엔블로멧® 서방정 0.3/1000 밀리그램

0010
2301970

전문의약품

엔블로멧® 서방정 0.3/1000 밀리그램

0010
2301970

전문의약품

전문의약품

엔블로멧® 서방정 0.3/1000 밀리그램

(이나보글리플로진, 메트포르민염산염)

경구용 혈당강하제

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 그 분량】 – 1정 중 –

■ 유효성분 : 이나보글리플로진(별규) .... 0.3 mg
메트포르민염산염(BP) .... 1000 mg

■ 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전호화전분, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 피그먼트블렌드 PB-130012주황색, 히프로멜로오스, D-만니톨

【성 상】 흰색과 연한 분홍색의 타원형 서방성 이층정제

【효능·효과】

이 약은 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여합니다.

【용법·용량】

이 약은 이나보글리플로진 0.3 mg과 서방성 메트포르민염산염 1000 mg을 투여하는 환자에게 식사와 함께 1일 1회 1정을 투여합니다.

다른 혈당강하제를 복용하다가 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았습니다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의깊은 모니터링 하에서 이루어져야 합니다.

서방성 특성을 유지하기 위해 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 합니다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있습니다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없습니다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 합니다[사용상의 주의사항, 5. 일반적주의 22)항 참조].

특수 집단

신장애환자

이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장됩니다.

경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다.

추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/$1.73 m^2$ 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/$1.73 m^2$ 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약의 구성성분인 메트포르민염산염으로 인해 심한 유산산증 또는 저혈당이 나타날 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망 사례가 보고된 바 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이나보글리플로진 및/또는 메트포르민염산염 또는 비구아나이드계 약물, 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 중등도(stage3b) 이상의 신장애 환자(크레아티닌 청소율(45 mL/min 또는 사구체 여과율(45 mL/min/$1.73 m^2$), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
3) 제1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨병 케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.)
4) 당뇨병성 전혼수
5) 급성 및 불안정형 심부전 환자[5. 일반적 주의 13) 심기능 항 참조]
6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥 내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 메트포르민을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체 여과율)60 mL/min/$1.73 m^2$인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 메트포르민의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다. 중등도 신기능 장애 환자의 경우(사구체 여과율 45~60 mL/min/$1.73 m^2$), 메트포르민은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.)[5. 일반적 주의 5) 요오드 표지 조영제 및 6. 상호작용 ㅇ 메트포르민염산염 3) 요오드 표지 조영제 항 참조]
7) 중증 감염증 또는 중증의 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 시 또는 수술 전에 일시적으로 중지하여야 하고, 수술 후 48시간까지 중지한 후에, 신기능을 재평가하고 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다[5. 일반적 주의 6) 수술 항 참조].
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 간 기능장애, 폐경색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태인 환자, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자[5. 일반적 주의 4) 간장애 환자 항 참조]
11) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁 내 성장지연 위험이 있는 임신부[7. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조]

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있습니다. 다른 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였습니다. 신기능 장애(eGFR 60 mL/min/$1.73 m^2$ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있습니다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 합니다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장됩니다.
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적입니다. 이나보글리플로진으로 치료 시 혈청 크레아티닌이 증가되거나 eGFR이 감소될 수 있습니다. 신기능 검사를 정기적으로 실시해야 하며, 신장애가 있는 환자들은 치료를 실시하는 동안 면밀하게 모니터링해야 합니다. 다음의 신기능 모니터링이 권장됩니다 :
– 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로
– 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전
– eGFR 60 mL/min/$1.73 m^2$ 미만으로 신기능이 감소되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
2) 심부전
이 약은 NYHA class I–II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 합니다. NYHA class III–IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
3) 유산산증과 저혈당의 가능성이 있으므로, 불규칙한 식사 섭취, 식사 섭취량의 부족, 격렬한 근육운동을 한 환자, 과도한 알코올 섭취자 및 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자에는 신중히 사용하여야 합니다.
4) 케톤산증
다른 SGLT2 저해제를 복용한 환자의 임상시험과 시판 후 조사에서 신속한 입원을 필요로 하고 생명을 위협하는 중대한 케톤산증 보고가 확인되었습니다. 혈당수치가 250 mg/dL(14 mmol/L) 보다 낮더라도 이 약으로 인해 케톤산증이 발생할 수 있으므로 이 약을 투약한 환자에서 심각한 대사성 산증의 증상 및 징후가 있으면 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 합니다. 만약 케톤산증으로 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 환자의 상태를 평가하고 적절한 조치를 신속하게 취해야 합니다. 케톤산증의 치료는 인슐린과 체액 및 탄수화물의 보충이 필요할 수 있습니다.
케톤산증의 증상 및 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 상복부 통증, 권태 및 호흡 곤란을 포함합니다. 일부의 보고에서 케톤산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력 등) 및 알코올 남용 등이 확인되었습니다.
이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 열량 섭취 제한, 알코올 남용 등을 포함한 케톤산증을 유발할 수 있는 환자의 병력 및 요인이 있는지 고려하여야 합니다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링 하고, 케톤산증을 유발하기 쉬운 임상적 상황(급성 질환 및 수술로 인한 장기간의 금식 등)이 발생한 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하여야 합니다.
5) 요로 감염 및 생식기 감염
이 약의 주성분 중 이나보글리플로진은 요로 감염 및 생식기 감염의 위험을 높이거나 악화시킬 수 있으므로 적절히 모니터링하고 치료해야 합니다. 다른 SGLT2 저해제 임상시험에서 요로감염이 위약군에 비해 빈번하게 보고되었으며, 생식기 진균 감염의 병력이 있는 환자와 포경수술을 받지 않은 남성에서 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉬운 것으로 나타났습니다[4. 이상반응 3) 특정 이상반응에 대한 설명 항 및 5. 일반적 주의 8) 요로성 패혈증과 신우신염, 9) 생식기 감염 항 참조].
6) 탈수를 일으킬 가능성이 있는 환자(혈당 조절이 매우 불충분한 환자, 고령자, 이뇨제를 병용 중인 환자 등)
이 약의 주성분 중 이나보글리플로진의 이뇨 작용으로 인해 탈수가 발생할 수 있습니다.

4. 이상반응

ㅇ 이나보글리플로진과 메트포르민염산염

이나보글리플로진과 메트포르민염산염 병용투여의 안전성은 제2형 당뇨병 환자 470명이 참여한 활성약 대조 임상 3상시험 2건에서 평가되었습니다. 메트포르민 단독요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법에 대해 이나보글리플로진 0.3 mg을 추가 병용투여하는 임상시험으로, 이들 임상시험에서 24주 시점까지의 안전성 분석 결과는 이나보글리플로진의 안전성 프로파일과 유사하였습니다. 메트포르민 단독요법에 대한 이나보글리플로진 추가 병용 임상시험은 연장연구를 통해 52주까지 안전성을 평가하였으며, 장기 투여 시의 안전성의 유의한 변화는 없었습니다.

ㅇ 이나보글리플로진

1) 안전성 프로파일의 요약
이나보글리플로진의 안전성을 평가하기 위해 약동학 및 약력학 평가를 위한 1상 임상시험 12건이 실시되었고, 용량 결정을 위한 2상 임상시험 1건이 12주간 실시되었습니다. 3상 임상시험에서는 단독요법 임상시험 1건과 병용요법 임상시험 2건(메트포르민, 메트포르민과 제미글립틴)이 24주간 실시되었고 이 중 메트포르민 병용요법 임상시험에서 52주간 장기투여 안전성 및 유효성이 평가되었습니다.
4건의 임상시험(2상 1건, 3상 3건)에서 제2형 당뇨병 환자 836명을 대상으로 이나보글리플로진의 안전성이 평가되었습니다. 12주 혹은 24주간 참여한 환자 중 위약을 복용한 환자는 134명이고 활성대조약을 복용한 환자는 235명이었으며 이나보글리플로진을 투여 받은 환자는 467명이었습니다.
2) 이상반응 목록
위약 대조 시험으로 진행된 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건(단독요법 1건)에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 이나보글리플로진의 안전성 및 내약성의 평가가 수행되었습니다. 위약 혹은 이나보글리플로진을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계 대분류(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 1에 나타내었습니다.

표 1. 위약 대조 시험에서 보고된 이상반응[a,b]

	이나보글리플로진 N=232 (%)	위약 N=134 (%)
각종 위장관 장애		
소화불량	2 (0.86)*	1 (0.75)
변비	1 (0.43)*	0
위염	1 (0.43)	0
상복부 통증	1 (0.43)	1 (0.75)
복통	2 (0.86)	0
위 용종	0	1 (0.75)
설사	1 (0.43)	0
입 건조	1 (0.43)*	0
소장 결장염	1 (0.43)	0
혈변배설	1 (0.43)	0
이하선 비대	0	1 (0.75)
감염 및 기생충 감염		
질 감염	3 (1.29)*	0
비인두염	1 (0.43)	2 (1.49)
치주염	1 (0.43)	1 (0.75)
방광염	1 (0.43)*	0
대상포진	0	2 (1.49)
잠복 결핵	1 (0.43)	0
상기도 감염	1 (0.43)	1 (0.75)
항문 농양	1 (0.43)	0
모낭염	1 (0.43)	0
안구 대상 포진	0	1 (0.75)
신우신염	1 (0.43)	0
무좀	1 (0.43)	0
요로 감염	0	1 (0.75)
근골격 및 결합 조직장애		
관절통	2 (0.86)	0
등허리 통증	1 (0.43)	1 (0.75)
척추 내 추간판 변성	1 (0.43)	1 (0.75)
척추 골관절염	1 (0.43)	0
경추 협착	1 (0.43)	0
서혜부 통증	1 (0.43)	0
근골격성 흉부 통증	1 (0.43)	0
척추관 협착	1 (0.43)	0
방아쇠 수지	0	1 (0.75)
손상, 중독 및 시술합병증		
타박상	2 (0.86)	0
인대 파열	2 (0.86)	0
인대 염좌	2 (0.86)	0
손목 골절	1 (0.43)	0
절지동물에 쏘임	1 (0.43)	0
상과염	1 (0.43)	0
근육 염좌	1 (0.43)	0
흉골 골절	0	1 (0.75)
각종 신경계 장애		
두통	1 (0.43)	0
어지러움	1 (0.43)	0
감각 저하	0	1 (0.75)
지각 이상	2 (0.86)	0
피부 및 피하 조직장애		
마찰성 두드러기	1 (0.43)	0
건선	0	1 (0.75)
피부 궤양	0	1 (0.75)
대사 및 영양 장애		
이상 지질 혈증	2 (0.86)	1 (0.75)
고지혈증	1 (0.43)	0
생식계 및 유방 장애		
양성 전립선 과형성	2 (0.86)	1 (0.75)
생식기 소양증	2 (0.86)*	0
자궁 경부 용종	1 (0.43)	0
생식기 홍반	1 (0.43)*	0
신장 및 요로 장애		
배뇨 곤란	1 (0.43)*	0
야간뇨	1 (0.43)*	1 (0.75)
빈뇨	0	1 (0.75)
다뇨	1 (0.43)*	0
간담도 장애		
고빌리루빈 혈증	0	1 (0.75)
각종 심장 장애		
심장 비대	1 (0.43)	0
전신 장애 및 투여부위 병태		
통증	0	1 (0.75)
상태 악화	1 (0.43)	0
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		
자궁평활근종	0	1 (0.75)
호흡기, 흉곽 및 종격장애		
기침	1 (0.43)	0
호흡 장애	1 (0.43)	0
콧물	0	1 (0.75)
임상 검사		
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1 (0.43)*	1 (0.75)
혈액 중성 지방 증가	0	2 (1.49)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (0.43)*	0
혈액 크레아티닌 인산 활성 효소 증가	0	1 (0.75)
감마-글루타밀 전이 효소 증가	0	1 (0.75)
각종 눈 장애		
백내장	0	1 (0.75)
눈 건조	0	1 (0.75)
혈액 및 림프계 장애		
적혈구 증가증	2 (0.86)	0
빈혈	1 (0.43)	0
골수 억제	1 (0.43)*	0
각종 혈관 장애		
고혈압	1 (0.43)	0
기립성 저혈압	1 (0.43)	0
각종 정신 장애		
불면	1 (0.43)	1 (0.75)
불안	1 (0.43)	0
각종 내분비 장애		
아급성 갑상선염	1 (0.43)	0

a: 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 *로 표시하였습니다.
b: 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건(단독요법 1건) 총 2건의 위약 대조 시험에 대한 통합 분석 결과이며, 이나보글리플로진 혹은 모든 용량군 복용 후 발생한 이상반응에 대해 제시하였습니다. 2상 임상시험은 12주간 실시되었고, 3상 임상시험(단독요법)은 24주간 실시되었습니다.

활성 대조 시험으로 진행된 3상 임상시험 2건(메트포르민 병용요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법)에서 활성 대조약 혹은 이나보글리플로진을 투여한 환자에게서 1 % 이상 보고된 이상반응을 기관계 대분류(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 2에 나타내었습니다.

표 2. 활성 대조 병용 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응[a]

	메트포르민 병용[b]		메트포르민 병용 연장 시험[c]		메트포르민/제미글립틴 병용[b]	
	이나보글리플로진 N=101 (%)	다파글리플로진 N=99 (%)	유지군[d] N=82 (%)	전환군[e] N=77 (%)	이나보글리플로진 N=134 (%)	다파글리플로진 N=136 (%)
각종 위장관 장애						
소화불량	1 (0.99)	2 (2.02)*	0	0	0	1 (0.74)
변비	0	1 (1.01)	0	0	2 (1.49)	1 (0.74)
위염	0	2 (2.02)	1 (1.22)	0	1 (0.75)	0
상복부 통증	0	2 (2.02)	0	0	0	0
만성위염	1 (0.99)	0	1 (1.22)	0	0	1 (0.74)
위 식도 역류 질환	0	2 (2.02)	0	1 (1.30)	0	0
치통	0	0	0	0	2 (1.49)	0
기계적 장폐색증	1 (0.99)	0	1 (1.22)	0	0	0
장 게실	0	0	1 (1.22)	0	0	0
구토	0	1 (1.01)	0	0	0	0
감염 및 기생충 감염						
질 감염	0	0	1 (1.22)*	0	2 (1.49)*	2 (1.47)*
비인두염	0	0	1 (1.22)	0	0	1 (0.74)
방광염	1 (0.99)*	1 (1.01)*	0	0	0	0
잠복 결핵	0	0	0	1 (1.30)	0	0
코로나바이러스 감염	0	0	1 (1.22)	0	0	0
편도염	0	1 (1.01)	0	0	0	0
바이러스 피부 감염	0	0	0	1 (1.30)	0	0
근골격 및 결합 조직장애						
관절통	1 (0.99)	1 (1.01)	0	1 (1.30)	0	1 (0.74)
근육통	1 (0.99)	1 (1.01)	0	1 (1.30)	0	1 (0.74)
사지 통증	0	0	0	0	1 (0.75)	2 (1.47)
근골격 불편감	0	0	0	0	0	2 (1.47)
활액 낭종	1 (0.99)	0	1 (1.22)	0	0	0
척추 내 추간판 장애	0	0	0	1 (1.30)	0	0
척추 측만증	0	0	0	1 (1.30)	0	0
손상, 중독 및 시술합병증						
피부 열상	0	0	0	1 (1.30)	1 (0.75)	0
발 골절	0	0	1 (1.22)	0	0	0
관절 탈구	0	0	0	1 (1.30)	0	0
경골 골절	0	0	0	1 (1.30)	0	0
각종 신경계 장애						
두통	2 (1.98)	2 (2.02)	0	1 (1.30)	0	0
어지러움	0	1 (1.01)	0	0	0	3 (2.21)
감각 저하	0	0	1 (1.22)	0	0	0
얼굴 마비	0	0	0	1 (1.30)	0	0
피부 및 피하 조직장애						
소양증	0	2 (2.02)*	0	0	2 (1.49)*	1 (0.74)*
피부염	0	1 (1.01)	0	0	0	0
접촉 피부염	0	1 (1.01)	0	0	0	0
발진	0	1 (1.01)	0	0	0	0
피부 궤양	0	0	0	0	0	0
대사 및 영양 장애						
이상 지질 혈증	2 (1.98)	0	0	0	0	0
저혈당증	0	1 (1.01)	1 (1.22)	2 (2.60)	1 (0.75)	0
고지혈증	0	0	1 (1.22)	0	0	0
생식계 및 유방 장애						
양성 전립선 과형성	0	1 (1.01)	0	0	0	0
외음질 소양증	0	1 (1.01)*	0	0	0	0
신장 및 요로 장애						
빈뇨	0	1 (1.01)*	0	0	0	0
신결석증	0	1 (1.01)	0	0	0	0
신 낭종	0	1 (1.01)	0	0	0	0
간담도 장애						
담석증	0	0	1 (1.22)	0	1 (0.75)	0
간 지방증	0	2 (2.02)	0	0	0	0
독성 간염	0	0	0	0	2 (1.49)	0
각종 심장 장애						
불안정 협심증	0	0	1 (1.22)	0	0	0
전신 장애 및 투여부위 병태						
흉통	0	0	0	1 (1.30)	0	1 (0.74)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)						
대장 선종	0	0	1 (1.22)	0	0	0
위장관 점막 하 종양	0	0	1 (1.22)	0	0	0
신경종	0	0	1 (1.22)	0	0	0
전립선암	0	1 (1.01)	0	0	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격장애						
발성 장애	0	1 (1.01)	0	0	0	0
과다 환기	0	1 (1.01)	0	0	0	0
혈액 및 림프계 장애						
백혈구증	0	1 (1.01)	0	0	0	0
각종 혈관 장애						
정맥류 정맥	0	0	1 (1.22)	0	0	0
각종 정신 장애						
불면	0	0	1 (1.22)	0	0	0

a: 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 *로 표시하였고, 어느 한 군에서라도 1 % 이상 보고된 이상반응에 대한 모든 군의 이상반응 발생률을 기재하였습니다.
b: 메트포르민 병용요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에 대한 분석 결과이며, 두 시험은 활성 대조 임상시험으로 24주간 실시되었습니다.
c: 메트포르민 병용요법의 연장 임상시험에 등록된 후 연장기간(25~52주) 이나보글리플로진을 1회 이상 복용한 환자에서 보고된 이상반응을 나타내었습니다.
d: 유지군 : 0~24주 이나보글리플로진 0.3 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
e: 전환군 : 0~24주 다파글리플로진 10 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)

24주간 실시된 메트포르민 병용요법 3상 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 1 % 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같습니다. 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은(이상반응명*)로 표시하였습니다.
– 감염 및 기생충 감염 : 방광염*, COVID-19, 치주염, 부비동염
– 각종 면역계 장애 : 음식 알레르기
– 각종 내분비계 장애 : 갑상선 저하증, 갑상선 낭종, 갑상선 종괴
– 각종 눈 장애 : 백내장
– 각종 혈관 장애 : 동맥 경화증, 고혈압
– 각종 위장관 장애 : 소화 불량, 항문 열창, 만성 위염, 대장 용종, 기계적 장폐색증, 오심
– 간담도 장애 : 간 기능 이상
– 피부 및 피하조직 장애 : 두드러기
– 근골격 및 결합 조직 장애 : 관절통, 근육통, 등허리 통증, 경부 통증, 회전 근개 증후군, 활액 낭종, 척두 하악 관절 증후군
– 신장 및 요로 장애 : 혈뇨
– 생식계 및 유방 장애 : 성 기능 장애
– 손상, 중독 및 시술 합병증 : 타박상, 뇌진탕

24주간 실시된 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 1 % 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같습니다. 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은(이상반응명*)로 표시하였습니다.
– 감염 및 기생충 감염 : 위장염, 치주염
– 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) : 유방 관내 유두종
– 대사 및 영양장애 : 저혈당증
– 각종 신경계 장애 : 기면*, 졸림
– 귀 및 미로장애 : 체위성 현훈
– 각종 심장 장애 : 협심증, 두근거림
– 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 : 호흡 곤란
– 각종 위장관 장애 : 하복부 통증, 위염, 췌장 낭종
– 간담도 장애 : 담석증
– 피부 및 피하조직 장애 : 탈모, 땀띠
– 근골격 및 결합 조직 장애 : 사지 통증, 근육의 석회화, 옆구리 통증, 척추 골관절염
– 신장 및 요로 장애 : 배뇨 곤란
– 생식계 및 유방 장애 : 월경통, 질 출혈
– 전신 장애 및 투여 부위 병태 : 무력증
– 임상 검사 : 혈압 감소*, 혈압 증가
– 손상, 중독 및 시술 합병증 : 낙상, 피부 열상

3) 특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

4건의 임상시험 중 메트포르민 병용요법의 연장기간(25~52주) 동안 이나보글리플로진 투여군에서 저혈당이 3명(1.89 %) 보고되었고, 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에서 이나보글리플로진 투여군에서 저혈당이 1명(0.75 %)에서 보고되었습니다.

요로 감염 및 생식기 감염

4건의 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 요로 감염으로 보고된 이상반응은 없었습니다. 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건을 포함한 안전성 통합 분석에 따르면 이나보글리플로진 투여군에서 질 감염이 3명(1.29 %), 방광염 1명(0.43 %), 신우신염 1명(0.43 %)에서 보고되었습니다. 메트포르민 병용요법 3상 임상시험에서 이나보글리플로진 투여군에서 방광염이 1명(0.99 %)에서 보고되었고 연장기간(25~52주) 동안 질 감염이 1명(0.63 %) 보고되었습니다. 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에서 이나보글리플로진을 투여한 군에서 질 감염이 2명(1.49 %)에서 보고되었습니다.

빈뇨 및 다뇨

4건의 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 빈뇨로 보고된 이상반응은 없었습니다. 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건을 포함한 안전성 통합 분석에 따르면 이나보글리플로진 투여군에서 다뇨가 1명(0.4 %)에서 보고되었습니다.

ㅇ 메트포르민염산염

시판 후 조사와 임상시험 결과에서 메트포르민염산염 서방형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했습니다.

다음과 같은 부작용이 메트포르민염산염을 투여받을 때 나타날 수 있습니다.

빈도는 다음과 같이 정의됩니다. 매우 흔하게: 〉1/10 흔하게: 〉1/100, 〈1/10 흔하지 않게: 〉1/1,000, 〈1/100 드물게: 〉1/10,000, 〈1/1,000 매우 드물게: 〈1/10,000

1) 대사와 영양 장애
흔하게 : 비타민 B_{12} 결핍
매우 드물게 : 유산산증[5. 일반적 주의 1) 유산산증 항 참조]
2) 신경계 장애
흔하게 : 미각 손상
3) 위장관 장애
매우 흔하게 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애[5. 일반적 주의 7) 위장관 장애 항 참조]
4) 피부 및 피하조직 장애
매우 드물게 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지합니다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증
유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 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 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 μg/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, 내인성 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 젖산배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간 질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성서맥부정맥이 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. 메트포르민을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/min에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.
2) 케톤산증
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진의 작용기전인 뇨 중 포도당 배설 촉진 작용에 의해 혈당이 충분하게 조절되고 있더라도, 지방산 대사의 촉진으로 인해 케톤증이 발생 할 수 있습니다. 케톤산증은 혈당의 심각한 증가 없이도 발생 할 수 있으며 특히 인슐린 분비 감소, 인슐린 제제의 용량 감소 또는 중단, 탄수화물 섭취의 과도한 제한, 식이섭취 불량, 감염 및/또는 탈수가 있는 환자에서 케톤산증이 발생할 수 있습니다. 환자에게 케톤산증의 증상(오심 및 구토, 식욕 감소, 복통, 과도한 갈증, 권태, 호흡 곤란 및/또는 의식 장애 등)에 대한 정보를 제공해야 합니다. 이러한 증상이 관찰되는 경우 환자에게 즉시 의료기관을 방문하도록 지시해야 합니다.
3) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용
SGLT2 저해제의 작용기전에 따른 이뇨작용으로 다뇨와 빈뇨증이 발생할 수 있으며 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있습니다. 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 되며 적절한 수분 공급에 대해 지도해야 합니다. 탈수와 혈압감소 같은 이상이 발생된 경우, 약물 투여 중단 및 체액 보충과 같은 적절한 처치가 이루어져야 합니다. 특히, 체액 비중 감소 경향이 있는 환자(고령자, 이뇨제를 병용투여 중인 환자 등)의 경우, 탈수, 당뇨병 케톤산증, 고삼투압성 고혈당 증후군 및 뇌경색을 포함한 혈전색전증과 관련하여 주의를 기울여야 합니다.
4) 간장애 환자
간장애 환자에서 메트포르민의 사용은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 이 약은 간장애 환자에게 금기입니다.
5) 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 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 합니다[2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오 6)항 및 6. 상호작용 ㅇ 메트포르민염산염 3)항 참조].
6) 수술
이 약은 메트포르민염산염을 함유하고 있으므로, 전신, 척추 또는 경막외 마취제에 의한 외과적 처치 48시간 전에 중단되어야 합니다. 이 약은 수술 종료 또는 경구 영양공급 재개로부터 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다[2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오 8)항 참조].
7) 위장관 장애
메트포르민 투여 시 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애는 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라집니다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있습니다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있습니다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 합니다. 메트포르민에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있습니다
8) 요로성 패혈증과 신우신염
다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성 패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있습니다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킵니다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료합니다.
9) 생식기 감염
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킵니다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽습니다. 적절히 관찰하고 치료합니다.
10) 비타민B_{12} 수치
혈청 비타민 B_{12} 수치를 매년 모니터링하는 것을 권고합니다. 낮은 비타민 B_{12} 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B_{12} 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가합니다.
11) 알코올 섭취
알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 환자는 이 약을 복용하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량 섭취를 하지 않도록 합니다.
12) 저산소증 상태
어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성 심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징 지을 수 있는 다른 상태는 유산산증과 관련되어 있으며 전신성 고질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.
13) 심기능
심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높습니다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 이 약은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있습니다. 이 약은 메트포르민 성분 때문에 급성 및 불안정형 심부전 환자에게 투여해서는 안 됩니다[2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오 5)항 참조]. 이 약의 구성성분인 이나보글리플로진은 NYHA Class I–II 환자에 대한 투여 경험이 매우 제한적으로 신중히 투여해야 하며 NYHA Class III–IV 환자에 대한 투여 경험이 없어 투여가 권장되지 않습니다[3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오 2)항 참조].
14) 저혈당
다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용 시 저혈당 유발이 보고되었습니다. 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, 메글리티나이드계 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. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여합니다.
15) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여 :
신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기 시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.
16) 조절되던 당뇨환자의 변화
기존에 이 약으로 제2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.
17) 배뇨 기능
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있습니다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구됩니다. 배뇨 곤란, 무뇨증, 소변 감소증 또는 소변 정체의 증상을 나타내는 환자들의 경우, 이러한 증상의 치료에 우선순위를 두어야 하며 다른 약물을 이용한 치료를 고려해야 합니다.
18) 뇨 실험실 평가
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진으로 인해 이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것입니다.
19) 하지 절단
다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상 연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었습니다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았습니다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요합니다.
20) 회음부 괴저(푸니에 괴저)
SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었습니다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었습니다.
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 합니다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 합니다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀하게 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 합니다.
21) 특정 직업의 환자
드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킵니다.
22) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 합니다.
23) 체중 감소
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진으로 인한 체중 감소가 보고되었습니다. 과도한 체중 감소에 주의를 기울여야 합니다.

6. 상호작용

건강한 성인에서 이나보글리플로진 2 mg과 메트포르민염산염 1000 mg을 병용투여하였을 때 각 성분의 약동학을 변화시키지 않았습니다. 이 약으로 별도의 약물상호작용연구는 수행되지 않았습니다. 이 약 구성성분 각각에 대한 상호작용은 아래와 같습니다.

ㅇ 이나보글리플로진

1) 이나보글리플로진은 주로 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 의해 대사됩니다. 생체 외(in-vitro)에서, 이나보글리플로진과 활성대사체 M1은 CYP동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) 및 UGT 동종효소(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)을 억제하지 않았습니다. CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6에 대해서 유도효과를 나타내지 않았습니다.
생체 외(in-vitro)에서, 이나보글리플로진은 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 및 P-gp의 기질입니다.
이나보글리플로진은 OCT1, OCT2, OAT1, BCRP 수송체를 저해하지 않았습니다.
활성대사체 M1은 OAT1, OAT3, OATP1B1, NTCP, P-gp, BCRP를 저해하지 않았습니다.
2) 이나보글리플로진을 메트포르민과 병용투여, 메트포르민과 제미글립틴과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다.
① 메트포르민 : 이 약 2 mg와 메트포르민 1000 mg을 병용투여하였을 때, 메트포르민의 약동학적 특성은 변하지 않았고, 이 약의 최고혈중농도(Cmax)는 21 % 증가하였으나 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)는 변하지 않았습니다.
② 메트포르민과 제미글립틴 : 이 약 2 mg와 메트포르민 1000 mg, 제미글립틴 50 mg을 병용투여하였을 때, 메트포르민과 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았고, 이 약의 Cmax 27 % 증가하였으나 AUC는 변하지 않았습니다.

ㅇ 메트포르민염산염

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 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제
– 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 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 합니다 [2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오 6) 항 참조].
4) 글리부라이드 : 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 큽니다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.
5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈습니다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22 %, 혈중 AUC를 15 % 상승시킵니다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31 %와 12 % 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32 % 감소시킵니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.
6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20 %와 9 % 증가시키며, 요중배설을 증가시킵니다. Tmax와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킵니다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 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 있음
– OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
– OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
– OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

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 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다.
메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
이 약에 대해 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없습니다. 임부에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 투여 중 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단합니다.
ㅇ 이나보글리플로진
임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없습니다. 임부에서의 이나보글리플로진의 사용은 권장되지 않습니다. 임신이 확인되면, 이나보글리플로진의 투여를 중단해야 합니다. 랫드 동물 시험에서 초기배 발생과 관련하여 유해한 영향은 보이지 않았습니다. 랫드와 토끼의 배태자 발생시험 결과, 모체의 체중 증체량이 감소하였으나, 배태자의 발생에 미치는 영향은 없었습니다(이나보글리플로진에 대한 동물 시험 중 랫드에서 태아로의 이행이 보고되었습니다.).
ㅇ 메트포르민염산염
임신 전후기(periconceptional phase)와 임신 중 조절되지 않은 고혈당은 선천성 이상, 유산, 임신으로 인한 고혈압, 자간전증 및 주산기 사망률 증가의 위험과 관련이 있습니다. 임신 중 고혈당과 관련된 위험을 줄이기 위해 임신 기간 동안 혈당 수치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하는 것이 중요합니다.
메트포르민은 태반을 통과하며 태반 통과 수준은 모체에서의 농도만큼 높을 수 있습니다.
임신전후기(periconceptional phase) 및 임신 중 메트포르민 사용에 대한 다양한 연구(임상연구, 레지스터 기반 코호트 연구, 메타 분석 등)로부터 확인된 데이터(1000건 이상의 노출 결과)에 따르면, 임신 전후기(periconceptional phase) 및/또는 임신 중 메트포르민 노출로 인한 선천성 이상 및/또는 태아/신생아 독성 위험 증가는 확인되지 않았습니다.
자궁 내 메트포르민에 노출된 출생아는 재태 연령에 비해 작을 수 있습니다. 출생아의 장기적 체중 결과에 및 대사합병증에 미치는 메트포르민의 영향에 대한 증거는 제한적입니다. 최대 4세까지의 운동-사회성 발달에는 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 4세 이후에 대한 결과는 제한적입니다.
임신 예정이거나 임신 중 혈당조절을 목적으로 임상적으로 필요한 경우 인슐린에 추가 또는 대안으로서 메트포르민의 사용을 고려할 수 있습니다.
그러나, 태반 기능 부전, 자간전증, 자궁 내 성장지연의 위험도가 있는 임부의 경우 메트포르민으로 치료를 시작하지 않습니다. 출생 체중 감소를 방지하기 위해 태아 발달을 면밀히 모니터링 해야 하며, 만약 태아의 성장 지연이 확인되면 메트포르민의 투여를 중단합니다.
2) 수유부
이 약은 수유중에 사용해서는 안됩니다. 이나보글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없습니다. 메트포르민은 사람 모유를 통해 분비됩니다. 랫드를 이용한 동물실험에서 이나보글리플로진과 메트포르민 각각은 유즙을 통해 분비되는 것으로 알려져 있습니다. 사람의 신장 발달은 자궁 내 및 생애 첫 2년 동안에 이루어지기 때문에 수유 중 노출될 경우 사람의 신장 발달에 위험을 미칠 수 있습니다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없습니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리적 기능이 저하된 상태입니다. 이 약은 환자의 상태를 면밀하게 모니터링하면서 주의하여 투여해야 합니다.
고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 제1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높습니다. 고령자의 경우 탈수 증상(갈증 포함)이 뒤늦게 인지될 수 있으므로 주의를 기울여야 합니다. 고령자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높습니다. 이나보글리플로진은 80세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않습니다.
메트포르민은 신장을 통해 배설되고 고령환자는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로, 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약을 과량투여한 경험은 없습니다. 이 약을 과량 투여한 경우, 환자의 임상적 상태에 따라 통상적인 대증적 치료(예, 위장관에서 아직 흡수되지 않은 약물을 제거하고, 심전도를 포함한 임상적 모니터링과 대증적 치료를 실시함)를 실행하고, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.
ㅇ 이나보글리플로진
이나보글리플로진은 건강한 성인을 대상으로 한 5 mg(인체 권장 용량의 17배)까지의 단회 경구 투여 및 2 mg(인체 권장 용량의 7배)까지의 반복 경구 투여에서 독성이 나타나지 않았습니다. 대상자들은 투약 기간 동안 뇨 중 포도당 배설이 검출(투약 종료 후 최대 7일간)되었으며, 탈수, 저혈압, 저혈당 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았습니다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증치료를 실시해야 합니다. 혈액 투석 시 이나보글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없습니다.
ㅇ 메트포르민염산염
메트포르민염산염을 85 g까지 투여하였을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았습니다. 메트포르민염산염은 양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/min에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 메트포르민 과량투여가 의심되는 환자에게 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 저해제인 이나보글리플로진 및 비구아나이드 계열인 메트포르민염산염의 복합제입니다.
2) 약동학적 정보
이 약은 동일용량의 이나보글리플로진 및 메트포르민 단일제 병용 투여와 생물학적 동등성을 보였습니다.
3) 임상시험 정보
(1) 메트포르민 단독요법에 대한 이나보글리플로진 추가 병용
메트포르민염산염(≥ 1000 mg/일) 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 24주 동안 이나보글리플로진 0.3 mg 또는 다파글리플로진 10 mg을 투여한 임상시험에서 다파글리플로진 투여군(다파글리플로진과 메트포르민) 대비 이나보글리플로진 0.3 mg 투여군(이나보글리플로진과 메트포르민)의 HbA1c의 변화량 값은 통계적으로 비열등함을 입증하였습니다[표 3 참조]. 이후, 52주까지 진행된 해당 시험의 연장기간에서 이나보글리플로진 0.3 mg을 투여한 유지군[1)]과, 다파글리플로진 10 mg을 24주 복용 후 이나보글리플로진 0.3 mg을 28주 복용한 전환군[2)]에서 모두 각 군내 유의하게 감소되었습니다[표 4 참조].

표 3. 메트포르민 단독요법에 이나보글리플로진 추가 병용 투여 시 대조약 대비 24주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	메트포르민 + 이나보글리플로진 0.3 mg	메트포르민 + 다파글리플로진 10 mg
주 평가변수 : 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수[a]	95	90
HbA1c(%) 기저치 평균(SD)	7.75 (0.82)	7.68 (0.73)
24주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean(SE))[b]	–0.80 (0.06)	–0.75 (0.06)
메트포르민 + 다파글리플로진 대비 차이 [95% 신뢰구간][a]	–0.04 [–0.21, 0.12][c]	
HbA1c(7 %에 도달한 시험대상자의 비율(%)	61.1 %	62.2 %
HbA1c가 0.5 % 초과 감소하거나 HbA1c(7 %에 도달한 시험대상자의 비율(%)	78.9 %	75.6 %

a: Per-Protocol Set(PPS)
b: ANCOVA(공분산분석)(모델에 층화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)
c: 95 % 신뢰구간 상한값이 0.35 % 미만인 경우 비열등 판정

표 4. 메트포르민 단독요법에 이나보글리플로진 추가 병용 투여 시 52주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	유지군[1)]	전환군[2)]
주 평가변수 : 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수[a]	81	76
HbA1c (%) 기저치 평균(SD)	7.72 (0.85)	7.72 (0.76)
52주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean(SE))[b,c]	–0.87 (0.08)	–0.81 (0.08)
HbA1c(7 %에 도달한 시험대상자의 비율(%)	67.9 %	63.2 %
HbA1c가 0.5 % 초과 감소하거나 HbA1c(7 %에 도달한 시험대상자의 비율(%)	81.5 %	76.3 %

1) 유지군 : 0~24주 이나보글리플로진 0.3 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
2) 전환군 : 0~24주 다파글리플로진 10 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
a: Full Analysis Set(FAS)
b: 최종관찰 값 준용(LOCF)
c: ANCOVA(공분산분석)(모델에 층화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)

(2) 메트포르민과 제미글립틴 병용요법에 대한 이나보글리플로진 추가 병용
메트포르민염산염(≥ 1000 mg/일)과 제미글립틴(50 mg) 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 24주 동안 이나보글리플로진 0.3 mg 또는 다파글리플로진 10 mg을 투여한 임상시험에서 다파글리플로진 투여군(메트포르민과 제미글립틴, 다파글리플로진) 대비 이나보글리플로진 0.3 mg 투여군(메트포르민과 제미글립틴, 이나보글리플로진)의 HbA1c 변화량 값이 통계적으로 비열등함을 입증하였습니다.

표 5. 메트포르민과 제미글립틴 병용요법에 이나보글리플로진 추가 병용 투여 시 대조약 대비 24주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	메트포르민 + 제미글립틴 + 이나보글리플로진 0.3 mg	메트포르민 + 제미글립틴 + 다파글리플로진 10 mg
주 평가변수 : 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수[a]	119	123
HbA1c (%) 기저치 평균(SD)	7.79 (0.77)	7.83 (0.81)
24주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean(SE))[b]	–0.92 (0.05)	–0.86 (0.05)
메트포르민 + 제미글립틴 + 다파글리플로진 대비 차이 [95% 신뢰구간][a]	–0.06 [–0.19, 0.06][c]	
HbA1c(7 %에 도달한 시험대상자의 비율(%)	66.4 %	62.6 %
HbA1c가 0.5 % 초과 감소하거나 HbA1c(7 %에 도달한 시험대상자의 비율(%)	86.6 %	85.4 %

a: Per-Protocol Set(PPS)
b: ANCOVA(공분산분석)(모델에 층화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)
c: 95 % 신뢰구간 상한값이 0.35 % 미만인 경우 비열등 판정

4) 독성시험 정보
(1) 발암성
ㅇ 이나보글리플로진
Sprague-Dawley 랫드 및 CD-1 마우스를 대상으로 이나보글리플로진의 발암성 시험이 수행되었습니다. 암수 랫드를 대상으로 이나보글리플로진 1, 3, 10 mg/kg/day 용량으로 2년간 수행한 발암성 시험 결과, 암컷 랫드에서는 종양의 발생이 관찰되지 않았습니다. 수컷 랫드의 10 mg/kg/day 용량에서는 이나보글리플로진과 관련된 종양으로 양성 부신수질 크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었습니다. 단, 이는 랫드에 국한된 종 특이성 크롬친화세포종 증가로 판단됩니다. 랫드에서의 10 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 이나보글리플로진의 인체 권장 용량 0.3 mg에서 나타난 인체 노출의 100배 이상에 해당하는 노출량을 갖습니다.
암수 마우스를 대상으로 이나보글리플로진 3, 6, 12 mg/kg/day 용량으로 2년 간 발암성시험을 수행하였습니다. 이나보글리플로진의 인체 권장 용량 0.3 mg의 100배 이상의 노출을 보이는 12 mg/kg/day 용량까지 종양의 발생은 관찰되지 않았습니다.
ㅇ 메트포르민염산염
장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람에서의 1일 최대 허용량의 약 4배입니다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었습니다. 유사하게 수컷 랫드에서 메트포르민에 의한 종양 유발 가능성은 없었습니다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다.
(2) 변이원성
ㅇ 이나보글리플로진
이나보글리플로진은 복귀돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 소핵시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았습니다.
활성대사체 M1은 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았습니다.
ㅇ 메트포르민염산염
복귀돌연변이시험(S.typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다.
(3) 생식독성
ㅇ 이나보글리플로진
(가) 수태능
암수 랫드를 대상으로 이나보글리플로진 3, 10, 30 mg/kg/day 용량으로 경구투여하여 수태능 및 초기배 발생시험이 수행되었습니다. 암수의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 30 mg/kg/day였고, 무독성량에서의 노출량은 이나보글리플로진의 인체 권장 용량(0.3 mg/day) 노출에 비해 수컷은 1567배, 암컷은 1745배에 해당하는 용량입니다.
(나) 최기형성
랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 모체 및 배태자의 무독성량은 10 mg/kg/day 및 30 mg/kg/day 용량으로, 이는 각각 이나보글리플로진의 인체 권장 용량 노출량에 비해 776배 및 197배에 해당하는 용량입니다.
(다) 출생 전후 발생 및 모체 기능
랫드의 출생 전과 출생 후 발달 및 모체 기능에 대해 이나보글리플로진 3, 10, 30 mg/kg/day 용량으로 경구 투여 하였을 때, 30 mg/kg/day 고용량에서 체중 증감이 나타났으나, 태아의 기능적 성장 및 생식능은 영향이 없었습니다. 모체 생식기능 및 차산자에 대한 무독성량은 모두 10 mg/kg/day이고, 이나보글리플로진 인체 권장 용량(0.3 mg/day) 노출에 비해 776배에 해당하는 용량입니다.
ㅇ 메트포르민염산염
암·수 랫드의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30℃)
【포장단위】 30정/병, 300정/병
【사용기간】 제조일로부터 24개월

제조자 : (주)대웅제약 / 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 1

※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 마십시오.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.
※ 제품의 특성상 분진이 발생할수 있습니다. 품질에 이상이 없는 현상으로 안심하시고 복용하셔도 됩니다.
※ 정제 깨짐 우려가 있으니 주의 및 파손된 제품은 교품을 신청하여 주십시오.
※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다.

【신청방법】 1644-6223, 14-3330, karp.drugsafe.or.kr
【신청대상】 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족
【보상범위】 사망일시보상금, 장례비, 장애일시보상금, 진료비

대웅제약

작성연월일 : 2023. 06 .13
최종 개정연월일 : 2023. 06 .13

※ 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 대웅제약 홈페이지(www.daewoong.co.kr) 및 소비자상담 전화번호(080-550-8308~9)에서 확인할 수 있습니다.

0010
2301970