

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 : 백당.....0.8 밀리그램

- 이 첨부 용해액 1 시린지(0.65mL)중,

점도조절제 : 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨.....20~26 밀리그램

삼투압조절제 : 염화나트륨.....5.0 밀리그램

습윤제 : 폴리소르베이트 20.....0.77 밀리그램

완충제 : 인산이수소나트륨일수화물.....0.74 밀리그램

완충제 : 인산이수소나트륨칠수화물.....0.62 밀리그램

용제 : 주사용수.....적량

【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 엑세나타이드 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(‘신장에 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 이 약의 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 대한 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 췌장염 및/또는 사망 사례가 보고되었다. 췌장염이 의심되면, 이 약 및 기타 잠재적으로 의심되는 약물 투여를 중단하여야 한다. 췌장염이 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.

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 ≥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 액세나타이드 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 액세나타이드(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.

액세나타이드를 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 환자과 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. 3 상 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, 배내장, 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 의약품에 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 : 배내장

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

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 엑세나타이드로 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

이노제가 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 수치의 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 주의를 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 2형 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 2형 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 2형 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 10µg 1 일 2 회
N	129	123
평균 HbA _{1c} (%)		
기저치	8.5	8.4
기저치로부터의 변화(± 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/일였으며, 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 HbA1c 감소를 나타냈다. HbA1c의 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 한건의 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 HbA_{1c} 감소 모두를 경험한 환자의 비율은 70-79%였다(HbA_{1c} 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±1.1mmHg 및 3.4±1.1mmHg), 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 단백분해성 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 : 2015 년 10 월 21 일

BDR20151021