

슈가메트®

서방정 2.5/500mg

에보글립틴타르타르산염/메트포르민염산염

SUGAMET®XR tablet 2.5/500mg

Evogliptin Tartrate/Metformin Hydrochloride

[원료약품 및 분량] 이 약 1정(약 1037mg) 중

· 유효성분:

1중부 : 메트포르민염산염(KP) 500mg
2중부 : 에보글립틴타르타르산염(분규) 3,4345mg
(에보글립틴으로서 2.5mg)

· 첨가제: 만니톨, 메타이크릴산공중합체(TypeB), 스테아르산마그네슘, 오파드라임02M49010글러이, 저지환도하이드록시프로필셀룰로오스, 적색산화철, 전노화전분, 카보머934P, 콜로이드전산화규소, 크로스카르멜로오스 나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

[성질]

승상증과 서방증으로 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 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 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정합니다. 이 약은 일반적으로 저녁식사후 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단거작은 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 승상증에서 식사양성 제제로의 전환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다.

이전에 다른 증후군 혈당강화제로 치료받은 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았습니다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당증상에 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) 안슐린, 설폰아미드 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

2. 다른 환자에게는 투여하지마십시오.

1) 중증도(stage3b) 및 중증의 신장에 환자크레아티닌 청소율 (45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73m²) 신장관계 허혈성) 급성신경근색과 폐혈종과 같은 상태로부터 이가될 수 있는 신장질환이나 신장애(혈청크레아티닌치가 넘치는 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4 mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자

2) 약물치료가 필요한 올혈성 신부전 환자
3) 방사선 요오드 조영제를 투여해 투여하는 검사에 : 전염적으로염색, 전염기관조염, 만성 혈관조염, 조영제사용 후발생한 컴퓨터단층촬영술 등을 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 평행된 이후에만 치료를 재개해야; 하고, 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자

5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병계통산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성신증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제 1형 당뇨병과 당뇨병계통산증은 인슐린으로 치료됩니다.)

6) 당뇨병성 저혈소

7) 중증간염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평행될 때 치료를 다시 시작하여야 합니다.
8) 수술 과정의 장애(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야; 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 평행된 이후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자

10) 간 기능장애(알코올 및 기타는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 징후가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야; 합니다.). 폐경전, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자

11) 임부 투여하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다른 환자에는 신중히 투여하십시오.

메트포르민염산염(유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)

1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2) 격렬한 운동으로
3) 산중증에 있는 약물을 투여하는 환자

에보글립틴

1) 급성 혈전증 : 에보글립틴을 복용한 환자에서 급성 혈전증에 대한 보고는 없었지만, DPP-4 억제제 혈전증에 대한 임상적 보고되었습니다. 따라서 저속제이고 중증의 DPP-4 같은 급성 혈전증의 발생에 한층을 환자에게 알려주어야 합니다. 만약 투여 시작 후 혈전증이 의심될 경우 에보글립틴의 투여를 중단해야 하며, 이 약을 다시 투여해서는 안 됩니다. 혈전증이 있는 환자에게는 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 표과 같습니다.

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)		0(0.0%)	3(3.8%)
코인두염 (nasopharyngitis)		5(6.4%)	5(6.3%)
관절통 (arthralgia)		3(3.8%)	0(0.0%)

에보글립틴

인슐린 및 설폰아닐우레이 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 일반적으로 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 영양 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취를 초과할 경우나 다른 혈당강화제(설폰아닐우레이, 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-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다.

신기능장애(메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물의 병용투여: 신 기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유효한 혈액 투석학적 변화를 야기시키거나 신세균 배출시 배설되는 같은 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.

9) 신기능장애(메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물의 병용투여: 신 기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유효한 혈액 투석학적 변화를 야기시키거나 신세균 배출시 배설되는 같은 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.

10) 저산소성 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허혈성) 급성 올혈성신부전, 급성 심근경색과 저산소성으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료는 환자에게 이러한 일이 일어나면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.

이상반응명	에보글립틴 5mg N=111	시타글립틴 100mg N=108
소화불량 (dyspepsia)	5(4.5%)	3(2.8%)
설사(diarhoea)	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 연장기(최후 반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자사 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(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) 혈전증

에보글립틴을 투여받은 환자에서 혈색전증에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았습니다.

5) 수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시간 후 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다.

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 6% 초과해서 보고되었고 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 신장약의 중증으로 유발되었습니다.

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 심각한데, 메트포르민의 치료용 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 60% 가 치명적입니다. 유산산증은 급성신부전, 심폐질환 및 폐혈종 상태에서 빈번하게 발생합니다. 유산산증은 조직의 유효한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함한 해는 병리생리학적 상태와 결부되어 발생할 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이 가 늘어난다. 전혈액 불균형과 젖산/비탄산염의 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(대단한 환자 1,000명당 약 0.032). 위험적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015 건, 보고된 경우는 주로 남성 노 · 외과적인 부재가 병발된 경우와 많은 약물의 복합 투여 등 의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 임상적으로 발생된 것입니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다.

덜흔해 메트포르민 저산소성, 탈수, 폐혈종과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 간기능이 손상된 경우 젖산 발생빈도가 유산산증으로 저혈당 수 있을 것으로, 일반적으로 간헐적인 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로 이 약을 투여 받을 동안 금 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다. 유산산증의 시작은 때때로 구별이 어려운 편마, 근육통, 혼중고관, 무력증과 호흡 불충과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 신증이나 심혈전적 경우 제외시켜, 저혈당이나 저혈당 사각부전증이 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 조치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 증상양을 증가시킨 경우에는 유산산증이 발생할지 여부를 조야합니다. 치료 조야에 환자 가 메트포르민의 투여 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 환자가 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 젖산 수 정면 환자의 젖산 농도가 정상상위치 이상이지만 5 mmol/L 이하인 경우 유산산증이 일반화되는 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 증가가 없는 대사성 산증이나 나타나는 당뇨병자에서 의심해야 합니다.

유산산증은 인위적으로 요하는 내과적 응급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투여시 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율) 신증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 완화와 회복을 가져옵니다. 2) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 메트포르민 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있습니다. 따라서 이 약은 간장애 환자에서 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 매년, 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. 탈수증생식각하거나 저속제인 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 증상 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 합니다.

4) 신기능 모니터링: 29주 동안 저속된 임상 시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 일정에 정상 혈청 비타민 Bx수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 Bx-내부인자 복합체로부터 Bx를 SMT-9F010

수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중단이나 비타민 Bx를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 빈혈상징는 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 Bx나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람)들은 정상 이하로 비타민 Bx값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 Bx측정을 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 과량 섭취는 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) 조성되던 제2형 당뇨병자의 변화: 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발생되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하면, 혈중 pH, 젖산, 포부탄산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 혈당타당도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한하고 올바른 조치를 취합니다.

8) 저혈당 유발 약물의 사용

인슐린 및 설폰아닐우레이 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 일반적으로 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 영양 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취를 초과할 경우나 다른 혈당강화제(설폰아닐우레이, 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-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다.

신기능장애(메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물의 병용투여: 신 기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유효한 혈액 투석학적 변화를 야기시키거나 신세균 배출시 배설되는 같은 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.

10) 저산소성 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허혈성) 급성 올혈성신부전, 급성 심근경색과 저산소성으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료는 환자에게 이러한 일이 일어나면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.

11) 중증 및 신장에 통반하는 관상동 : 다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시간후 조사에서 중증 및 신장에 통반하는 관상동이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 중증의 발생기는 1일 후부터 소변 출까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 중증의 재발이 나타났습니다. 중증관상동의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절히 경우 투여를 중지합니다.

12) 수포성 유사천포창 : 다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시간 후 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 금식 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지두들이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.

13) 이 약은 부수거나 씹어서는 말고 전체를 삼켜야; 하며, 정제의 결집이 마변을 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 않았었습니다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다. 에보글립틴은 *in vitro* 시험에서 P-당단백질(P-gp)의 기질임과 BCRP의 약한 기질임이 밝혀졌으며, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않습니다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니었고 이들을 저해하지 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 임상상황에서 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 변화를 나타내지 않았습니다.

클리어클리어 : CYP3A4의 강력한 억제제인 클리어클리어를 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 반복투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max}는 2배 증가했고, AUC는 2.0배 증가하였습니다.

4) 리람피스 : CYP3A4의 강력한 유도제인 리람피스를 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 반복투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max}는 유의한 변화가 없었으며, AUC는 63% 감소하였습니다.

5) 오글리타주 : 에보글립틴 5mg과 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타주 30mg을 병용하여 반복 투여 했을 때, 에보글립틴 또는 피오글리타주의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.

6) 글리메피리드 : 에보글립틴 5mg과 CYP2C8의 기질인 글리메피리드 4mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 글리메피리드의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.

메트포르민

1) 다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증가 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우 이를 알고, 이 약과 환자의 상태를 충분히 관찰해서 투여합니다.

－혈당강화 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 코르티코이드, 살리실산염(아스피린 등), β-자이아제(프로보락 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제

－혈당강화 작용을 감소시키는 약제
에피네프린, 고당질경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 항구소 피임약, 이뇨제와 기타 이뇨제, 피라니아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페니치아민제 약제, 페니티린, 칼슘제제, 항경제

2) 알코올, 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.

－ 급성 또는 만성산증

－ 간장애

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 병용을 피해야 합니다.

5) 오도 표지 조영제: 신부전으로 오도표지 조영제를 성맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험을 환자들 노출시킬 가능성이 있습니다. 오도표지 조영제를 이용한 검사를 시행하기 전 또는 시행할 때 메트포르민의 투여를 중지해야; 하며 최소 48시간을 기다리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다.

4) 글리클리타주 : 제2형 당뇨병 환자에서 대한 단투여 연구에서 메트포르민과 글리클리타주의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리클리타주의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었습니다. 반감기가 짧습니다. 이 연구에서 단독투여와 글리클리타이드의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.

5) 푸로세미드: 건강한 자환자에게 단독투여한 메트포르민-푸로세미드의 약물상호작용 시험을 통해, 병용투여에 의해 각 약물의 약물동력학적 수치들이 영향 받다는 것을 증명하였습니다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 C_{max}와 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰습니다. 메트포르민과 함께 투여했을때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 대 감소하였습니다. 푸로세미드는 신장 청소율에 변화없이 최종 반감기 71 32% 감소되었습니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.

6) 니페디딘: 건강한 자환자에게 단독투여한 메트포르민-니페디딘의 약물상호작용 시험을 통해 니페디딘과 병용투여시 메트포르민의 혈중 C_{max}와 AUC가 각각 20%와 9% 증가하였고, 오 중 배설량이 증가하였습니다. 혈중 반감기에 미치는 영향은 없었습니다. 니페디딘은 메트포르민의 흡수를 증가시켰습니다. 메트포르민은 니페디딘에 최소한의 효과를 나타냅니다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유효한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세균 배설 부러지 배설되는 같은 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체Organic Cation transporter, OCT1/OCT2, OCT2의 기질입니다.－OCT1 억제제(비라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있습니다.－OCT1 유도제(리람피스 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있습니다.

－OCT2 억제제(시메티딘, 톨루트라그리브로, 라라신트, 트리에토프릴, 빈데타민, 이사부트라졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 감소할 수 있습니다.－OCT2/OCT1 동시 억제제(크로티나딘, 올라파파)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 정에 대하여 특히 신중에 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약물을 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.

또한, 선택적 COX-III(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이노제트릭 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 자환자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성상은 서로 영향을 받지 않았습니다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 줄을 정도이므로 살리실레이트, 설폰아미드, 클로람페니콜 및 프로베나시드와 같은 단백결합률이 높은 약물과는 상호 작용이 적을 것으로 보인다.

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