

제2형당뇨병병치환자 엠플로엠사별칭	전문의약품
	
5/1000밀리그램, 10/1000밀리그램, 12.5/1000밀리그램, 25/1000밀리그램 엠플글리클로진, 메트포르민염산염	
■원료약품 및 그 분량 : 이 약 1정 중 엠플로엠사별칭5/1000밀리그램 유효성분: 엠플글리클로진(별구)..... 5mg, 메트포르민염산염(별구).....1000mg 정기제(타르색소): 황색4호(타르타라진)알루미늄레이크, 청색1호알루미늄레이크 동물유래성분: 유당수화물(소의 우유에서 유래) 기타 첨가제: 메타규산알루미늄사그네솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네솔, 오파드라이 투름(O3K19229), 차지화한도이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스 카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드로멜로오스	
엠플로엠사별칭12.5/1000밀리그램 유효성분: 엠플글리클로진(별구)..... 10mg, 메트포르민염산염(별구)..... 1000mg 정기제(타르색소): 황색4호(타르타라진)알루미늄레이크 동물유래성분: 유당수화물(소의 우유에서 유래) 기타 첨가제: 메타규산알루미늄사그네솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네솔, 오파드라이 투름(O3K19229), 차지화한도이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스 카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드로멜로오스	
엠플로엠사별칭25/1000밀리그램 유효성분: 엠플글리클로진(별구)..... 12.5mg, 메트포르민염산염(별구)..... 1000mg 정기제(타르색소): 청색1호알루미늄레이크 동물유래성분: 유당수화물(소의 우유에서 유래) 기타 첨가제: 메타규산알루미늄사그네솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네솔, 오파드라이 투름(O3K19229), 차지화한도이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스 카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드로멜로오스	

엠플로엠사별칭25/1000밀리그램 유효성분: 엠플글리클로진(별구)..... 25mg, 메트포르민염산염(별구)..... 1000mg 정기제(동물유래성분): 유당수화물(소의 우유에서 유래) 기타 첨가제: 메타규산알루미늄사그네솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네솔, 오파드라이 투름(O3K19229), 차지화한도이드록시프로필셀룰로오스, 적색산화철, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스 카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드로멜로오스	
■성상 엠플로엠사별칭5/1000밀리그램: 흰색과 연한 초록색의 양면이 불룩한 타원형 서방성 필름코팅정 엠플로엠사별칭10/1000밀리그램: 흰색과 연한 노란색의 양면이 불룩한 타원형 서방성 필름코팅정 엠플로엠사별칭12.5/1000밀리그램: 흰색과 연한 파란색의 양면이 불룩한 타원형 서방성 필름코팅정 ■엠플로엠사별칭25/1000밀리그램: 흰색과 연한 분홍색의 양면이 불룩한 타원형 서방성 필름코팅정	
■효능·효과 이 약은 엠플글리클로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 혈당이 충분히 조절되지 않는 성인 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사별증에 대한 예방적 사용상의 주의사항 12. 전진투여 위한 정상조 3 임상시험 결과를 참고한다.	
■용법·용량 항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대전정용량인 엠플글리클로진25mg과 서방성 메트포르민염산염으로서 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 각 환자의 현재저혈당, 유효성 및 내성능을 고려하여 결정한다. 이 약은 메트포르민으로 인한 위장관계 이상현상을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 저녁 시간에 복용한다. 이 약 10/1000mg 서방정 또는 25/1000mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다. 이 약 5/1000mg 서방정 또는 12.5/1000mg 서방정를 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.	

메트포르민 사용과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해서 메트포르민염산염의 용량 증가는 서서히 진행되어야 한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 찜거거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 조성분이 포함되어 있지 여부에 대해서는 알려지지 바 없다. 만약 환자가 이 약인 다른 중제에서 발견되었는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의문적인 혈당이 적절히 조절되고 있지 지못하여야 한다(사용상의 주의 사항, 5. 일반적 주의할 점 참조).	
- 메트포르민 단독 또는 다른 약물과 병용요법에서 약으로 전환하는 환자는 엠플글리클로진의 기존 용량과 메트포르민의 기존 복용량 모두를 중단, 메트포르민 속박상에서 서방성 제제로의 전환 시, 병용제에 근밀하여 5나리발되어야 하며 투여량이 적절히 이루어져야 한다. - 이 약과 설보남우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설보남우레아 또는 인슐린의 용량간소를 고려할 수 있다.(사용상의 주의사항 4. 이상반응 및 6. 상호작용참조).	
특수 집단 신장에 따른 용량조절이 필요하므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 필요하다. 경증의 신장장애(크레아티닌청소율(CrCl)≥60mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR)≥60mL/min/1.73m ² 미만)에 이 약의 용량조절을 필요치 않다. 중증신장장애(CKD stage 3A, 크레아티닌청소율(CrCl)≥45mL/min 및 (60mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR)≥45mL/min/1.73m ² 및 (60mL/min/1.73m ² 에서 내약성이 우수하고 유산산염(CrCl)이 45mL/min이하) 또는 추정사구체여과율(eGFR)45mL/min/1.73m ² 미만으로 감소되는 경우, 이 약을 즉시 중단하여야 한다.	
75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다.	

1. 경고 메트포르민염산염 1) 심한 유산산증(acidic acidosis)을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다. 2) 인슐린, 설보남우레아와 같은 다른 당뇨병증상제 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당증을 일으킬 수 있으므로 주의한다.	
2) 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분인 엠플글리클로진 및/또는 메트포르민 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 중증도(stage3b) 이상의 신장애 또는 신부전 환자(크레아티닌청소율 <45mL/min 또는 사구체 여과율 <45mL/min/1.73m ²) 3) 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태: 예를 들어, 탈수, 중증 감염, 심혈관계 허혈(쇼크), 급성 신장장애, 폐혈종	
4) 제2형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 동반하거나 그렇지 않은 당뇨병 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨병 케톤산증은 인슐린으로 치료한다).	
5) 급성 병성 전신성 홍반성 환자 6) 급성 및 만성 신장장애 환자 7) 신장성 요독 증후군을 겪거나 투여하는 검사에: 단백뇨조증, 혈장 단백뇨증, 혈관 단백뇨증, 단백뇨를 포함한 고혈압성 단백뇨증 등을 받은 환자 (급성사구전을 일으킬 수 있고, 메트포르민을 투여하면 이 증상은 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 감기가 계획된 환자 중 사구체 여과율 <60mL/min/1.73m ² 인 경우는 적어도 검사 시작 또는 시점에 이 약의 투여를 중단하여야 한다) 48시간 이내에 재투여가 불가능하다. 3) 신증 재발가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 재시작한다. 중증도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45-60mL/min/1.73m ² 인 이 약은 요독에 조장제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에 재투여가 불가능하다. 신기능 재발가 후 추가 손상 위험이 있을 것으로 판단된 이후에만 재투여한다.)	
8) 중증 감염증 또는 중증의 위산성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하며 위산성의 급성적 증상(식욕 회귀증과 신기능이 정상으로 평행할 때)를 다시 시작하여야 한다. 9) 수술 과정의 경우에도 중증도 쇼크와 수액의 섭취에 제한이 있는 가벼운 수술은 제외) 이 모든 수술 48시간 이내에 중증도 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판단된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.	
10) 영양장애, 탈수, 기생충, 식욕장애, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자 11) 21일 또는 소년환자 21일에는 유산산증의 위험이 있는 환자(대부분은 일반적으로 임상적 또는 실험실검사로 21 일간의 휴거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다). 패혈증, 중증의 폐기종에 의해 21일 가려 재산산증증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취, 탈수, 중독, 신, 구토 등의 위장장애 환자	
12) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁내 성장 지연 위험이 있는 임신부 13) 조직 저산소증을 유발할 수 있는 다량의 질환(특히 인슐린 투여로 인한 신장 질환의 악화): 비대상성 산부전, 출혈기전증, 저산기 신경장애, 쇼크 14) 이 약은 우유를 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제자 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.	

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 약의 작용 메커니즘은 혈액투석을 통한 것/ 또는 메트포르민 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 중증도(stage3b) 이상의 신장에 대해 신부전 환자(크레아티닌청소율 <45mL/min 또는 사구체 여과율 <45mL/min/1.73m²)
- 3) 신기능에 영향을 줄 수 있는 금성 상태: 예를 들어, 탈수, 중증 감염, 신혈관계 허탈(쇼크), 금성 신장증, 패혈증
- 4) 제형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병성 케톤산증을 포함하는 금성 또는 만성 당뇨병성 신장 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제형 당뇨병과 당뇨병성 케톤산증은 인슐린으로 치료한다).
- 5) 당뇨병성 전혼수
- 6) 금성 및 불안정형 신부전 환자
- 7) 병사서 24시간 이상을 경험해 온 투여하는 경우(예: 정맥요로요법, 정맥관급속요법, 혈관조영술을 사용한 혈관확장술중요법 등)을 받는 환자 (구성신부전을 일으킬 수 있고 메트포르민을 투여하면 환자에게는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 환자(제형 당뇨병 환자, 사구체 여과율 <60mL/min/1.73m²)인 유산산증은 적어도 검사 시점 또는 신장이나 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재검사가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 있을 것으로 판단되면 이혼환만 치료해야 한다. 중증도 신장장애의 경우(사구체 여과율 <45-60mL/min/1.73m²)인 이 약은 오히려 신장장애 또는 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재검사가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 있을 것으로 판단되면 이혼환만 재검한다.)
- 8) 중증 감염 또는 중증의 신장 이상 전신상태에 환자에게는 이 약의 투여를 일시적으로 중지되어야 하고, 감염의 경우 신장 검사 회복과 함께 신기능이 정상으로 판단될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 9) 수초 과량의 경우(메탈로이드와 수초의 신장에 재해가 없는) 가벼운 수초성 재와 이 약은 수초 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 수초가 정상이라고 판단된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 영양불균형, 기타 영양, 영양상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 2) (17)는 장애(수분과 17)는 유산산증의 몇몇 증상과 관련이 있다. 때때로 일반적으로 임상적 또는 실험적으로 신장 기능의 증가가 있는 환자에서는 이 약의 투여를 폐해야 한다. 패혈증, 중증의 패혈증에 대한 환자 및 중증 신장질환을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취, 탈수, 탈수, 신, 구토 등의 위장장애 환자
- 3) (18)는 부전 신장질환 및 자궁내 성장 지연 위험이 있는 임신부
- 4) (19)는 신장질환을 유발할 수 있다. 대량의 혈관확장제나 급속 혈관 수축제 또는 만성 질환(의 약학): 비대생성 신부전, 고혈압, 고지혈증, 고지

16) 엔도스라이프와 같은 SQL2.7 자체제도를 배반하는가에 영향을 줄 수 있는 병원 기지철형이 있는 환자에서 대변이 이온성으로 노랑~초록색 인하여 질량의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 엔도스라이프를론진과 같은 SQL2.7 자체제도를 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

17) 노 실험실적 평가
이러한 병용은 환자들은 엔마글리블론진 작용기전으로 인하여 노 중 포도당에 대한 감에서 영향을 다닐 것이다.
18) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다.
19) 질인 SQL2.7

다만 SQL2.7 자체제의 정기간 임상연구에서 하지 절단(주 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계절 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마른기자로, 임상적/임상적 발과 관련에 대하여 환자/의 상담은 것이 중요하다.

20) 회음부 고지무에 대한 조치
SQL2.7 자체제를 복용한 환자에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 일련의 회음부 파괴가 보고되었다. 회음부 파괴는 남성/여 성 모두에서 보고되었으며 이에 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약물 투여는 발열 및 불면증과 함께 생식기 또는 회음부 조직의 통증, 지루, 흉부 또는 부비 인두에는 경우 회음부 파괴 여부를 확인해야 한다. 회음부 파괴가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하여 혈당 조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

21) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 아이작 정상인을 미리 알려야 한다.

6. 상호작용

1) 일반
건강한 자원에서 엔마글리블론진(50mg 1일 1회)과 메트포르민연산염(1000mg 1일 2회)을 함께 투여할 때 각 개별 성분은 약동학에 유의한 변화가 있지 않았다.
이여 대한 단독적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 엔마글리블론진과 메트포르민연산염 각각에 대한 연구가 실시되었다.

2) 엔마글리블론진

(1) 약력학적 상호작용
① 노제: 엔마글리블론진은 티아지드와 루프제 이뇨제의 약효를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
② 인슐린 및 인슐린 분비장애: 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 엔마글리블론진과 함께 사용할 때 저혈당의 위험을 낮추기 위해 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다 (용법용량 항 참조).

3) 1.5-Ag (anhydrousluclotil) 시험
SQL2.7 자체제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1.5-Ag 측정은 신뢰할 만 하지 않아야 하며, 1.5-Ag 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않았다, 혈당 조절을 모니터링할 시 다른 방법을 사용한다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다른 약물의 엔마글리블론진에 대한 영향
생체내(in vitro) 자료는 현재 네 엔마글리블론진의 주요 대사 경로가 유리된 글루코수스-글루루노스-6-인산염(UDP-glucose)에 의해 인산화되고 UGT1A8 및 UGT2B7에 의한 글루쿠루손화임을 시사한다. 엔마글리블론진은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATPB1의 기질이다. OAT1 및 OCT2의 기질로는 작용하지 않는다. 엔마글리블론진은 P-glycoprotein 및 BCRP (breast cancer resistance protein)의 기질이다.

엔마글리블론진과 프라베나이드(UGT 효소저해제, OAT3 저해제)와 함께 투여시 엔마글리블론진 혈장노도(Cmax)와 노드-시간 면적(AUC)가 각각 26%, 53% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

엔마글리블론진 UGT 유도 영향은 연구되지 않았다. 유습성이 감소할 위험이 있으므로, 이미 알려진 UGT 효소의 유도제와의 병용은 피해야 한다.
전립포종(OAT3의 생체외(in vitro) 자체제, OATP1B1/1B3 약물 수송체 자체제)와 상호작용 연구에서 병용 시 엔마글리블론진 Cmax와 AUC가 각각 15%, 59% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

리파라민(사포의 병용에 의한 OATP1B1/1B3 약물 수송체의 저해는 엔마글리블론진 Cmax와 AUC를 각각 75%, 35% 증가시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

엔마글리블론진 노출도는 P-gg 자체인 배라피딜의 병용여부에 관계없이 유사하였는데, 이는 P-gg 저해가 엔마글리블론진에 대해 임상적으로 유의한 영향이 없었음을 나타낸다. 상호작용 연구 결과 엔마글리블론진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메클리리드, 시타글립틴, 리나글립틴, 외파린, 배라피딜, 라미피딜, 실리사티딘에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨병 환자에서 토라미디드, 히드록시플로리다이드에 의해 변하지 않았다.

② 엔마글리블론진의 다른 약물에 대한 영향

엔마글리블론진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리튬 농도는 엔마글리블론진과 투여 및 용량 변경 후에 다시 자주 측정하여야 한다. 혈청 리튬 농도와 관련성을 측정할 의에게 환자 기록을 확인한다.

생체내(in vitro) 연구에서 엔마글리블론진은 CYP450 isozoms를 저해하지가 불활성화시키거나 유도하지 않는다. 엔마글리블론진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7를 저해하지 않는다. 따라서, 엔마글리블론진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT isozoms에 관련된 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다.

엔마글리블론진은 치료 용량에서 P-gg를 저해하지 않는다. 생체외(in vitro) 시험을 근거로, 엔마글리블론진은 P-gg 기질 약물과 상호작용할 위험은 낮을 것으로 예상된다. 엔마글리블론진과 P-gg 기질인 다국산성 병용투여했을 때 다국산의 AUC 및 Cmax가 각각 6%, 14% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

생체외(in vitro)에서 엔마글리블론진은 임상적으로 유의한 혈당조에서 OAT3, OATP1B1 및 OATPB1과 같은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않는다. 따라서 이는 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용을 일으킬 것으로 예상된다.

건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엔마글리블론진은 메트포르민, 글리메클리리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 외파린, 라미피딜, 다국산, 이노제 및 경구용 피임제에 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.

3) 메트포르민연산염

(1) 다른 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증가 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
-혈당강하 작용을 증가시키는 약제
인슐린저해, 설폰닐우레아 및 설폰닐우레아계 약제, 메글리티나이드계 (레파글리리드 등), α-글루코시데이스 자체제, 단백동화스테로이드, 구아네딘, 실리실살염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 자체제

-혈당강하 작용을 감소시키는 약제
에피네프린, 고간지압제, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬 에스트로겐, 경구용 피임약, 차아아과 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니도민, 갈슘제제제

-다른 약물: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
-급성 또는 만성실소
-간장애

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

3) 오도 표지 조영제: 신부전성 요오드가 표지된 조영제를 섭취 후 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적과 유발할 수 있는 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 오도 표지 조영제를 이용한 환자를 시작하기 전 또는 시작 후 메트포르민을 투여할 것을 중단해야 하며 적어도 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 수산 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다 (2. 다른 환자에게는 투여하지 말 것 참조).

4) 글리부리드: 제2형 당뇨병 환자에서 대한 단체 투여 연구에서 메트포르민과 글리부리드의 병용 또는 메트포르민의 약물 동태학적 또는 약물 독태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부리드와 AUC와 Cmax가 유사한 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 각 1. 연구에서 단체 투여와 메트포르민의 혈당 노도와 약물 동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 중요성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 포로세미드: 건강한 사람에게서 단체투여로 메트포르민과 포로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물동태학적 수치가 영향을 받지는 것을 나타낸다. 포로세미드는 메트포르민과 신장 청소율의 유익적인 것이 메트포르민의 혈당노도를 증가시키며, 혈당 Cmax를 22%, 혈당 AUC를 19% 감소시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때 단일 투여와 함께 포로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 포로세미드의 신장 청소율도 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 포로세미드의 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유의한 정보는 없다.

6) 네비티드: 정신인 건강한 자원에서 단체투여로 메트포르민과 네비티드의 약물상호작용에 대한 연구는 네비티드와 신장 청소율 투여가 혈당 네 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 오중 배설을 증가시킨다. 1ma와 혈당저는 영향이 없다. 네비티드는 메트 포로민의 흡수를 감소시킨다. 메트포르민은 네비티드에 영향을 끼치 지 아니지 않는다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화를 야기하거나 신기능과 관련된 병변(배설되는 양이온)과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약제: 메트포르민은 유기양 이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.

-OCT1 약제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음

-OCT1 유도제(리파라민 등)와 병용 시 메트포르민의 위작용 및 약효가 증가될 수 있음

-OCT2 약제(시타글립틴 등)와 병용시 고간지압, 라니글리드, 토라미디드, 실리사티딘과 프로베나이드와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈당 노도가 상승 될 수 있음

-OCT2, OCT1 또는 OCT 약제제(크리조티딘, 올리파틴)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

메트포르민과 OCT에 대하여 이러한 약물은 병용 하 할 경우 메트포르민의 혈당 노도가 상승할 수 있으므로, 이 제에 대하여 특히 신장애 환자에서 경우 주의가 필요하다. OCT 약제제/유도제는 메트 포로민의 약물을 분해시킬 수 있으므로 병용할 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다. 또한, 신약제 COX-II(Cycloo-oxygenase) 약제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 2-아미노벤조트린산소 약제제(Angic inhibitors, 2-아미노벤조트린산소유제, 갈렙제(angiotensin II receptor antagonists), 0-아제(특히 0-아제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 신기능을 저하할 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우에는 신기능을 주의하여야 한다.

(8) 기타: 건강한 사람에게서 대한 단체 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 이 약이 이부프로펜과 병용 투여할 때 신기능에 영향을 미치지 않았다. 메트포르민이 혈청 단백과도 결합하는 등 무위해 충돌 가능성도 없다. 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰닐우레아와 비교할 때, 실리실산, 실리마이드, 클로르페니도클과 프로베나이드와 신기능 단백질과 대량 결합하는 약제들은 상호작용이 적다.

7. 일반 및 수유부에 대한 투여

1) 일반
임부에서 이 약 및 이 약의 개별 구성성분의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 임부 또는 임신 하고 있을 의자에게는 여성에게는 투여하지 않는다. [메트포르민은 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고 없이 임부에게는 유산산증이 일어나지 않다.], 엔마글리블론진 단독 투여에 대한 비임상시험에서 초기 배발생과 관련하여 작간작용으로 유해한 영향은 보이지 않았으나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 최근의 연구에서 임신 기간 동안 비임상시험에서 혈당 노도가 선천성 기형의 높은 빈도를 일으킨 전후 사산률과 관련이 있다고 보고되었으나, 가능한 정제에 가까운 용량을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들의 신기능 공동모 견해이다.

2) 수유부

메트포르민은 사람 모유를 통해 배비된다. 모유 수유중인 신생아/유아에서의 이상현상은 관찰되지 않았다. 엔마글리블론진(이 사람 모유를 배비하지는)에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엔마글리블론진과 메트포르민은 모유를 통해 배비된다. 신생아/유아에 대한 유습성을 배제할 수 있다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.

3) 생식능

이 약 및 이 약의 개별 구성성분의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구되지 없다. 동물 구성성의 동물시험에서 수태율과 관련하여 작간작용으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 효용성은 확립되지 않았으므로 18세 미만의 소아에게 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

노 중 포도당 배설에 대한 엔마글리블론진의 영향은 체내 수분 함량에 영향을 줄 수 있는 삼투압인식 노와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 제2형 당뇨병의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다 (4. 이상현상 항 참조).

메트포르민은 신장 배설을 통해 배설되고 고령 환자는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 시기를 결정할 수 있다. 고령자의 정제적 소 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여에서의 처리

1) 중상
엔마글리블론진
최대임상시험에서 건강한 피험자에게 엔마글리블론진 800mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단체투여 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg (1일 최대 권장용량의 4배)에 해당)까지 반복 투여하였을 때 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 엔마글리블론진은 노중 포도당 배설을 증가시키는 소변량을 증가시킨다. 소변량의 증가는 용량 의존적으로 않았으며, 임상적으로 유의하지 않았다. 시제에서 800mg를 초과하여 투여한 경험은 없다.

메트포르민연산염
메트포르민연산염을 85%까지 투여하였을 때 유산산증이 나타났기 했으나 저혈당이 관찰되지 않았다. 메트포르민연산염은 인공적인 혈당강하제로서 140mg/kg에 이르는 혈소름을 투여시킨다. 메트포르민연산염으로 과량투여 또는 이에 수반되는 위험은 유산산증을 일으킬 수 있다.

유산산증은 의학적으로 급급한 상태에 병행하여 치료되어야 한다.

2) 저지

리파민 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 리파민이 실시되어야 한다. 정제열 및 메트포르민연산염을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다.

혈액투석 시 엔마글리블론진의 제거에 대하여는 연구된 바 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않도록 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고환인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 전처리를 위한 정보

1) 약작용
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절 개선 목적으로 엔마글리블론진과 메트포르민연산염을 복합한 시정제 복합제이다. 엔마글리블론진은 SQL2.7(sodium glucose cotransporter)를 저해함으로써 저혈당이 신장포 포도당 재흡수를 억제하고 포도당의 노배설을 증가시켜 혈당 저하를 유도한다. 메트포르민은 간에서 포도당신생성(Gluconeogenesis)을 억제하는 기전을 통해 혈당을 낮추고, 간혹은 지방세포의 인슐린 저항성을 낮추는 것으로 알려져 있다.

2) 약동학적 특성

이 약(1000mg) 1정제 기가하면 약작용 엔마글리블론진 10mg, 단일투여와 메트포르민연산염 (서약형) 1000mg 단일제 각각을 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단체연구 투여 하여 32명의 혈당 엔마글리블론진 및 메트포르민을 측정할 결과, 엔마글리블론진 AUC, Cmax를 모두 2배 변화하여 통계적으로 유의함을 보였다. 혈당의 시험에서 시정제 1정과 단독 약 1정제를 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 식후 시 단체연구 투여하여 29명의 혈당 엔마글리블론진 90%와 메트포르민 80%를 비교하여, 2주 동안에 두 배 변화하여 통계적으로 유의함을 보였다. 기가평균비율의 90%에 따라 AUC가 80%~120% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. 메트포르민은 이 약에 따라 AUC가 증가되는 경향을 보였다.

이 약(25/1000mg) 1정과 기가하면 약작용 엔마글리블론진 25mg, 단일투여와 메트포르민연산염 (서약형) 1000mg 단일제 각각을 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단체연구 투여

하여 32명의 혈당 엔마글리블론진 및 메트포르민을 측정할 결과, 메트 포(정제복제AUC, Cmax)를 모두 2배 변화하여 통계적으로 유의함을 보였다. 기가평균비율의 90%에 따라 AUC가 80%~120% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. 혈당의 시험에서 시정제 1정과 단독 약 1정제를 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 식후 시 단체연구 투여하여 29명의 혈당 엔트포르민을 측정할 결과, 엔마글리블론진 AUC, Cmax를 모두 2배 변화하여 통계적으로 유의함을 보였다. 기가평균비율의 90%와 메트포르민 80%를 비교하여, 2주 동안에 두 배 변화하여 통계적으로 유의함을 보였다. 메트 포르민은 이 약에 따라 AUC가 증가되는 경향을 보였다.

3) 임상시험 방법

메트포르민 단독요법으로 혈당엔마글리블론진의 추가병용
메트포르민 단독요법으로 혈당엔마글리블론진 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 엔마글리블론진 10mg 또는 25mg의 추가병용의 효용성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 24주 임상시험 연구가 수행되었다. 엔마글리블론진 10mg 또는 25mg을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 혈당하락(HbA1c 개선)이 나타났으나(3.6), 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며 공복혈당(Fasting plasma glucose, FPG)에서 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 76주까지 유지되었다.

표3. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 엔마글리블론진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)(전체분석대상군)

메트포르민			
효율성 평가변수	위약	엔마글리블론진 10mg	엔마글리블론진 25mg
N	207	217	213
HbA1c(%)			
베이스라린(평균)	7.90	7.94	7.86
베이스라린 대비 차이 ^a	-0.13	-0.70	-0.77
위약 대비 차이 ^a (95% CI)		-0.57*(-0.72, -0.42)	-0.64*(-0.79, -0.48)
N	184	199	191
베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 ^a (%)	12.5	37.7	38.7

^a LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료
^b 베이스라린 및 충화에 대해 보정된 평균
^c 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아닌
^d p-값 <0.0001

메트포르민과 설폰닐우레아에 병용요법으로 혈당엔마글리블론진
제2형 당뇨병환자를 대상으로 메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 엔마글리블론진 25mg의 추가병용의 효용성과 안전성을 글리메클리리드(최대 4mg) 추가병용과 비교 평가하기 위한 이중눈가림, 104주 임상시험 연구가 수행되었다. 엔마글리블론진 25mg을 1일 1회 투여하여 HbA1c 개선이 나타났다. 체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 글리메클리리드 대비 통계적으로 의미 있는 FPG 감소가 나타났다. 체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 글리메클리리드 대비 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다.

표4. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 엔마글리블론진 25mg 추가병용을 글리메클리리드 추가병용과 비교한 104주 시험 결과(LOCF)(전체분석대상군)

메트포르민		
효율성 평가변수	엔마글리블론진 25mg	글리메클리리드(≤4mg)
N	765	780
HbA1c(%)		
베이스라린(평균)	7.92	7.92
베이스라린 대비 차이 ^a	-0.66	-0.55
글리메클리리드 대비 차이 ^a	-0.11*(-0.20, -0.01)	

^a LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료
^b 베이스라린 및 충화에 대해 보정된 평균
^c 비열등성에 대한 p-값 <0.0001 및 우월성에 대한 p-값<0.0153

메트포르민과 엔마글리블론진의 추가병용

이전 당뇨병 병력 자료 경험에 없는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 메트포르민 단독투여 또는 엔마글리블론진 단독투여 대비 해당용량의 메트포르민과 엔마글리블론진 추가병용의 효용성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 요인 설계(factorial design), 24주 임상시험연구가 수행되었다. 엔마글리블론진과 메트포르민 추가 병용(5/500mg, 5/1000mg, 12.5/500mg, 12.5/1000mg, 1일 2회 투여)은 각각의 단일제 단독투여 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰으며 베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자에서 목표인 HbA1c 7% 미만 달성 비율은 각각의 단일제 단독요법에 비해 높았다(표5). FPG에서와 단독요법 대비 더 큰 감소를 보였었다(태석작성)도 평가.

표5. 효능치로검정하지 않는 환자를 대상으로 메트포르민과 엔마글리블론진 추가병용 요법을 단독요법과 비교한 24주 시험 결과(OC)(전체분석대상군)

효율성 평가변수	엔마글리블론진 10mg ^a	엔마글리블론진 25mg ^a	엔마글리블론진 10mg/단독투여	엔마글리블론진 20mg/단독투여	메트포르민 1000mg/단독투여	메트포르민 2000mg/단독투여
N ^b	161	167	165	169	164	164
HbA1c(%)						
베이스라린(평균)	8.68	8.65	8.84	8.66	8.62	8.69
베이스라린 대비 차이 ^a	-1.98	-2.07	-1.93	-2.08	-1.35	-1.36
엔마글리블론진 10mg 또는 25mg 단독투여 대비 차이(95% CI) ^c	-0.63*(-0.86, -0.40) ^d	-0.72*(-0.95, -0.49) ^d	-0.57*(-0.81, -0.34) ^d	-0.72*(-0.95, -0.48) ^d		
메트포르민 단독요법 대비 차이(95% CI) ^c	-0.79*(-1.03, -0.56) ^d	-0.33*(-0.56, -0.09) ^d	-0.75*(-0.98, -0.51) ^d	-0.33*(-0.56, -0.10) ^d		
N	153	161	159	163	159	158
베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 ^a (%)	63	70	57	68	43	32
메트포르민 1000mg/단독투여					38	58

^a 하루 중 투여용량으로 1일 2회 동일용량으로 분할 투여함

^b MMRM(Mixed Model Repeated Measures)을 사용한 전체 분석 집단(관찰된 중재).
FAS(OC)과 다른 MMRM 모델에는 지료, 신장 기능, 지력, 병력, 치료 상호작용별 병문 및 베이스라린 HbA1c가 포함됨

^c 분석은 관찰된 중재(observed case, OC) 접근법을 사용하여 전체 분석 대상군(full analysis set, FAS)에 대해 실시됨

^d 대상자 수에서의 대상자 수 (patients number in analyses set)

^e 베이스라린 수치에 대해 보정된 평균

^f 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아닌
^g p-값 <0.0002

메트포르민과 설폰닐우레아에 병용요법으로 혈당엔마글리블론진의 추가병용
메트포르민과 설폰닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 엔마글리블론진 10mg 또는 25mg의 추가병용의 효용성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 24주 위약 대비-대조 연구가 수행되었다. 엔마글리블론진 10mg 또는 25mg을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표6). 또한, 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며, 임상적으로 유의미한 FPG 감소가 보였다. 24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 연성시험에서 76주까지 지속되었다.

표6. 메트포르민과 설폰닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 엔마글리블론진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)(전체분석대상군)

메트포르민 + 설폰닐우레아			
효율성 평가변수	위약	엔마글리블론진 10mg	엔마글리블론진 25mg
N	225	225	216
HbA1c(%)			
베이스라린(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라린 대비 차이 ^a	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이 ^a (95% CI)		-0.64*(-0.79, -0.49)	-0.59*(-0.74, -0.44)
N	216	209	202
베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 ^a (%)	9.3	26.3	32.2

^a LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료
^b 베이스라린 및 충화에 대해 보정된 평균
^c 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아닌
^d p-값 <0.0001

메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당엔마글리블론진의 추가병용
메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 엔마글리블론진 10mg 또는 25mg의 추가병용의 효용성과 안전성을 이중 눈가림, 24주 임상시험 연구를 통해 평가되었다. 엔마글리블론진 10mg 또는 25mg을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표7). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소 및 FPG 감소가 확인되었다.

표7. 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 엔마글리블론진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF)(전체 분석 대상군)

메트포르민 + 피오글리타존(≥30mg)			
효율성 평가변수	위약	엔마글리블론진 10mg	엔마글리블론진 25mg
N	124	125	127
HbA1c(%)			
베이스라린(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라린 대비 차이 ¹⁾	-0.11	-0.55	-0.81
위약 대비 차이 ²⁾ (95% CI)		-0.45(-0.69, -0.21)	-0.70 ³⁾ (-0.73, -0.36)
N	118	116	123
베이스라린 LbA1c(%) ²⁾ (N=114)			