전문의약품

네시나 메트® 정

12.5/500밀리그램, 12.5/850밀리그램, 12.5/1000밀리그램
알로글립틴벤조산염/메트포르민염산염

【원료약품 및 분량】
네시나메트정 12.5mg/500mg: 이 약1정 중
▪ 유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) …… 17mg
(알로글립틴으로서 12.5mg)
메트포르민염산염(USP) …… 500mg
▪ 기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 황색산화철, 히프로멜로오스
네시나메트정 12.5mg/850mg: 이 약1정 중
▪ 유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) …… 17mg
(알로글립틴으로서 12.5mg)
메트포르민염산염(USP) …… 850mg
▪ 기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 황색산화철, 히프로멜로오스
네시나메트정 12.5mg/1000mg: 이 약1정 중
▪ 유효성분: 알로글립틴벤조산염(별규) …… 17mg
(알로글립틴으로서 12.5mg)
메트포르민염산염(USP) …… 1000mg
▪ 기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 황색산화철, 히프로멜로오스

【성상】
12.5/500밀리그램
연한 노란색의 양면이 볼록한 장방형의 필름코팅정
12.5/850밀리그램
밝은 노란색의 양면이 볼록한 장방형의 필름코팅정
12.5/1000밀리그램
연한 노란색의 양면이 볼록한 장방형의 필름코팅정

【효능·효과】
이 약은 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

【용법·용량】
이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 알로글립틴 25mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다.
이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정한다.
이 약은 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 2회 복용하고, 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.
이 약은 통째로 삼켜야 한다.
1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우
이 약의 초기 용량으로 이 약 12.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 12.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.
2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 (1일 총량 25mg)와 메트포르민 기존투여 용량을 투여한다.
3. 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
이 약의 초기용량은 알로글립틴 12.5mg 1일 2회(1일 총량 25mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다.
4. 메트포르민과 인슐린 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
이 약의 초기용량은 알로글립틴 12.5mg 1일 2회(1일 총량 25mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다.
5. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체
알로글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 알로글립틴과 메트포르민 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.

【사용상의 주의사항】
1. 경고
메트포르민염산염
심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 주성분인 알로글립틴 및/또는 메트포르민염산염, 비구아니드계 약물 또는 이 약의 구성 성분에 아나필락시스, 맥관부종 또는 중증의 피부 이상반응과 같은 중대한 과민 반응이 있거나 그 병력이 있는 환자
2) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/$1.73m^2$), 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 심근 경색, 패혈증과 같은 질병으로 나타날 수 있는 신장질환이나 신기능부전 (예, 혈청 크레아티닌치가 남성의 경우 1.5mg/dl 이상, 여성의 경우 1.4mg/dl 이상 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
3) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
4) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 메트포르민염산염을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자 [제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증감염증, 수술전후, 중등도의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
10) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
11) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응
1) 임상시험
임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.
(1) 알로글립틴/메트포르민염산염
약 2700명의 제2형 당뇨 환자들이 4개의 무작위, 이중맹검 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았다. 1년 이상 치료받은 1400명 이상의 환자에서 이 약에 대한 노출은 평균 58주이었다.
4개의 대조 임상시험 분석에서, 이 약 투여군과 위약 투여군에서 이상반응의 전체 발생률은 각각 74%, 76% 이었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 이 약 투여군에서 6.2%인 반면, 위약 투여군, 메트포르민 투여군, 알로글립틴 투여군에서 각각 1.9%, 6.4%, 5.0% 이었다.
이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 메트포르민 또는 위약 투여군보다 더 빈번히 보고된 이상반응은 아래 표 1에 정리하였다.
표 1. 이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 메트포르민 또는 위약 투여군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응

	환자수 (%)			
	이 약*	알로글립틴†	메트포르민‡	위약
	N=2794	N=222	N=1592	N=106
상기도 감염	224 (8.0)	6 (2.7)	105 (6.6)	3 (2.8)
비인두염	191 (6.8)	7 (3.2)	93 (5.8)	2 (1.9)
설사	155 (5.5)	4 (1.8)	105 (6.6)	3 (2.8)
고혈압	154 (5.5)	5 (2.3)	96 (6.0)	6 (5.7)
두통	149 (5.3)	11 (5.0)	74 (4.6)	3 (2.8)
요통	119 (4.3)	1 (0.5)	72 (4.5)	1 (0.9)
요로 감염	116 (4.2)	4 (1.8)	59 (3.7)	2 (1.9)

* 이 약: 알로글립틴 25 또는 12.5 mg을 다양한 용량의 메트포르민과 함께 투여하는 환자에 대한 통합 자료 포함
† 알로글립틴: 알로글립틴 25 또는 12.5 mg을 투여한 환자에 대한 통합 자료 포함
‡ 메트포르민: 다양한 용량의 메트포르민을 투여한 환자에 대한 통합 자료 포함

저혈당
알로글립틴과 메트포르민 병용투여에 대한 26주간 이중 눈가림, 활성 대조 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 12.5mg과 메트포르민염산염 500mg 1일 2회 병용투여군에서 1.9%, 알로글립틴 12.5mg과 메트포르민염산염1000mg 1일 2회 병용투여군에서 5.3%, 메트포르민염산염 500mg 1일 2회 단독투여 시 1.8%, 메트포르민염산염 1000mg 1일 2회 단독투여시 6.3%로 나타났다.
메트포르민 요법에 대한 추가 요법으로 1일 1회 알로글립틴 25mg을 투여한 26주간 위약 대조 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 0.9%, 위약 투여군에서 2.9% 였다.
피오글리타존 30mg과 메트포르민 병용요법에 대한 추가 요법으로 1일 1회 알로글립틴을 추가 투여한 군과 피오글리타존을 30mg에서 45mg으로 용량 적정하고 메트포르민과 병용투여한 군과 비교한 활성 대조, 이중 눈가림, 52주간 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 25mg+피오글리타존 30mg+메트포르민 병용투여한 군에서 4.5%, 피오글리타존 45mg+메트포르민 병용투여군에서 1.5%로 나타났다.
알로글립틴 25mg과 메트포르민을 병용투여한 104주간 이중 눈가림, 활성 대조 시험의 중간 분석에서, 저혈당을 보고한 환자수는 알로글립틴 25mg과 메트포르민 병용투여군에서 1.4%인 반면, 글리피지과 메트포르민을 병용투여한 군에서는 23.8%로 나타났다.
(2) 알로글립틴
약 8500명의 제2형 당뇨환자들이 14건의 무작위, 이중맹검 대조 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받았다(위약 대조군 약 2900명, 활성 대조군 약 2200명). 1년 이상 치료받은 2400명 이상의 환자에서 알로글립틴의 노출은 평균 40주이었다.
14건의 대조임상시험 분석에서 알로글립틴 25mg 투여군과 위약 투여군 그리고 활성대조약 투여군에서 각각 66%, 62%, 70%의 이상반응 발생률을 나타내었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 알로글립틴 25mg 투여군에서 4.7%, 위약투여군, 활성대조약 투여군에서 각각 4.5%, 6.2%이었다.
알로글립틴 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표 2에 정리된 것과 같다.
표 2. 알로글립틴 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)		
	알로글립틴 25mg N=5902	위약 N=2926	활성대조약 N=2257
비인두염	257(4.4)	89(3.0)	113(5.0)
두통	247(4.2)	72(2.5)	121(5.4)
상기도감염	247(4.2)	61(2.1)	113(5.0)

췌장염
임상시험에서 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자 5902명 중 11명(0.2%)에서 췌장염이 보고되었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자는 5183명 중 5명(<0.1%)이었다.
과민반응
임상시험에서 과민반응에 대한 총 발생률은 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자에서 0.6%이었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자에서는 0.8%이었다. 알로글립틴 25mg을 투여 받은 환자에서 한 건의 혈청병 사례가 보고되었다.
저혈당
저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다. 단독요법 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받은 군에서의 저혈당 발생률은 1.5%이었으며, 위약 투여군에서는 1.6%이었다. 글리부리드 또는 인슐린과의 병용투여는 위약과 비교하였을 때 저혈당의 발생을 증가시키지 않았다. 고령자를 대상으로 한 설포닐우레아와 알로글립틴의 비교 단독요법 임상시험에서 알로글립틴의 저혈당 발생률은 5.4%, 글리피짇은 26%이었다. 인슐린(±메트포르민)에 대한 추가 요법임상시험에서 알로글립틴 투여군의 저혈당 발생률은 27.1%이었으며, 위약 투여군은 24%이었다.
(3) 메트포르민염산염
표 3. 메트포르민 단일요법의 위약 대조 임상시험에서 가장 빈번한 이상반응(≥5%)

이상반응	메트포르민 단일 요법 (n=141)	위약 (n=145)
	환자비율 %	
설사	53.2	11.7
구역/구토	25.5	8.3
고창	12.1	5.5
무력증	9.2	5.5
소화불량	7.1	4.1
복부 불쾌감	6.4	4.8
두통	5.7	4.8

2) 실험실적 검사 이상
(1) 알로글립틴/메트포르민염산염
혈액학, 혈청 화학 또는 뇨분석 결과와 관련하여, 투여군 간의 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.
(2) 알로글립틴
알로글립틴을 투여 받은 환자에서 혈액학, 혈청 화학적 또는 뇨분석 결과 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.
(3) 메트포르민염산염
메트포르민은 혈청 비타민 B_{12} 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 환자에 대해 매년 혈액학적 파라미터를 평가할 것을 권장하며, 이상이 나타날 경우 적절히 검사하고 관리해야 한다.
3) 외국에서의 시판 후 조사
알로글립틴
다음의 이상반응들이 미국 외 지역에서 시판 후 사용 중 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상 그 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 가능한 인과관계를 확립하는 것은 가능하지는 않다.
아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 심각한 피부 이상반응을 포함하는 과민반응; 유사천포창; 간효소 수치 상승; 전격 간부전; 중증 및 장애를 동반하는 관절통, 급성 췌장염, 장폐색증, 간질성신세뇨관염
4) 국내 시판 후 조사결과
<알로글립틴>
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,131명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.71%(304/3,131명, 총 414건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.18% (37/3,131명, 48건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16% (5/3,131명, 6건)
드물게 (0.1%미만)	근육-골격계 장애	건초염, 골절, 늑연골염, 다리골절, 상지골절, 척추골절, 횡문근융해	
	위장관계 장애	급성췌장염, 설사, 위궤양, 위염악화, 출혈성위궤양, 충수돌기염	충수돌기염
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병악화, 산증	당뇨병악화
	방어기전 장애	농양, 감염, 상처결손	
	신생물	갑상샘암종, 폐암, 폐암종	폐암
	전신적 질환	가슴불편감, 요통, 전신부종, 전신쇠약	전신부종
	호흡기계 질환	호흡곤란, 천식악화, 폐렴악화, 호흡멈춤	
	비뇨기계 질환	급성신부전, 신결석, 신기능이상	
	간 및 담도계 질환	간경변, 담석증	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증, 협심증	
	정신질환	식욕부진	
	혈관 질환	뇌경색, 일과성허혈발작	뇌경색, 일과성허혈발작
	기타 용어	열상	
	심장 박동 장애	심방세동악화	
	중추 및 말초신경계 장애	구어장애	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 8.88% (278/3,131명, 376건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.01% (63/3,131명, 81건)
드물게 (0.1%미만)	위장관계 장애	구내염, 복통, 역류성식도염, 위식도역류, 위장장애, 위축성위염, 음식과관계없는명치통증, 장염, 가슴쓰림, 복부불쾌감, 복부팽만, 상복부통, 소화궤양, 위궤양, 위장관통증, 위장염, 입마름, 출혈성위궤양, 충수돌기염, 치주염, 치통, 트림, 항문열창, 혈변, 흑색변	변비, 위염악화, 메스꺼움, 오심, 위식도역류, 위장장애, 위축성위염, 음식과관계없는명치통증, 충수돌기염, 항문열창
	호흡기계 질환	비염, 천식, 가래증가, 객혈, 기관지연축, 마른기침, 만성폐쇄성기도질환, 목구멍자극, 부비동염, 숨참, 인후통, 천식악화, 편도선염, 폐렴악화, 호흡곤란악화, 호흡멈춤	가래질환, 기관지염, 콧물, 천식, 만성폐쇄성기도질환, 편도선염, 호흡곤란악화
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍, 트리글리세라이드증가, CPK증가, 고중성지방혈증, 고칼륨혈증, 산증, 안구건조증, 통풍, 혈당치증가	고혈당증, 고지혈증, 당뇨합병증, 당뇨병악화, 안구건조증, 혈당치증가
	전신적 질환	가슴불편감, 다리통증, 발열, 부종, 전신부종, 피로, 가슴불편함, 골반통, 다리부종, 등통증악화, 무력증, 엉치엉덩통증, 옆구리통증, 요통, 전신쇠약, 통증, 팔부기, 흉통악화	발열, 부종, 전신부종, 피로, 엉치엉덩통증
	중추 및 말초신경계 장애	구어장애, 피부저림, 감각이상, 넙다리감각이상증, 대변실금, 떨림, 무감각, 신경병증통증, 척추관협착, 편마비, 피부감각이상, 현기증	어지러움, 현훈(vertigo)
	근육-골격계 장애	인대장애, 갈비뼈골절, 건초염, 골절, 관절통증, 근섬유통, 근육경련, 근육통, 늑연골염, 다리골절, 다리힘없음증, 몸살, 방아쇠손가락증, 상지골절, 족저근막염, 척추골절, 횡문근융해, 힘줄파열	관절증, 다리힘없음증, 몸살
	피부와 부속기관 장애	소양증, 접촉성피부염, 가려움, 각화증, 경화, 땀증가, 손발톱질환, 외이염, 장미색잔비늘증, 장미증, 접촉피부염, 종기증, 지루성피부염	소양증
	시각장애	결막염, 녹내장, 황반변성, 백내장, 각막염, 망막병, 망막장애, 망막질환	당뇨병성망막병증, 망막질환
	비뇨기계 질환	방광염, 신기능이상, 급성신부전, 방광염악화, 빈뇨, 신결석, 신경인성방광, 신낭종, 요도염, 혈뇨, 혈중크레아티닌증가	혈뇨
	간 및 담도계 질환	담석증, 상세불명의간기능검사이상, 간경변, 담도경화, 지방간	AST증가, ALT증가
	방어기전 장애	농양, 대상포진, 감염, 그람음성세균감염, 상처결손, 입술헤르페스, 헤르페스바이러스감염	대상포진
	생식기능 장애(남성)	전립선비대	양성전립선비대증
	정신질환	식욕부진, 우울증, 과민성, 발기기능장애, 불면증, 수면장애	우울증, 수면장애
	일반적 심혈관 질환	기립성저혈압, 저혈압	
	청력 및 전정기관 장애	이명, 급성청력상실, 메니에르병, 상세불명의귀질환	이명, 메니에르병
	신생물	갑상샘암종, 폐암, 폐암종	폐암
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	관상동맥폐색, 심근경색증, 협심증, 협심증악화	
	기타 용어	백내장적출술, 열상, 찢긴상처	
	심장 박동 장애	서맥, 심계항진, 심방세동악화	심계항진
	혈관 질환	뇌경색, 일과성허혈발작, 죽상경화증	뇌경색, 일과성허혈발작
	내분비 질환	갑상선기능저하증, 결절성갑상선	갑상선기능저하증
때때로 (0.1~5%미만)	위장관계 장애	설사, 소화불량, 변비, 위염, 위염악화, 메스꺼움, 오심, 구토	설사, 위염, 구토
	호흡기계 질환	기침, 가래질환, 기관지염, 비인두염, 콧물, 폐렴, 호흡곤란	
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 고지혈증, 당뇨합병증, 당뇨병악화, 이상지질혈증, 중성지방증가	
	전신적 질환	효과부족, 가슴통증, 허리통증	효과부족
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 현훈(vertigo), 뇌장애	
	근육-골격계 장애	관절통, 목/어깨통증, 관절증	
	피부와 부속기관 장애	가려움증	가려움증
	시각장애	당뇨병성망막병증	
	간 및 담도계 질환	ALT증가, AST 증가	
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증	
	일반적 심혈관 질환	고혈압	

<알로글립틴 및 메트포르민>
국내에서 재심사를 위하여 616명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.49%(40/616명, 총 46건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.16%(1/616명, 1건)
때때로 (0.1~5%미만)	호흡기계 질환	폐렴

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.71%(29/616명, 33건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.44%(15/616명, 15건)
때때로 (0.1~5%미만)	전신적 질환	효과부족, 전신쇠약, 가슴통증, 다리통증	효과부족
	위장관계 장애	하복부통, 변비, 위염악화, 위염, 위식도역류, 가슴쓰림	변비, 위염악화, 위식도역류, 가슴쓰림
	대사 및 영양 질환	이상지질혈증, 혈당증가, 고혈당증, 고지혈증	혈당증가, 고혈당증
	호흡기계 질환	인두염, 폐렴	
	정신질환	식욕부진, 불면증	
	피부와 부속기관 장애	가려움, 피부농종	
	심장 박동 장애	심방세동	
	근육-골격계 장애	목/어깨통증	
	비뇨기계 질환	신경인성방광	

5. 일반적 주의
1) 유산산증: 유산산증은 매우 드물지만, 이 약의 치료중 메트포르민이 축적에 의해 발생할 수 있는 심각한 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐 질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이 가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.
메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(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, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.
덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 젖산농도와 이 약의 혈중 농도 등도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.
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 있다.
유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
2) 췌장염: 알로글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약을 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 의심된다면 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.
3) 과민반응: 시판 후 알로글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 중증의 피부질환을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다. 다른 DPP-4 저해제를 복용하였을 때 혈관부종이 발생하였던 환자들은 이 약의 투여 시 혈관부종이 발생할 수 있으므로 신중히 투여한다.
4) 간 기능에의 영향: 몇몇 보고서가 가능한 원인을 확인하기 위해 필요한 정보가 불충분함에도 불구하고 알로글립틴을 투여한 환자에서 치명적, 비치명적 간부전이 발생하였다는 시판 후 조사 보고가 있었다. 무작위 대조 시험에서 혈청 ALT가 정상치의 3배 이상으로 상승하는 것이 관찰되었다: 알로글립틴 투여군에서 1.3%, 모든 대조군에서 1.5%.
2형 당뇨병 환자들은 간기능 검사를 비정상으로 나타나게 하는 지방간을 가지고 있을 수 있으며, 또한 치료 또는 관리될 수 있는 다른 형태의 간질환을 가지고 있을 수 있다. 그러므로 이 약을 처음 투여하는 환자에서 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 간기능이 비정상적인 환자에서는 신중히 투여한다. 간상해를 나타내는 피로, 식욕부진, 우상복부 불편, 흑색뇨 또는 황달 등의 증상이 확인된 환자는 즉시 간기능 검사를 실시한다. 임상적 측면에서 만일 환자에서 임상적으로 유의한 간효소 수치 상승이나 비정상적인 간기능 상태가 지속되거나 악화되었다면 이 약의 투여를 중지하고 가능한 원인을 확인하기 위한 검사를 실시하여야 한다. 간기능 이상이 다른 이유로 설명되지 않는다면 이러한 환자에게 이 약을 재투여 하여서는 안된다.
5) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 된다.
이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/$1.73m^2$인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하 거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물 투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
6) 방사선 검사 및 수술 : 정맥 내 요오드 조영제를 사용하는 방사선 검사 (예, 정맥 urogram, 정맥 cholangiography, 혈관조영술 및 전산 단층촬영술)는 신기능의 급성 변화를 나타낼 수 있고, 메트포르민을 투여하는 환자에서 유산 산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 연구가 계획된 환자에서 이 약은 검사 시점 또는 검사 전 일시적으로 중단해야 하며, 검사 후 48시간 동안 중단하고, 신 기능을 재평가하여 정상으로 확인된 후에 다시 투여를 시작한다.
수술을 하는 경우 (단, 음식 및 음료의 제한과 관련이 없는 경미한 수술 제외), 이 약 투여를 일시 중단해야 하며, 환자의 경구 섭취가 재개될 때까지 그리고 신 기능이 정상으로 평가되면 다시 투여를 시작한다.
7) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 반응이 일어나면 이약의 투여를 즉시 중단하여야 한다.
8) 알코올 섭취: 알코올은 유산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
9) 비타민B_{12} 수치: 메트포르민에 대해 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B_{12} 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B_{12}-내부인자 복합체로부터 B_{12} 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B_{12}를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B_{12}나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B_{12} 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B_{12} 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
10) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 시: 알로글립틴인슐린 및 설포닐우레아와 같은 혈당저하제는 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서 알로글립틴과 병용 사용 시 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린이나 다른 혈당저하제의 감량을 고려할 수 있다.
메트포르민
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 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 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 투여한다.
11) 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 혹은 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
12) 수포성 유사천포창
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 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.
13) 대혈관질환 합병증에 대한 결과: 이 약 또는 다른 경구혈당강하제가 대혈관질환 합병증 위험을 감소시키는 것을 확증하는 임상시험은 없다.

6. 상호작용
(1) 알로글립틴/메트포르민염산염
알로글립틴 100mg 1일 1회와 메트포르민 1000mg 1일 2회 6일동안 병용투여한 결과 알로글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다.
이 약물에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 알로글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.
알로글립틴
1) 알로글립틴은 주로 신장으로 배설되며, CYP-450에 의한 대사는 미미하다. CYP 기질, 억제제 또는 신장으로 배설되는 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.
2) 약물상호작용의 생체외(In Vitro) 평가
In vitro시험에서 알로글립틴은 임상과 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4의 유도제도 아니고, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4와 CYP2D6의 저해제도 아닌 것으로 확인되었다.
3) 약물상호작용의 생체내(In Vivo) 평가
다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향
임상시험에서 알로글립틴이 표4의 CYP 효소에 의해 대사되거나 미변화체로서 뇨로 배설되는 약물들의 전신적 노출을 유의하게 증가시키지 않는다.
표4. 다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

알로글립틴	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C_{max}
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	1.189 (1.095, 1.291)	1.004 (0.919, 1.097)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	1.043 (0.982, 1.107)	0.993 (0.907, 1.087)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 (R)-와파린 1일 1회, 7일투여	0.988 (0.942, 1.036)	0.986 (0.920, 1.056)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 Caffeine 200mg 단회투여	1.049 (0.925, 1.190)	0.976 (0.918, 1.037)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	1.058 (0.975, 1.148)	1.051 (0.923, 1.197)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 8일투여	CYP2C9 기질 글리부리드 5mg 단회투여	0.994 (0.931, 1.061)	1.154 (1.060, 1.256)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 (S)-와파린 1일 1회, 7일투여	1.011 (0.972, 1.051)	0.998 (0.921, 1.080)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 톨부타미드 500mg 단회투여	0.971 (0.931, 1.020)	0.996 (0.958, 1.035)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2D6 기질 덱스트로메토르판 30mg 단회투여	1.260 (1.078, 1.472)	1.320 (1.138, 1.531)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP3A4 기질 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여	1.142 (1.014, 1.286)	1.127 (0.954, 1.330)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	CYP3A4 기질 에치닐에스트라디올 35mcg 1일 1회, 21일투여	0.986 (0.949, 1.024)	0.916 (0.868, 0.967)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	CYP3A4 기질 노르에친드론 1mg 1일 1회, 21일투여	1.025 (0.995, 1.056)	1.031 (0.977, 1.087)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP3A4 기질 미다졸람 4mg 단회투여	1.076 (0.979, 1.182)	1.127 (1.017, 1.248)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	0.997 (0.960, 1.036)	0.942 (0.852, 1.041)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	P-gp 기질 펙소페나딘 80mg 단회투여	1.321 (1.108, 1.574)	1.175 (0.954, 1.447)

알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향
알로글립틴을 표5의 약물들과 병용하였을 때 알로글립틴의 약동학에 있어 임상적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다.
표5. 알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

병용투여 약물	알로글립틴	알로글립틴의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C_{max}
신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.000 (0.972, 1.029)	0.895 (0.820, 0.977)
신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.065 (1.032, 1.099)	1.048 (0.984, 1.116)
CYP2C8/9 억제제 겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.129 (1.092, 1.167)	0.847 (0.733, 0.980)
CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	1.102 (1.078, 1.128)	1.097 (1.026, 1.173)
CYP2C9 억제제 플루코나졸200mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	0.991 (0.965, 1.019)	0.804 (0.701, 0.923)
CYP3A4 억제제 케토코나졸 400mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.154 (1.110, 1.200)	1.220 (1.096, 1.359)
CYP3A4 억제제 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	1.001 (0.964, 1.039)	1.087 (0.963, 1.227)
P-gp 억제제 사이클로스포린 600mg 단회투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.132 (1.041, 1.231)	1.054 (0.951, 1.167)
P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	1.028 (0.995, 1.062)	1.108 (1.016, 1.208)

메트포르민염산염
1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 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, 안지오텐신 전환효소 억제제
- 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 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간장애
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
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 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 다시 시작해야 한다.
4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T_{max}와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및약효가 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 메트포 르민의 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 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수있다.
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 영향을줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
8) 탄산 무수화효소 억제제: 토피라메이트 또는 기타 탄산 무수화효소 억제제 (예, 조니사미드, 아세타졸라미드, 디클로로페나미드)는 혈중 중탄산염을 감소시키고, 비-음이온 차이, 염소과잉혈 대사성산증을 유도하는 경우가 많아 이러한 약물들과 병용 시, 대사성 산증을 유도할 수 있다. 이러한 약물들은 메트포르민을 투여하는 환자에서 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의해서 사용해야 한다.
9) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.
메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조 연구가 없으므로, 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
2) 수유부에 대한 투여
동물시험에서 알로글립틴과 메트포르민염산염은 각각 모두 유즙으로 분비되는 것으로 나타났다. 알로글립틴이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으나, 메트포르민염산염은 사람 모유에 적은 양이지만 분비가 되는 것이 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여
소아에서의 이 약에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.
이 약의 임상시험에 참여한 총 환자(N=2095) 중 65세 이상은 343명(16.4%)이었고, 75세 이상은 37명(1.8%)이었다.
고령자와 젊은 환자군 사이에 반응성의 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

10. 과량투여 시 처치
알로글립틴
임상시험에서 투여된 최고 용량은 건강한 성인에의 단회투여 800mg, 제2형 당뇨병 환자에의 14일간 1일 1회 투여 400mg이었다. 이러한 한계 용량(권장 임상용량의 각 32배, 16배)에서 보고된 이상반응은 없었다. 과량투여가 발생하였을 경우 의료기관은 환자의 상태에 따라 임상적으로 필요한 모니터링과 치료를 고려할 수 있다. 임상적 판단에 따라 위장관내의 흡수되지 않은 약물의 제거를 고려할 수 있다.
알로글립틴은 거의 투석되지 않아 3시간의 혈액투석으로 약 7%가량 제거된다. 따라서 과량투여시 혈액투석은 권장되지 않으며, 복막투석의 효과는 확인되지 않았다.
메트포르민염산염
50그램 이상의 양을 투여한 경우를 포함하여 메트포르민의 과량 투여가 있었으며, 증례의 약 10%에서 저혈당이 보고되었으나, 메트포르민과의 인과관계는 확립되지 않았다. 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 유산 산증이 보고되었다.
메트포르민은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보
알로글립틴과 메트포르민의 초기병용
식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴과 메트포르민 초기병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 알로글립틴과 메트포르민의 초기병용(12.5/500 mg, 12.5/1000 mg, 1일 2회)은 각각의 단독요법 대비 HbA1c의 유의한 개선을 보였으며, HbA1c 7% 미만에 도달한 대상자 비율은 각각의 단일제 단독요법 대비 유의하게 높았다(표6). 또한 알로글립틴과 메트포르민의 초기병용은 알로글립틴 단독요법 또는 메트포르민 단독요법 대비 FPG에 대해 유의한 감소를 보였다.
표6. 알로글립틴과 메트포르민 초기병용의 혈당강하 효과를 알로글립틴 단독요법 또는 메트포르민 단독요법과 비교한 26주 임상시험결과*

유효성 평가변수	위약	알로글립틴 12.5mg (1일 2회)	메트포르민 500mg (1일 2회)	메트포르민 1000mg (1일 2회)	알로글립틴 12.5mg + 메트포르민 500mg (1일 2회)	알로글립틴 12.5mg + 메트포르민 1000mg (1일 2회)
HbA1C (%)	N=102	N=104	N=103	N=108	N=102	N=111
베이스라인 (평균)	8.5	8.4	8.5	8.4	8.5	8.4
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	0.1	-0.6	-0.7	-1.1	-1.2	-1.6
메트포르민 단독투여 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-	-	-0.6‡ (-0.9, -0.3)	-0.4‡ (-0.7, -0.2)
알로글립틴 단독투여 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-	-	-	-0.7‡ (-1.0, -0.4)	-1.0‡ (-1.3, -0.7)
HbA1c 7% 미만에 도달한 대상자 비율, %(n/N)§	4% (4/102)	20% (21/104)	27% (28/103)	34% (37/108)	47%‡ (48/102)	59%‡ (66/111)

*이중눈가림 중단 또는 혈당 구제 치료가 필요한 환자의 설포닐우레아 구제 치료 전 Last observation (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 지리적 영역, 베이스라인 수치에 대해 보정된 Least square 평균
‡메트포르민 단독투여 및 알로글립틴 단독투여 대비 p-value<0.05
§로지스틱 회귀분석을 사용한 비교

메트포르민 단독요법에 대한 알로글립틴의 추가 병용
메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 26주간 알로글립틴 25 mg의 추가 병용투여는 위약 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며 (표7), FPG에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 보였다.
표7. 메트포르민 단독요법에 대한 알로글립틴 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상 시험 결과*

유효성 평가변수	메트포르민	
	위약	알로글립틴 25mg
HbA1C (%)	N=103	N=203
베이스라인(평균)	8.0	7.9
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.1	-0.6
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.5‡ (-0.7, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	18% (19/104)	44%‡ (92/207)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역 및 베이스라인 메트포르민 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.001

티아졸리디디온과 메트포르민 병용요법에 대한 알로글립틴의 추가병용
피오글리타존과 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨 환자를 대상으로 알로글립틴의 추가병용에 대한 유효성과 안전성을 평가를 위한 이중눈가림, 52주 연구가 수행되었다. 이 연구에서는 피오글리타존 30 mg 과 알로글립틴 25 mg 병용투여군에서 피오글리타존 45 mg 상향 적정군 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표8), FPG에서 유의한 개선을 보였다.
표8. 피오글리타존과 메트포르민 병용요법에 대한 알로글립틴의 추가병용의 혈당강하효과를 피오글리타존 상향 적정군과 비교한 52주 임상시험결과*

유효성 평가변수	메트포르민	
	피오글리타존 45mg	알로글립틴 25mg +피오글리타존 30mg
HbA1C (%)	N=394	N=397
베이스라인(평균)	8.1	8.2
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.3	-0.7
피오글리타존 45mg+ 메트포르민 투여군 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.4‡ (-0.5, -0.3)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(n/N)	21% (85/399)	33%§ (134/404)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인, 지리적 영역 및 베이스라인 메트포르민 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡메트포르민+피오글리타존 투여군과 0.025 단측검정에서 비열등하며, 통계적으로 우월
§메트포르민+피오글리타존 45mg 투여군과 비교 p-value<0.001

인슐린과 메트포르민 병용요법에 대한 알로글립틴의 추가병용
인슐린 단독 또는 인슐린과 메트포르민 병용으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 알로글립틴 추가병용의 유효성과 안전성을 평가를 위한 26주, 이중눈가림, 위약대조 연구가 수행되었다. 26주간 알로글립틴 25 mg의 추가 병용투여는 위약대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며(표9), FPG에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 혈당강하제 배경요법에 대한 하위군 분석결과 메트포르민의 병용여부에 상관없이 임상적으로 유의한 혈당강하 효과가 나타났다.
표9. 인슐린(+/-메트포르민) 요법에 대한 알로글립틴 추가병용의 혈당강하 효과를 위약과 비교한 26주 임상 시험 결과*

유효성 평가변수	인슐린(+/-메트포르민)	
	위약	알로글립틴 25mg
HbA1C (%)	N=126	N=126
베이스라인(평균)	9.3	9.3
베이스라인 대비 변화량 (LS평균†)	-0.1	-0.7
위약 대비 차이 (LS평균†, 95%CI)	-	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
HbA1c 7% 이하에 도달한 대상자 비율, %(명)	1% (1/129)	8% (10/129)

*LOCF; Last observation carried forward (full analysis set, FAS 분석군)
†치료, 베이스라인 수치, 지리적 영역, 베이스라인 치료요법(인슐린 또는 인슐린+메트포르민) 및 베이스라인 일일 인슐린 용량에 따라 보정된 Least square 평균
‡위약 대비 p-value<0.05

2) 독성시험 정보
메트포르민염산염
메트포르민염산염은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암 · 수 마우스 모두에서 메트포르민염산염과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민염산염에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
복귀돌연변이시험(S. typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민염산염의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
암 · 수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민염산염에 의해 영향을 받지 않았다.

【포장단위】
네시나메트정12.5/500밀리그램, 네시나메트정12.5/1000밀리그램
60정/통, 30정/통, 28정(7정/PTPX4), 60정(10정/PTPX6)
네시나메트정12.5/850밀리그램
60정(10정/PTPX6)

【저장방법】
기밀용기, 실온(1~30℃)보관/사용기한은 외부포장 참조

【제조원】
12.5/500밀리그램, 12.5/850밀리그램, 12.5/1000밀리그램
· 제조자: Takeda GmbH(원료칭량에서 필름코팅)
Lehnitzstrasse 70-98 Oranienburg, Brandenburg, 16515, Germany
· 제조자: AUPA BIOPHARM CO., LTD(포장)
1Kwang-Fu Rd, Huko/Hsin Chu Hsien, Taiwan

【수입자】
㈜셀트리온제약
충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82 / Tel. 080-850-3611(~2)

*의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
*의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
*구입시 사용기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
*부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 셀트리온제약(080-850-3611)(~2))으로 연락 바랍니다.
*부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.
*본 설명서 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 셀트리온제약 홈페이지(www.celltrionph.com)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

개정연월일: 2022년 12월 06일

91236220 rev3