

트라젠타듀오® 정

2.5/1000 밀리그램

원료약품 및 분량 : 1정 (1198 mg) 중
주성분: 리나글립틴(별 규) 2.5 mg
메트포르민 염산염(EP) 1000 mg

성상

밝은 분홍 색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제

효능 · 효과

이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사 요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험 없이 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다.
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다.
- 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.
- 최대 내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약을 병용투여한다.
- 인슐린과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약을 병용투여한다.

용법 · 용량

이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5 mg과 메트포르민 1000 mg 1정 2회를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.
이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.

- 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우:
이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 이 약의 초기용량으로 이 약 2.5/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000 mg으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:
이 약의 초기용량으로 리나글립틴 2.5mg 1일 2회(1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량을 투여한다(예, 메트포르민 1000 mg을 1일 2회 복용하는 환자의 경우 리나글립틴 2.5mg/메트포르민 1000 mg을 식사와 함께 1일 2회 복용한다).
- 리나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 경우:
리나글립틴과 메트포르민과의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 리나글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작한다.
- 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:
이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회(1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있다(사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조).
- 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:
이 약의 초기용량은 리나글립틴 2.5mg 1일 2회(1일 총량 5mg) 및 메트포르민 기존 투여용량과 유사한 용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다(사용상 주의사항, 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조).

이전에 다른 경우용 혈당강화제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.

사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약의 주성분인 리나글립틴 및/또는 메트포르민 염산염 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 당뇨병성 전후수 환자
- 신부전 및 신기능 장애 환자 (크레아티닌 청소율 <60 ml/min)
- 탈수, 중증감염, 중증 외상성 전신장애, 쇼크, 방사선 요도화, 조영제의 정맥내 투여 등 신기능을 변화시킬 수 있는 급성 상태
- 심장부전 또는 폐정맥, 중증의 폐기낭성증 등 호흡기 부전, 최근의



심근경색, 쇼크 등의 조직 저산소혈증을 일으킬 수 있는 급성 또는 만성질환 환자

- 간기능 장애 환자(소산성 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 급성 알코올 중독
- 알코올 중독증
- 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것.

- 저혈당: 리나글립틴 단독으로는 저혈당에 있어 위약과 동등한 정도의 발생을 보였다. 저혈당을 야기하지 않는 것으로 판단되는 다른 제제(메트포르민, 티아졸리디나이드)와의 병용요법으로 사용된 리나글립틴의 임상시험에서 리나글립틴의 저혈당 발생률은 위약 투여군과 유사한 것으로 보고되었다. 설포닐우레아 및 인슐린은 저혈당을 야기하는 것으로 알려져 있으므로 이 약물을 설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 경우 주의가 필요하며, 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감소를 고려할 수 있다. 일반적인 환경 하에서 메트포르민 단독투여는 저혈당을 야기하지는 않으나 열량섭취가 부족할 경우, 열량이 부족되지 않는 지나친 운동을 하거나 설포닐우레아나 인슐린 등과 같이 기타 혈당하락을 일으키는 약물이나 에탄올과 함께 사용하는 동안 저혈당이 발생할 수 있다.
- 유산산증: 유산산증은 매우 드물지만 메트포르민 염산염의 독성에 의해 발생할 수 있는 심각한 대사 합병증이다. 메트포르민 염산염 복용환자에서 보고된 유산산증은 심각한 신부전이 있는 당뇨병 환자에서 주로 발생했다. 유산산증의 발생은 혈당조절불량, 개문증, 경신간 공복, 과도한 알코올 섭취, 간기능 부전 등의 기타 관련된 위험인자 및 저산소증과 관련된 여러 상황을 평가함으로써 감소 되어 질 수 있다. 진단 : 유산산증의 위험은 복통 등의 소화장애를 동반하는 근경련 및 중증 근육력증 등의 비특이적 증상이 발생하는 경우에 고려되어야 한다. 유산산증은 산성 호흡곤란, 복통 및 혼수로 이어지는 저체온증 등으로 특징지어진다. 실험실적 진단소견은 혈액 pH저하, 5 mmol/L를 넘는 혈중 젖산함량, 음이온차 및 젖산/피루산산 비율 증가 등이다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5mg/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 만약 대사산 산증이 의심되면, 메트포르민 염산염 투여를 중단하고 즉시 입원해야 한다.
- 신 기능: 메트포르민 염산염은 주로 신장에 의해 배설되므로 신기능을 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정해야 한다.
-정상 신 기능 환자: 적어도 매년 측정
-혈중 크레아티닌 농도가 정상 범위의 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2-3회 측정
고령자에서 신기능 저하는 빈번하면서 증상이 없다. 예를 들어, 고혈압치료제 또는 이뇨제 등의 치료를 시작하는 경우, 비스테로이드성 소염진통제 치료를 시작하는 경우 등 신기능이 손상될 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다.
- 방사선 요도화 조정제 투여: 방사선 검사에서 요도화 조정제의 정맥주입은 신부전을 유발할 수 있으므로, 메트포르민 염산염은 검사 전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48 시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하여 정상으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.

- 수술
메트포르민 염산염은 일반, 척추 또는 경막의 마취를 통한 대개 수술 48시간 전에 중단되어야 한다. 메트포르민 염산염의 투여는 수술 후 또는 경구 영양공급 재개 이후 48시간 경과 후 정상 신 기능이 회복되었다고 평가된 경우에만 재개할 수 있다.
- 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험 이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

7) 해당염 : 리나글립틴의 시판 후 경험에서 급성 해당염이 자발적으로 보고되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 해당염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 해당염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 해당염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

3. 이상반응

제2형 당뇨 환자 3500명 이상에서 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)와 메트포르민의 병용 시의 안전성을 평가하였다. 위약 대조 임상시험에서, 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)를 메트포르민과 함께 1300명 이상의 환자에 12/24주간 투여하였다. 이 위약 대조 임상시험의 통합분석결과 전반적인 이상반응 발생율은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 2.5mg 및 메트포르민 병용투여군에서 비슷하게 나타났다(50.6%, 47.8%). 이상반응으로 인한 치료중단은 위약 및 메트포르민 투여군과 리나글립틴 및 메트포르민 병용투여군에서 유사하게 나타났다(26%, 23%). 저혈당 등의 이상반응에 대한 기저치약약물의 영향 때문에, 리나글립틴과 메트포르민 및 메트포르민, 설포닐 우레아 및 리나글립틴의 각 치료처방을 기준으로 이상반응을 분석하고 표시하였다.

이 위약 대조 임상시험에는 메트포르민에 리나글립틴을 추가사용한 임상 4개와 메트포르민+설포닐우레아에 리나글립틴을 추가사용한 임상 1개가 포함되어 있다.

표 1. 리나글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응 (위약 대조시험의 통합분석결과)

	치료처방에 따른 이상반응
	리나글립틴 +메트포르민
기관계 분류 (SOC)	MedDRA PT(버전 13.1)
감염 및 기생충 침입	비인두염*
면역계 장애	과민반응*
면역계 장애	과민반응*
호흡기, 가슴 및 종격장애	기침*
위장관계 장애 ¹	식욕저하** 설사**, 구역** 해장염* 구토 **
피부 및 피하조직 장애	가려움증**

¹복통 등의 위장관계 장애(표 2 참조), 구역, 구토, 설사 및 식욕저하 (표 1 참조)는 메트포르민염산염의 치료 시작시점에 가장 빈번하게 발생해서 대부분의 경우 자발적으로 치료된다. 영향을 위해서 이 약물은 식사도움 또는 식사 후 2일 투여량으로 투여하도록 권장된다.

*리나글립틴 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응

**메트포르민 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응

위약 대조 임상시험에서 리나글립틴과 메트포르민 투여 시 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사 (0.9%)이었으며 이는 메트포르민과 위약 투여 시(1.2%)와 유사하게 낮은 발생률이다.

리나글립틴과 메트포르민을 설포닐우레아와 함께 투여하였을 때의 이상반응
리나글립틴과 메트포르민을 설포닐우레아와 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응(리나글립틴+메트포르민+설포닐우레아 투여군 22.9% vs. 위약 투여군 14.8%)이었으며 이러한 상황에서 추가적으로 나타나는 이상반응으로 확인되었다. 저혈당 사례 중 어떤 경우도 중증으로 분류되지 않았다. 리나글립틴과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때의 이상반응
리나글립틴과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응이었는데, 위약과 메트포르민을 인슐린과 함께 투여하였을 때와 유사한 빈도로 발생하였으며(리나글립틴+메트포르민+인슐린 투여군 29.5% vs. 위약+메트포르민+인슐린 투여군 30.9%), 중대한 사례는 낮은 빈도로 발생하였다(1.5% vs 0.9%). 개별 성분에 대한 추가 정보
개별 성분 중 어떤 것에 대해서도 이전에 보고된 이상반응은 비록 이 약의 임상시험에서 관찰되지 않았더라도 이 약의 잠재적인 이상반응이 될 수 있다. 리나글립틴 단독요법을 투여한 환자에서 보고된 모든 이상반응은 이 약에서 관찰되었으며 위 표에 이미 포함되어 있다. 메트포르민에서 보고된 이상반응 중 지금까지 관찰되지 않았던 이상반응은 아래 표 2에 나타나있다.

표 2. 메트포르민 단독요법 투여 환자에서 보고된 이상반응

	이상반응
기관계 분류 (SOC)	MedDRA PT(버전 13.1)
대사 및 영양 장애	유산산증 ¹ 비타민 B12 흡수결핍사지 이상 ¹
신경계 장애	미각장애
위장관계 장애 ²	복통
간담도 장애	간기능치 이상 간염
피부 및 피하조직 장애	홍반 두드러기

¹메트포르민 장기투여는 비타민 B12 흡수 저하와 연관이 있었으며 이는 매우 드물게 대사성 빈혈과 같이 임상적으로 심각한 비타민 B12 결핍증을 가져올 수 있다.

²치료처방에 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 복통 등의 위장관계 장애 (표 2 참조), 구역, 구토, 설사, 식욕저하 (표 1 참조)이며 이는 대부분의 경우 자발적으로 치료되었다. 이러한 이상반응을 막기 위해, 메트포르민 염산염을 단독으로 투여할경우 식사도움 또는 식사 후에 2일 용량을 복용하도록 권장된다.

*메트포르민 관련 추가 정보는 해당 제제의 허가사항을 참조한다.

표 3. 리나글립틴 5 mg과 인슐린의 병용요법 투여 환자에서 보고된 이상반응

	리나글립틴 + 인슐린
기관계 분류 (SOC)	비인두염
감염 및 기생충 침입	과민반응
면역계 장애	과민반응*
호흡기, 가슴 및 종격장애	기침
위장관계 장애	해장염 변비

*인슐린 관련 추가 정보는 해당 제제의 허가사항을 참조한다.

기관계 분류 (SOC)	이상반응
면역계 장애	혈관부종 두드러기
피부 및 피하조직 장애	발진

4. 상호작용

- 일반
건강한 자원자에서 리나글립틴 10mg 1일 1회와 메트포르민 850mg 1일 2회 병용투여한 결과 리나글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다. 이 약물에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 리나글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.
- 리나글립틴
약물상호작용의 실험실적 평가
리나글립틴은 약하게 상경적이고 기전에 의한 약 내지 중등도 정도의 CYP 이소자임 CYP3A4 저해제이나 이나 다른 CYP 이소자임을 저해하지는 않으며 CYP 이소자임 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-글리코프로테인 기질로서, P-글리코프로테인에 의한 다극성 운반을 약하게 저해한다. 이러한 결과에 의해, 그리고 동물에서의 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-글리코프로테인 기질과의 상호작용을 야기하지는 않는 것으로 판단된다.

리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%이다. 고지방식이와 함께 투여하였을 때 그 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관 없이 투여할 수 있다.

- 메트포르민
1)이 약물의 활성성분 중 하나인 메트포르민으로 인해 급성 알코올 중독인 경우(특히 공복, 영양실조 또는 간기능 부전 시에) 유산산증의 위험이 증가되었다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 복용을 피해야 한다.
2)신세뇨관 분비를 통해 배설되는 양이온성 약물(예: 시메티딘, 아밀로라이드, 다극성, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라티티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 핀코마이신)은 일반적인 신세뇨관 운송계에 대해 상경함으로써 메트포르민과 상호작용을 일으킬 수 있다. 7명의 보통 건강 자원자에서 실시한 연구에서 시메티딘 400mg을 1일 2회 투여한 결과 메트포르민 전신 노출 (AUC)을 50%, Cmax를 81% 증가시켰다. 따라서, 신세뇨관분비 배설되는 양이온성 약물을 함께 투여할 경우 혈당조절에 대한 면밀한 모니터링, 권장용량내에서 용량 조절, 당뇨병 치료제 대체 등이 고려되어야 한다.
3)방사선 검사에서 요도화 조정제의 정맥내 투여는 신부전을 야기해서 결국메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 초래할 수 있다. 따라서, 이 약물은 검사전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을

변화시키지 않았다. 따라서, 리나글립틴은 유기양이온(OCT) 매개 수송체 저해제가 아니다.

설포닐우레아 : 리나글립틴 5mg의 정상상태 약물동태는 글리벤글라미드(글리부라이드) 1.75mg 1회 투여, 리나글립틴 5mg 다회 경구투여에 의해 변화되지 않았다. 그러나, 글리벤글라미드의 AUC 및 Cmax 모두 14% 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었다. 글리벤글라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되기 때문에, 이러한 자료 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해 준다. 글리벤글라미드처럼 CYP2C9에 의해 주로 소실되는 다른 설포닐우레아와 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

티아졸리디네디온 : CYP2C8 및 CYP3A4 기질인 리나글립틴 1일 10mg과 피오글리타존 1일 45mg의 병용투여 결과, 리나글립틴, 피오글리타존 또는 피오글리타존의 활성대사체의 약동학에 임상적 관련이 있는 영향을 나타내지 않았으며, 이는 생체에서 리나글립틴이 CYP2C8 매개 대사 저해제가 아님을 나타내며, 리나글립틴에 의한 CYP3A4의 생체내 저해는 무시할 정도로 낮다는 결론을 뒷받침한다.

리토나비어 : 유력한 P-글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 1회 용량인 5mg과 리토나비어 경구 다회용량인 200mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 2배 및 3배까지 증가했다. 리나글립틴 단독 또는 리토나비어와의 병용 시 정상상태 혈장농도 시뮬레이션으로 노출의 증가는 축적의 증가와 관련이 없다는 것이 확인되었다. 이러한 리나글립틴 약동학 변화는 임상적 관련이 없는 것으로 판단된다. 따라서 기타 P-글리코프로테인/CYP3A4 저해제와의 임상적 관련이 있는 상호작용은 예상되지 않으며 용량 조절 또한 필요하지 않다.

리팜피신 : P-글리코프로테인과 CYP3A4의 유력한 유도체인 리팜피신이 리나글립틴 5mg의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴과 리팜피신의 반복 병용투여로 정상상태 리나글립틴의 AUC와 Cmax를 각각 39.6% 및 43.8% 저하시키고 트로프 상태에서 DPP-4 저해를 30% 감소시켰다. 따라서 강한 P-gp 유도제와 리나글립틴의 병용은 완전한 약효를 얻을 수 없을 지라도, 임상적으로 유효하다고 판단된다.
다극산 : 건강한 자원자에서 리나글립틴 5mg과 다극산 0.25mg 병용투여는 다극산의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 리나글립틴은 생체 내에서 P-글리코프로테인 매개 운송에 대한 저해제가 아니다.
와파린 : 리나글립틴 1일 5mg 투여는 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학을 변화시키지 않았으며 이는 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 것을 보여준다.
심바스타틴 : 건강한 자원자에서 리나글립틴 1일 10mg 투여는 민감한 CYP3A4 기질인 심바스타틴의 정상상태 약동학에 대해 미미한 영향을 나타냈다. 리나글립틴 10mg과 심바스타틴 40mg을 6일간 투여하였더니 심바스타틴의 혈중 AUC는 34%, 혈중 Cmax는 100% 증가하였다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약한 저해제로 판단되며 함께 투여하는 CYP3A4에 의한 대사약물의 용량 조절이 필요하지 않다.

경구용 피임약 : 리나글립틴 5mg의 병용은 레보노르게스텔 또는 에티닐레스트라디올 정상상태 약동학을 변화시키지 않았다. 리나글립틴은 식사와 상관 없이 투여할 수 있다.
리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%이다. 고지방식이와 함께 투여하였을 때 그 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관 없이 투여할 수 있다.

(3) 메트포르민

- 이 약물의 활성성분 중 하나인 메트포르민으로 인해 급성 알코올 중독인 경우(특히 공복, 영양실조 또는 간기능 부전 시에) 유산산증의 위험이 증가되었다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 복용을 피해야 한다.
2)신세뇨관 분비를 통해 배설되는 양이온성 약물(예: 시메티딘, 아밀로라이드, 다극성, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라티티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 핀코마이신)은 일반적인 신세뇨관 운송계에 대해 상경함으로써 메트포르민과 상호작용을 일으킬 수 있다. 7명의 보통 건강 자원자에서 실시한 연구에서 시메티딘 400mg을 1일 2회 투여한 결과 메트포르민 전신 노출 (AUC)을 50%, Cmax를 81% 증가시켰다. 따라서, 신세뇨관분비 배설되는 양이온성 약물을 함께 투여할 경우 혈당조절에 대한 면밀한 모니터링, 권장용량내에서 용량 조절, 당뇨병 치료제 대체 등이 고려되어야 한다.
3)방사선 검사에서 요도화 조정제의 정맥내 투여는 신부전을 야기해서 결국메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 초래할 수 있다. 따라서, 이 약물은 검사전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을

재평가하여 정상으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.

- 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
-혈당강화 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제,
α -글루코시다제 저해제, 단변동화소스테로이드, 구아테티딘, 살리실산염(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
-혈당강화 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 고갑상선약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 티아지드와 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노티아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
5)푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
6)니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 끼치지 않지만 않는다.

5. 임신, 수유부에 대한 투여

1) 임신

이 약물 또는 각 주성분으로 임신부에서 실시한 잘 통제된 적절한 연구는 없다. 임신한 랫드에서 이 약물로 실시한 비임상 생식독성시험에서는 리나글립틴과 메트포르민 혼합투여에 의한 초기형성은 나타나지 않았다.
임산부에서 리나글립틴을 사용한 자료는 제한적이다. 비임상 연구에서는 생식독성과 관련된 직간접적인 독성효과는 나타나지 않았다.
임산부에서 메트포르민을 사용한 자료는 제한적이다. 메트포르민은 사람에 대한 투여량의 4배 정도인 200mg/kg/일의 용량으로 랫드에 투여한 경우 초기형성을 나타내지 않았다. 보다 고용량인 500mg/kg/일과 1000mg/kg/일(사람에의 투여량의 11배 및 23배 정도에 해당)을 랫드에 투여하였을 때 메트포르민의 초기형성이 관찰되었다.
예방조치로 이 약물용 임신 중에는 사용을 피하는 것이 좋다.
환자가 임신 계획이 있거나 임신 중인 경우, 이 약물을 복용하고 이shal당수치와 관련된 대아기형의 위험을 낮추기 위해 인슐린을 투여하여 가급적 정상수치와 가까운 정도까지 혈당을 유지하여야 한다.
2)수유
수유동물에서 메트포르민과 리나글립틴을 혼합 투여한 연구는 수행되지 않았다. 동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배설되는 것이 관찰되었다. 메트포르민은 사람의 유즙으로 분비되며 리나글립틴이 사람 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 따라서 이 약물은 수유 중에는 사용하지 않도록 한다.
3)생식
이 약물로 사람의 생식능에 대한 영향을 조사하는 연구는 수행되지 않았으나 사람에서의 투여량의 90%를 넘는 240mg/kg/day의 최고 투여용량까지 실시한 비임상연구에서 생식능에 대한 리나글립틴의 독성반응은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

- 메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에게서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링해야 한다.
- 요전 및 기계조작에의 영향
요전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- 교향투여 시의 지지
1)중상
건강한 피험자에서 실시한 임상시험에서, 리나글립틴 600mg (권장용량의 120배에 해당)까지의 1회 투여용량은 잘 내약되었다. 사람에게서 600mg을 초과해서 사용한 경험은 없다.
메트포르민 염산염을 85g까지 사용했을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민 염산염의

과량사용 또는 수반되는 위험은 유산산증을 야기할 수 있다. 유산산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야만 한다.
2)저지
과량 투여 시, 위장관계로부터 흡수되지 않은 약물을 제거하거나 임상적으로 모니터링하고 필요한 임상처치를 실시하는 등 일반적인 보조치료를 수행하는 것이 좋다. 젯산염과 메트포르민을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 할 것.
- 습기를 피하여 보관할 것.

11. 기타

메트포르민
1)메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
2)장기간 발암시험할 때 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암 수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련 된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민 에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
복귀물연면이 시험(S. typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프세포 세제), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소변 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 비이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
암 수 랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

저장방법

기밀용지, 습기를 피하여 실온보관(1~30℃)

사용기한

외부포장에 표기

포장단위

60정

기타사항

사용기한이 경과되었거나, 변질 변태 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 분사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.
이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용, 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식약처 온라인 의약품도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.
이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용(사용)할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용(사용)법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 문헌사항이 있는 경우 의사 · 약사와 상담하시기 바랍니다.

제조의회사

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 미국, Ridgefield, CT 06877, USA

제조자

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, 독일

수입판매인

한국배링거인겔하임(주)

서울특별시 중구 통일로 10 연세재단세브란스빌딩 16층
☎080-222-0110

한국판매인

한 국 릴 리

서울특별시 중구 후암로 98 STX남산타워 4층

금급판매인

(주)유인양행

서울시 동작구 노량진로 74

* 사용기한이 유효년순(00.00 또는 00.0000)으로 표기되어 있는 경우 표기된 월의 마지막 날까지 사용하실 수 있습니다.
예) 09 20: 2020년 9월 30일까지 사용,
09 2020: 2020년 9월 30일까지 사용

개정연월일 : 2014년 3월 26일

전문의학품