전문의약품

ccm 소비자중심경영 인증

슈가메트® 서방정 5/1000mg

에보글립틴타르타르산염/메트포르민염산염

SUGAMET® XR tablet 5/1000mg

Evogliptin Tartrate/Metformin Hydrochloride

[원료약품 및 분량] 이 약 1정(약 1578.46mg) 중

- 유효성분:
  1층부 : 메트포르민염산염(KP) 1000mg
  2층부 : 에보글립틴타르타르산염(별규) 6.869mg
  (에보글립틴으로써 5mg)
- 첨가제: 만니톨, 메타아크릴산공중합체(TypeB), 스테아르산마그네슘, 오파드라이 02M49010클리어, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 적색산화철, 전호화전분, 카르나우바납, 카보머934P, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

[성상]
속방층과 서방층으로 이루어진 연한 분홍색의 타원형 필름코팅 정제

[효능 · 효과]
이 약은 에보글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.
– 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자
– 에보글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

[용법 · 용량]
이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 에보글립틴 5 mg와 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정합니다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절합니다.
이 약 5/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용합니다.
이 약 2.5/500 mg 서방정 또는 2.5/850 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용합니다.
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 에보글립틴 5 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여용량을 제공하도록 합니다.
에보글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 에보글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있습니다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다.
이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았습니다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.
서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 합니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
메트포르민염산염
1) 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.
2) 인슐린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지마십시오.
1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 〈45ml/min 또는 사구체 여과율 〈45ml/min/1.73m²)심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신장애(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4 mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥 내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.)
4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자
5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.]
6) 당뇨병성 전혼수.
7) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 합니다.
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
10) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
11) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
메트포르민염산염(유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)
1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

에보글립틴
1) 급성 췌장염 : 에보글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 보고는 없었지만, DPP-4 억제제 계열에서 급성 췌장염이 보고되었습니다. 따라서 지속적이고 중증의 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 합니다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 에보글립틴의 투여를 중단해야 하며, 이 약을 다시 투여해서는 안 됩니다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 합니다.

4. 이상반응
에보글립틴
1) 단독요법
12주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 2.5mg, 5mg, 10mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 에보글립틴 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표1과 같습니다.
표1. 12주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 2.5mg N=39	에보글립틴 5mg N=44	에보글립틴 10mg N=38	위약 N=36
위염 (gastritis)	2(5.1%)	1(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
치주염 (periodontitis)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)
코인두염 (nasopharyngitis)	1(2.6%)	4(9.1%)	1(2.6%)	1(2.8%)
발기부전 (erectile dysfunction)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)

24주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 5mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같습니다.
표2. 24주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=78	위약 N=80
소화불량(dyspepsia)	0(0.0%)	3(3.8%)
코인두염(nasopharyngitis)	5(6.4%)	5(6.3%)
관절통(arthralgia)	3(3.8%)	0(0.0%)

52주간 에보글립틴 5mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 치통(toothache, 1.3% vs 3.1%), 접촉성 피부염(Dermatitis contact, 1.3% vs 3.1%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(3.1%) 이상에서 발생된 이상반응은 없었습니다.

2) 병용요법
24주간의 활성약 대조 병용요법 시험에서 환자는 메트포르민의 안정된 용량에 에보글립틴 5mg 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3과 같습니다.
표3. 24주간 활성약 대조 병용요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=111	시타글립틴 100mg N=108
소화불량(dyspepsia)	5(4.5%)	3(2.8%)
설사(diarrhoea)	4(3.6%)	1(0.9%)
코인두염(nasopharyngitis)	8(7.2%)	9(8.3%)
가려움증(pruritus)	4(3.6%)	1(0.9%)

52주간 메트포르민과 에보글립틴 5mg을 1일 1회 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 위염(gastritis, 0.9% VS 2.2%), 상기도감염(upper respiratory tract infection, 2.7% vs 4.3%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.2%) 이상에서 발생된 이상반응은 좌골신경통(sciatica, 2.2%)이 있었습니다.

3) 저혈당
24주간의 단독요법 및 병용요법 시험에서 에보글립틴 5mg을 투여받은 환자의 저혈당은 각각 1명(단독요법 1.3%, 병용요법 0.9%)이 보고되었고, 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 취해진 조치 없이 회복되었습니다.
4) 활력징후
에보글립틴을 투여받은 환자에서 활력징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았습니다.

메트포르민염산염
서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었습니다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였습니다.
또한, 메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있습니다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 합니다.

5. 일반적 주의
1) 유산산증: 유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 50% 가 치명적입니다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생합니다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이 가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 ㎍/mL을 초과하는 것으로 나타납니다.
메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것입니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다.
덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부통증과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(〈7.35), 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다.
메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 합니다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.
2) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었습니다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않습니다.
3) 신기능 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설 되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안됩니다. 이 약 투여 시작 전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 합니다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 크레아티닌 청소율〈45ml/min 또는 사구체 여과율〈45ml/min/1.73m²)인 경우 이 약 투여를 중지합니다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우(고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 합니다.
4) 비타민B_{12}치: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B_{12}수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B_{12}–내부인자 복합체로부터 B_{12}흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B_{12}를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 B_{12}나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B_{12}값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B_{12}측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다.
5) 알코올 섭취: 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.
6) 수술: 수술 동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여합니다.
7) 조절되던 제2형 당뇨환자의 변화: 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.
8) 저혈당 유발 약물의 사용
에보글립틴
인슐린 및 설포닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있습니다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있습니다.
메트포르민염산염
저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생합니다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β–아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다.
9) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.
10) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.
11) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 : 다른 DPP–4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP–4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났습니다. 중증관절통의 원인으로 DPP–4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지합니다.
12) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 합니다.

6. 상호작용
이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 에보글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.
에보글립틴
1) 에보글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사됩니다. *In vitro* 시험에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다. 에보글립틴은 *In vitro* 시험에서 P–당단백(P–gp)의 기질임과 BCRP의 약한 기질임이 밝혀졌으나, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않았습니다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니었고 및 이들을 저해하지도 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 임상용량에서 이들 수송체들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다.
2) 메트포르민 : 에보글립틴 5mg과 OCT–1 및 OCT–2 기질인 메트포르민을 2,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여했을 때, 에보글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
3) 클래리스로마이신 : CYP3A4의 강력한 억제제인 클래리스로마이신을 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max}는 2.1배 증가하고, AUC는 2.0배 증가하였습니다.
4) 리팜피신 : CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신을 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max}는 유의한 변화가 없었으나, AUC는 63% 감소하였습니다.
5) 피오글리타존 : 에보글립틴 5mg과 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존 30mg을 병용하여 반복 투여 했을 때, 에보글립틴 또는 피오글리타존의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
6) 글리메피리드 : 에보글립틴 5mg과 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 글리메피리드의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
메트포르민
1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
– 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α–글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β–차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
– 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.
– 공복 또는 영양실조
– 간장애
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.
3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있습니다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다.
4) 글리벤클라미드: 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리벤클라미드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸습니다. 이 연구에서 단회투여와 글리벤클라미드의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.
5) 푸로세미드: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민–푸로세미드의 약물상호작용 시험을 통해, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향 받는다는 것을 증명하였습니다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 Cmax와 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰습니다. 메트포르민과 함께 투여했을때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 더 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종 반감기가 32% 감소되었습니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.
6) 니페디핀: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민–니페디핀의 약물상호작용 시험을 통해 니페디핀과 병용투여시 메트포르민의 혈장 Cmax와 AUC가 각각 20% 와 9% 증가하였고, 요 중 배설량이 증가하였습니다. Tmax와 반감기에 미치는 영향은 없었습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 증가시켰습니다. 메트포르민은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타냅니다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질입니다.
– OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있습니다
– OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있습니다
– OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있습니다
– OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있습니다
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.
또한, 선택적 COX–II(Cyclo–oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 합니다.
8) 기타: 건강한 지원자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않았습니다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로 살리실레이트, 설폰아미드, 클로람페니콜 및 프로베네시드와 같은 단백결합률이 높은 약물과는 상호작용이 적을 것으로 보입니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.
에보글립틴
에보글립틴은 임신한 랫드에서 투여 후 2시간에 최대 61.7%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 14.1%가 태반을 통과하여 태자의 혈액에서 검출되었습니다.
메트포르민염산염
메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었습니다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타냅니다. 태자에서 물질 농도 측정으로 메트포르민에 대한 부분적 태반 통과를 확인하였습니다.
2) 수유부에 대한 투여
동물시험에서 에보글립틴과 메트포르민염산염은 각각 모두 유즙으로 분비되는 것으로 나타났습니다.
에보글립틴이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으나, 메트포르민염산염은 사람 모유에 적은양이지만 분비가 되는 것이 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 됩니다.

8. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여
메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에게서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링해야 합니다.
에보글립틴
에보글립틴 의 임상 제2상과 제3상 시험에 참여한 환자(총 527명) 중 65세 이상인 고령자는 119명 (22.6%)이였습니다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었습니다.
메트포르민염산염
메트포르민은 실질적으로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있습니다. 메트포르민의 유산산증 위험이 신장애 환자에서 크기 때문에, 이 약은 정상 신기능 환자에서만 투여되어야 합니다. 고령자에서 신기능 감소의 가능성 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치
에보글립틴
에보글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 에보글립틴을 일일 60 mg까지 단회투여한 경험이 있습니다.
과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.
메트포르민
메트포르민염산염을 85 g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

12. 기타
에보글립틴
1) 발암성
암수 랫드를 대상으로 에보글립틴 5, 30, 100 mg/kg/day의 용량으로 2년간 수행한 발암성시험결과, 암수 모두에서 어떠한 종양의 발생도 관찰되지 않았습니다. 랫드에서의 100 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량(MRHD) 5mg에서 나타난 인체노출의 약 250배에 해당하는 노출량을 갖습니다. 암수 마우스를 대상으로 에보글립틴 10, 30, 100 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대권장용량의 약 90배 이상의 노출을 보이는 100 mg/kg/day 용량에서까지 어떤 장기에서도 약물에 의한 종양의 발생은 관찰되지 않았습니다.
2) 변이원성
에보글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(AMES)시험, 체외염색체 이상 시험, 마우스에서 평가한 체내소핵시험 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체 이상을 유발하지 않았습니다.
3) 수태능
랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능에 대한 무독성량은 100 mg/kg/day였고, 암컷의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day였습니다. 암수 동물의 생식능에 대한 무독성량에서의 노출량은 인체 최대권장용량 노출에 비해 수컷에서 약 300배, 암컷에서 약 950배에 해당하는 용량입니다.
4) 최기형성
랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 각각 에보글립틴 1000 및 250 mg/kg 용량까지 투여했을 때, 태아에 기형이나 변이는 나타나지 않았습니다. 태자에 대한 발생독성 무독성량(NOAEL)은 랫드 300 mg/kg/day, 토끼 250 mg/kg/day이었으며, 이는 각각 AUC 기준으로 인체 최대권장용량 노출에 비해 약 950배 및 약 1,100배에 해당하는 용량입니다.
메트포르민
1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않습니다.
2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배입니다. 암 · 수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었습니다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었습니다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다.복귀돌연변이시험(*S. typhimurium*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다. 암 · 수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았습니다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
[포장단위] 30정/병
[최신정보 확인방법] 최신의 품목허가 또는 신고사항은 식약처 온라인 의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 본 약제 투약 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644–6223)으로 문의 및 보고하여 주시기 바랍니다.
® 등록상표
※ 이 약을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 오 · 남용을 피하고 품질을 보호 · 유지하기 위해 다른 용기에 넣지 마십시오.
※ 사용(유효)기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염 · 손상된 의약품을 구입하였을 때에는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

SMTF–8G005
첨부문서 작성 : 2017. 7
첨부문서 개정 : 2018. 7

제조판매원
동아에스티
본사 : 서울특별시 동대문구 천호대로 64
공장 : 충청남도 천안시 서북구 백석공단1로 200–23 (2B, 3, 4B층)
제품정보 문의전화: 고객만족팀 080–920–1001

공동판매원
씨제이헬스케어
본사 : 서울특별시 중구 을지로 100 파인에비뉴 6, 7, 8층
제품클레임 문의전화: 고객행복센터 080–700–8802

SMTF–8G005