

슈가메트®서방정 2.5/850mg

에보글립틴타르타르산염/메트포르민염산염

SUGAMET®XR tablet 2.5/850mg

Evogliptin Tartrate/Metformin Hydrochloride

【원료약품 및 분량】 이 약 1정(약 1338,34mg) 중

• 유효성분:
1)주부 : 메트포르민염산염(KP)..... 850mg
2)주부 : 에보글립틴타르타르산염(복규)..... 3,4345mg

(에보글립틴으로서 2.5mg)
• 첨가제: 만니톨, 메타아크릴산공중합체(TypeB), 스타아르산마그네슘, 오파드라이02M49010클리어, 저지항노히드록시프로필셀룰로오스, 적색산화철, 전호화천분, 카르나우바넛, 카보머934P, 클로이드싱이산하구소, 크로스카르멜로소이드트머, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

【성상】 속박종과 서방종으로 이루어진 연한 분홍색의 타원형 필름코팅 정제

【용도 : 효과】

이 약은 에보글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여됩니다.

－ 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 mg를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정됩니다. 이 약은 일반적으로 저녁 식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절합니다.

이 약 5/1000 mg 서방정인 1일 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 속성상에서 서방성 제제로의 변형시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다.

이전에 다른 경우용 혈당강화제로 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 찌꺼거나 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, 설폰요소제 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

2. 다른 환자에게는 투여하지마시요.

- 중증도(stage3b) 및 중증의 신장에 환자크레아티닌 청소율 (45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73m²) 신혈관성 허혈(속), 급성심근경색과 폐혈종과 같은 상태로부터 아가질 수 있는 신장질환이나 신장애(혈청크레아티닌치가 남자: 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4 mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
- 악화된로가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 방사선 요오드 조영물질 투여 내 투여하는 건에서 : 정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등을 받는 환자(급성심부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받은 환자에게는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 건에서 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 평면된 이후에만 이환하여 합니다.
- 이 약이나, 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자
- 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병계투신증을 포함하는 급성 또는 만성 대사산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제 1형 당뇨병과 당뇨병계투신증은 인슐린으로 치료합니다.)
- 당뇨병성 전조소
- 중증간질환 또는 중증 위산성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평면될 때 치료를 다시 시작해야 합니다.
- 수술 과정의 경우(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 평면될 경우 치료를 다시 시작해야 합니다.
- 영양불균형상태, 기아상태, 쇠약해진 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 간기능장애(소산성 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 폐장색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올을 섭취자, 발수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 임신 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다른 환자에는 신중히 투여하십시오.

메트포르민염산염(유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)

- 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 적절한 근육운동
- 산중독증이 있는 약물을 투여하는 환자

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 이상 반응을 겪고 있습니다. 표, 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 (erecile 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)	3(3.8%)
코인두염 (nasopharyngitis)	5(6.4%)	5(6.3%)
관절통 (arthralgia)	3(3.8%)	0(0.0%)

52주간 에보글립틴 5mg를 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(총합 78주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 기침(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 발생한 이상반응은 없었습니다.
2) 병용요법
24주간의 혈당 및 대조 병용요법 시험에서 환자는 메트포르민의 안정된 용량에 에보글립틴 5mg 또는 시타글립틴 100mg를 1일 1회 병용투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3과 같습니다. 표3, 24주간 혈당 및 인슐린 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 5mg를 1일 1회 병용투여한 환자에서 연장기간(총합 78주) 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 발생한 이상반응은 좌골신경통(isclatica, 2.2%)이 있었습니다.

3) 저혈당

24주간의 단독요법 및 병용요법 시험에서 에보글립틴 5mg를 투여받은 환자의 저혈당은 각각 1명(다발성 1.3%, 병용요법 0.9%)이 보고되었고, 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 취해진 조치 없이 회복되었습니다.

4) 혈관질환

에보글립틴을 투여받은 환자에서 혈관질환에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았습니다.

5) 수포성 유선전포방

다른 DPP-4 억제제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유선전포방이 보고되었습니다.

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 군으로부터 보다 흔하게 보고되었습니다 [설사: 9.6% vs 2.6%, 오심/구토: 6.5% vs 1.5%]. 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험안의 중증도를 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

- 유산산증: 유산산증은 매우 드물기는 하나 심각한데, 메트포르민의 치료용 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에서 약에서는 50% 가 지 사망입니다. 유산산증은 급성(기침, 쇠약해진 기, 폐혈종 상태에서 발견) 발생합니다. 유산산증은 조직의 유익한 균류자해와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 울혈성 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 컵의 간의 차가 가늘어지는 전해설(균형)과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL을 초과하는 것으로 나타납니다.

메트포르민을 투여 받은 환자에서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다 (대인간 환자 1,000명당 약 0.03건; 유산산증의 경우는 연한 환자 1,000명당 약 0.015 건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병행된 경우와 많은 약물의 복합 투여 등의 상태에서, 내인성 신장질환과 신장 관련질환을 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일시적으로 발생한 것입니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이와 따라 증가합니다.

때때로 메트포르민 저산소증, 발수, 배앓증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 7기에는 손상된 젖산성 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 전신작용에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로 이 약을 투여 받는 동안 금· 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다. 유산산증의 위험은 때때로 구별이 어렵고, 간대, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반합니다. 신중히 더 신중한 경우를 제외하자, 저혈압과 저혈당 서맥병증이나 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상의 증오성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 합니다. 혈청 전해질, 게트, 혈당, 혈중 pH(7.35) 이상 정상노와 메트포르민의 혈중 농도는 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한 유산산증의 의심이 큰 경우는 유산산증의 측정결과를 기대할 수 있는 적절한 체지를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 조치가 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 후의 위장관 증상이 나타날 수 있. 후에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 신장간 질병 때문일 수 있습니다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 급속히 점막 혈청의 젖산 농도가 정상상한지 이상이 지만 5 mmol/L이하면 경우 유산산증은 일반적입니다 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 간제를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤노증과 케톤혈증)의 증가가 없는 대사성 산증이나 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 합니다. 유산산증은 인위치료를 요하는 내과적 응급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우 약물을 즉시 투여 중지하고 추가 일반적이 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투석기 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 신장을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적/혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 저지는 때때로 즉각적인 응급 중환자 회복을 가져옵니다.

- 간장애 환자: 간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있습니다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않습니다. 신기능은 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설 되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 따라서, 나이에 따른 정상상한지 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 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율(45ml/min/1.73m²)인 경우 이 약 투여를 중지합니다. 발수증(신장기능거나, 지속성, 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 받는 약물을투여를 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.
- 비타민B12: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 부형체로부터 B12를 방해하기 때문에 가능하고, 비혈액과의 관련성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지 나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절한 평가되고 관리되어야 함

SMTH-9F006

니다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 수있어 있습니다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다.

- 알코올 섭취: 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시키고 알러지 성을 일으킵니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 금식 또는 만성적인 알코올의 과량 섭취는 피해야 합니다.
- 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.
- 조절된 제2형 당뇨병 환자의 변화: 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 징후 (특히 모호하며 잘 정의되지 않는 징후) 이 발견되면 즉시 케톤산증이나 무산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 게트, 혈당에 대해 검사하고, 필요하면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 항타라고 증증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.
- 저혈당 유발 약물의 사용
에보글립틴
인슐린 및 설폰요소제에 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 수 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 혈당강화제(설폰요소제, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생 합니다. 특히 고령자, 쇠약하거나, 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β-이드레 널리 치단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다.

- 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여: 신 기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화가 일어지기나 신세균 배출에서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.
- 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 실험관적 허혈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지어질 수 있는 다른 저산소 유산산증과 연관되어 있으며 신진 질소혈증으로 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어나면 이 약을 투여를 즉시 중지해야 합니다.
- 중증 및 성인을 동반하는 감염: 다른 DPP-4 억제제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 성인을 동반하는 감염등이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 중증의 발생(사기)는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 억제제를 다시 복용하여 중증의 재발이 나타났습니다. 중증감염등의 원인으로 DPP-4 억제제를 고령하여 적절한 경우 투여를 중지합니다.
- 수포성 유선전포방: 다른 DPP-4 억제제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유선전포방이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 억제제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지독증이 발생하여 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유선전포방이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 전신 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.
- 이 약은 부수거나 씹어서 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 결점이 다변을 통해 나 수 있으므로 환자들께 이것에 정상인들께 이것에 알리야 합니다.

6. 상호작용

이 약의 의학적특 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 에보글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.

- 에보글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사됩니다. *in vitro* 시험에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으나, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 이 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다. 에보글립틴은 *in vitro* 시험에서 P-당백(ABCB-1)과 기질임과 BOPR의 약한 기질임이 밝혀졌으나, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않았습니다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B, 및 OCTPB3의 기질이 아니었고 및 이들을 저해하지도 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 임상용량에서 이들 수송체들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다.
- 메트포르민 : 에보글립틴 5mg과 OCT-1 및 OCT-2 기질인 메트포르민을 2,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여했을 때, 에보글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화는 나타내지 않았습니다.
3) 클리메피리드 : CYP3A4의 강력한 억제제인 클리메피리드를 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg를 단회투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max}는 2배 증가하고, AUC는 2배 증가하였습니다.
4) 클리메피리드 : CYP3A4의 강력한 유도제인 클리메피리드를 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg를 단회투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max}는 유의한 변화가 없었고, AUC는 63% 감소하였습니다.
5) 오메글리타존 : 에보글립틴 5mg과 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존 30mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 피오글리타존의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화는 나타내지 않았습니다.
6) 클리메피리드 : 에보글립틴 5mg과 CYP2C9의 기질인 클리메피리드 4mg를 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 클리메피리드의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화는 나타내지 않았습니다.

메트포르민

- 다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 투여합니다.
－혈당강화 작용을 증강시키는 약제
인슐린(저지, 설폰요소제)나 대개 및 설폰요소제 약제, α-글루코시다제 억제제, 단백동화스테로이드, 구아니티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 억제제, 안지오텐신 전환효소 억제제
－혈당강화 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경성, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아치과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 패니콜아제(아미노, 메틸아민, 칼슘제제) 함유제
2) 알코올: 특히 대용과 같은 환경에서 급성 알코올 증독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.
－금류 또는 영양실조
－간장애
음주 및 알코올이 포함된에 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.
3) 요오드 표지 조영제: 신부전을 요오드기 표지된 조영제를 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 중단하여야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능이 정상상을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다.
4) 클리메피리드: 제2형 당뇨병인 환자에 대한 다중투여 연구에서 메트포르민과 클리메피리드의 병용 투여는 메트포르민의 약을 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 클리메피리드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸습니다. 이 연구에서 단회투여와 클리메피리드의 혈중 농도와 약을 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.
- 프로세미드: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-프로세미드의 약물상호작용 시험을 통해, 병용투여에 의해 각 물질의 약동학적 수치들이 영향 받는다는 것을 증명하였습니다. 프로세미드는 메트포르민의 신장 청소율을 유의적인 변동을 주지 않으며 메트포르민의 혈중 C_{max}와 혈중 AUC를 각각 72%, 15% 증가시켰습니다. 메트포르민과 함께 투여했을때, 단일 투여에 비해 프로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 더 감소되었으며, 프로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종 반감기가 32% 감소되었습니다. 만성적으로 메트포르민과 프로세미드를 병용투여시의 상호작용에 대한 유용한 정보는 없습니다.
- 니페디핀: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-니페디핀의 약물상호작용 시험을 통해 니페디핀과 병용투여시 메트포르민의 혈장 C_{max}와 AUC가 각각 20%와 9% 증가하였고, 오중 병용이 증가하였습니다. T_{max}와 반감기에 미치는 영향은 없었습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 증가시켰습니다. 메트포르민은 니페디핀에 선택적인 효과를 나타냅니다.
- 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세균과 분비된 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물: 메트포르민은 유기양이온수송체Organic Cation transporter, OCT1/OCT1, OCT2의 기질입니다.
－OCT1 억제제페라미핀 등)와 병용 시 메트포르민의 약동학 수 있습니다.
－OCT1 유도제리미펜틴 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있습니다.

- 월2주 시험지시메티딘, 들루테그라비르, 라놀라진, 트라메토프렘, 비타데탐, 시아부나를 병용와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 감소할 수 있습니다.
－OCT2, OCT1 동시 억제제크리조티딘, 올라파탐)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있습니다.
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상할 수 있으므로, 이 점에 대하여 환자 신장애 환자의 경우 주의가 필요합니다.
OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메

트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.
또한, 선택적 COX-2(cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACEinhibitors), 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 다른 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동역학적 성질은 서로 영향을 받지 않았습니다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도로 비특이적입니다. 설폰아미드, 클로렐라비를 및 프로베나시드와 같은 단백질합들이 높은 약물과는 상호 작용이 적을 것으로 믿어집니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.

에보글립틴

에보글립틴은 임신한 컷드에서 투여 후 2시간에 최대 61.7%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 14.1%가 태반을 통과하여 태자의 혈액에서 검출되었습니다.

메트포르민염산염

메트포르민은 최대 800mg/kg/day의 용량으로 컷드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었습니다. 이는 각각 컷드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타냅니다. 태자에서 물질 농도 측상으로 메트포르민에 대한 부부적 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, 고령자에서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링해야 합니다.

에보글립틴

에보글립틴의 임상 제2상과 제3상 시험에 참여한 환자(총 527명) 중 65세 이상인 고령자는 119명 (22.6%)이었습니다. 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 경향이 있습니다.

과량투여 시에는 일반적으로 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 신장도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.

메트포르민

메트포르민염산염을 85 g까지 투여하어도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심될 시환자에 속적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

12. 기타

에보글립틴

1) 발한성

한소 컷드를 대상으로 에보글립틴 5,