농도가 점차 증가하였다. 이어서, 약 300 pg/ml 의 엑세나타이드 농도가 유지되었으며 이는 항정 상태(steady-state) 도달을 의미한다. 항정 상태(steady-state) 엑세나타이드 농도는 이러한 평균 치료 농도로부터 최소의 최고-최저농도 변동(peak-trough fluctuation)을 나타내며 각 투여 사이의 1 주일의 투여 간격 동안 유지된다.
- ② 분포: 엑세나타이드의 단회 피하 투여 후 엑세나타이드의 평균 겉보기 분포 용적은 28L 이다.
- ③ 생체 내 변화 및 소실: 비임상시험 결과, 엑세나타이드는 연속적인 단백질분해성 분해와 함께 주로 사구체 여과에 의해 배설되는 것으로 나타났다. 엑세나타이드의 평균 겉보기 청소율은 9L/h 이다. 이러한 엑세나타이드의 약동학적 특성은 용량과 관계가 없다. 이

약 투여 중단 약 10 주 후, 평균 혈장 엑세나타이드 농도는 최소 검출 농도 미만으로 감소하였다.

④ 특수 집단

- 신장애 환자: 이 약 2 mg 을 투여 받은 신장애 환자에 대한 집단 약동학 분석은 정상 신기능 환자(N=84)와 비교하여, 중등증(N=10) 및 경증(N=56) 신부전 환자에서 각각 약 74% 및 23%(각 군에서 중간값 예측)의 전신노출 증가가 있을 수 있음을 나타내었다.
- 간장애 환자: 간장애 환자에 대한 약동학 시험은 실시되지 않았다. 엑세나타이드는 주로 신장을 통해 소실되므로 간 기능 장애는 엑세나타이드의 혈중 농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.
- 성별, 인종 및 체중: 성별, 인종 및 체중은 엑세나타이드 약동학에 대하여 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않는다.
- 노인 : 노인에 대한 자료는 제한적이거나, 약 75 세까지 연령이 증가함에 따라 엑세나타이드 노출의 명백한 변화는 없다.

제 2 형 당뇨병 환자에서의 1 일 2 회 투여 엑세나타이드 제제에 대한 약동학 시험에서, 엑세나타이드(10 μ g)의 투여는 45~65 세의 15 명의 환자에 비해, 75~85 세의 15 명의 노인환자에서 36%의 엑세나타이드 AUC 증가를 나타내었다. 이는 노인군에서의 감소된 신기능과 관련이 있을 것으로 보인다.

- 소아 및 청소년: 12-16 세 사이의 제 2 형 당뇨병 환자 13 명에 대한 1 일 2 회 엑세나타이드 단회 투여 약동학 시험에서, 엑세나타이드(5 μ g)를 투여하였을 때 성인에 비해 평균 AUC (16 % 낮음) 및 C_{max} (25 % 낮음)가 약간 낮게 나타났다. 소아 환자군에서 이 약의 약동학 시험은 실시되지 않았다.

3) 비임상 안전성 자료

- ① 비임상 자료는 1 일 2 회 엑세나타이드 또는 이 약을 사용하여 수행된 안전성 약리시험, 반복투여 독성, 또는 유전독성 등의 시험에 근거하여 인체에 특별한 위험이 없음을 나타낸다.
- ② 이 약을 투여한 104 주 발암성 시험에서 모든 용량(이 약의 인체 임상 노출의 1.4-26 배)군의 랫드에서 갑상선 c-세포 종양(선종 및/또는 암종) 발생률의 통계적 유의한 증가가 관찰되었다. 이러한 소견의 인체에 대한 관련성은 현재 알려져 있지 않다.
- ③ 엑세나타이드를 사용한 동물 시험은 생식능력과 관련하여 해로운 효과를 나타내지 않았다. 엑세나타이드 고용량은 골격계에 대한 영향을 초래하였으며 태자 성장 및 신생자의 성장을 감소시켰다.

문헌 개정연월일 : 2017 년 8 월 10 일

BDR20170810