

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 엠파글리플로진 및/또는 리나글립틴 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증 환자

3) 추정 사구체 여과율(eGFR)이 30 ml/min/1.73 m² 미만인 환자, 말기 신장병(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신기능

엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 따라서 다음의 신기능 모니터링이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로 (1년에 1회 이상)

- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전

2) 심부전

New York Heart Association (NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 체장염: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 급성 체장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 체장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 체장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 체장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

4) 수포성 유사천포창: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 수포성 유사천포창이 관찰되었다. 만약 유사천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

3. 이상반응

1) 안전성 요약

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 요로감염이었다. (각각 발현율 엠파글리플로진 10mg/리나글립틴 5mg 7.5%, 엠파글리플로진 25mg/리나글립틴 5mg 8.5%)

중대한 이상반응은 케토산증(<0.1%), 체장염(0.2%), 과민반응(0.6%) 및 저혈당(2.4%) 이었다.

전체적으로 이 약의 안전성은 개별 성분(엠파글리플로진 및 리나글립틴)의 안전성과 유사하였다.

4. 일반적 주의

1) 케토산증

시판 후 조사에서 엠파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다. 엠파글리플로진으로 치료받은 환자에게서 케토산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 이 약은 제 1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았다.

혈당수치가 250 mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케토산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

케토산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

케토산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 체장장애(예: 제 1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 이 약의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다.

2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

3) 저혈당

리나글립틴이나 엠파글리플로진의 임상시험에서 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있지 않은 약물(예: 메트포르민, 티아졸리딘디온)과의 병용투여시 리나글립틴 또는 엠파글리플로진에서의 저혈당 보고 빈도는 위약 투여군과 유사하였다 (3. 이상반응 참조). 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물(예: 설폰닐우레아 및/또는 인슐린)과의 병용투여시 두 약물의 저혈당 보고 빈도는 증가하였다. 이 약과 인슐린 및/또는 설폰닐우레아와의 병용 투여 시 저혈당 위험에 관하여 알려져 있지 않다.

4) 체액량 손실의 위험이 있는 환자

SGLT-2 저해제의 작용기전에 따라 치료적으로 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 따라서 알려진 심혈관계 질환자, 저혈압 기왕력이 있는 항고혈압 치료 중인 환자 또는 75세 이상 환자와 같은 엠파글리플로진-유도 혈압강하의 위험이 있는 환자에게는 신중히 투여하여야 한다.

체액량 손실을 유발할 수 있는 상황(예를 들어, 위장관계 질병)에서 엠파글리플로진을 투여할 때에는 신체검사, 혈압측정, 헤마토크리트를 포함한 실험실적 검사 등을 통해 체액 상태 및 전해질을 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다. 체액량 손실이 교정될 때까지 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.

5) 요로성패혈증과 신우신염

엠파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.

6) 생식기 진균감염

엠파글리프로진은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

7) 고령 환자

75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다 (3. 이상반응 참조). 85세 이상 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

8) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 이 약을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.

9) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

10) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링 하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

11) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5. 상호작용

임상시험에서 이 약의 주성분간의 상호작용은 관찰되지 않았다.

이 약과 다른 약과의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나 각 개별성분에 대한 연구는 수행되었다. 다음에 기술된 약물 이외에 이 약을 일반적으로 함께 처방되는 약물과 함께 투여 시 이 약의 용량을 조절하지 않는 것이 권장된다.

1) 인슐린 및 설폰닐우레아

인슐린 및 설폰닐우레아는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 함께 투여 시 저혈당의 위험을 감소시키기 위하여 인슐린 또는 설폰닐우레아의 용량 감소가 필요할 수 있다.

2) 이노제

엠파글리플로진은 티아지드와 루프제 이노제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

3) 1,5-AG (anhydroglucitol) 시험

SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할 만하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 혈당 조절을 모니터링 시 다른 방법을 사용한다.

4) UGT 저해제 및 유도제

엠파글리플로진은 주로 대사되지 않은 모약물 형태로 배설되며, 일부 소량이 유리단 5'-디포스포-글루쿠로노실 트랜스퍼라제(UGT)를 통하여 대사된다. UGT 저해제가 엠파글리플로진에 임상적으로 영향이 있을 것으로 기대되지 않는다.

UGT의 유도가 엠파글리플로진에 미치는 영향은 연구되지 않았다. UGT효소를 유도하는 것으로 알려진 약물과 병용 투여하는 것은 엠파글리플로진의 유효성을 감소시킬 위험이 있으므로 피해야 한다.

5) P-gp 또는 CYP3A4 isozyme

리팜피신을 리나글립틴과 병용 투여시 리나글립틴의 노출이 40% 감소하는 것으로 나타남으로써 강력한 P-gp 또는 시토크롬 P450 (CYP) isozyme CYP3A4 유도제와 병용투여 시, 특히 장기간 투여 시 리나글립틴의 유효성이 감소될 수 있다.

6) 리튬

엠파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진의 투여 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 한다. 혈청 리튬 농도의 관찰을 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자 진료를 의뢰한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약의 개별 주성분의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험들에서 초기배발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 엠파글리플로진의 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 예방적 조치로, 명백하게 필요한 경우를 제외하고 임신 기간 동안 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다.

2) 수유부

이 약의 개별 주성분이 사람 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다.

동물시험에서 엠파글리플로진 및 리나글립틴은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단하는 것을 권장한다.

3) 생식능

이 약 및 이 약의 개별 주성분의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 개별 주성분의 동물시험에서 수태능과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 어린이에게서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치

1) 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 엠파글리플로진 최대 800 mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여 및 제2형 당뇨 환자에게 최대 100mg(1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

건강한 대상자를 대상으로 실시한 대조임상시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg (1일 권장용량의 120배에 해당)까지 단회투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 600 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 위장관에서 흡수되지 않은 약물을 제거하는 등 환자의 임상 상태에 적절한 처료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다. 혈액투석 또는 복막투석에 의해 리나글립틴이 임상적으로 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 보관한다.