인쇄사양서 | Packaing Specification

유한양행

제품명	트라듀오엠파서방정10/5/1000mg, 25/5/1000mg	**규격**	281 * 310 mm
자재구분	첨부문서	**용지**	CL40g
개정번호 | 파마코드	XX493090/01 | 8501	**코팅**	-
자재업체	업체 미선정	**후가공**	-
개발팀	의약품개발팀 김의윤 사원(0710)	**Color**	먹 1도 Black
QA	QA팀 조용규 기사 (1114)		
DESIGN	홍보팀 박시은 사원 (0035)	**문안 Check List**	■ 전체문안 min 6pt
작성일자	2025-08-14		
수정 및 확인사항	신제품	**비고**	-

전문의약품

트라듀오엠파 서방정 10/5/1000mg, 25/5/1000mg

(엠파글리플로진, 리나글립틴, 메트포르민)

【원료약품 및 분량】 1정 중

1. 트라듀오엠파서방정10/5/1000mg

- 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) 10mg, 리나글립틴(별규) 5mg, 메트포르민염산염(BP) 1000mg
- 첨가제 : 메글루민, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 히프로멜로오스2208, 카보머974P, 프로솔브, 오파드라이노란색(03F620149)

2. 트라듀오엠파서방정25/5/1000mg

- 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) 25mg, 리나글립틴(별규) 5mg, 메트포르민염산염(BP) 1000mg
- 첨가제 : 메글루민, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 히프로멜로오스2208, 카보머974P, 프로솔브, 오파드라이분홍색(03F640016)

【성　　상】 1. 트라듀오엠파서방정10/5/1000mg : 노란색의 타원형 필름코팅 서방정
2. 트라듀오엠파서방정25/5/1000mg : 분홍색의 타원형 필름코팅 서방정

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

【용법 · 용량】

항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 용량인 엠파글리플로진 25mg, 리나글립틴 5mg 및 서방성 메트포르민염산염 2000mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 메트포르민염산염으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 저녁 시간에 복용하며, 메트포르민염산염의 용량 조절이 필요한 경우 단계적으로 용량을 조절한다. 이 약 10/5/1000 mg, 25/5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회 1정을 복용한다. 이 약의 권장되는 시작용량인 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg/메트포르민염산염 1000mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25/5/1000 mg으로 증량할 수 있다. 엠파글리플로진, 리나글립틴과 메트포르민염산염 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당조절은 긴밀히 모니터링되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).

특수집단

신장애환자

이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다. 경증의 신장애 환자[크레아티닌 청소율(CrCl) ≧ 60 mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≧ 60 mL/min/1.73 m²]에서는 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등도 신장애 환자[CKD stage 3A, 크레아틴 청소율(CrCl) ≧ 45 mL/min 및 〈60mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≧ 45 mL/min/1.73m² 및 〈60 mL/min/1.73m²]에서 내약성이 우수하고 젖산 산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 이 약의 구성성분 중 메트포르민염산염의 용량 조절에 의해 사용할 수 있다. 서방성 메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안된다. 메트포르민염산염의 1일 최대 투여 용량은 1000mg이다. 추정 사구체여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만으로 저하될 경우 이 약 투여를 즉시 중단하여야 한다. 신기능은 3~6개월마다 평가되어야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 드물게 심한 젖산 산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 젖산 산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 제1형 당뇨병, 젖산 산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨성 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨성 케톤산증은 인슐린으로 치료한다.) 3) 투석 중인 환자 4) 당뇨병성 전혼수 환자 5) 중증도(stage3b) 이상의 신장애 또는 신부전 환자(크레아티닌 청소율(CrCl) 〈 45 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) 〈 45mL/min/1.73m²) 6) 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태: 예를 들어, 탈수, 중증 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 심근경색, 패혈증 7) 급성 및 불안정형 심부전 환자 8) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자 (급성신부전을 일으킬 수 있고, 메트포르민을 투여 받는 환자에서는 젖산 산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율 〉60 ml/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60 ml/min/1.73m²)인 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 재개한다.) 9) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 10) 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. 11) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자 12) 간기능 장애(손상된 간 기능은 젖산 산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자 13) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁내 성장 지연 위험이 있는 임신부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신기능

엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 메트포르민염산염은 신장을 통해 배설된다. 그러므로, 치료를 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정해야 한다. · 정상 신기능 환자: 적어도 매년 측정 · 혈중 크레아티닌 농도가 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~4회 측정 크레아티닌 청소율〈45ml/min 또는 사구체 여과율 〈45ml/min/1.73m²)인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투 여를 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.

2) 심부전

리나글립틴은 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.

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

4) 수포성 유사 천포창:

리나글립틴을 복용한 환자들에서 수포성 유사 천포창이 관찰되었다. 만약 수포성 유사 천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

5) 체액량 손실의 위험이 있는 환자 (5. 일반적 주의 항 참조)

6) 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

7) 젖산 산증과 저혈당의 가능성이 있으므로 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량이 부족한 경우, 격렬한 근육운동 및 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자에서는 신중 투여한다.

4. 이상반응 1) 엠파글리플로진/리나글립틴

(1) 안전성 요약

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 요로 감염이었다(각각 발현율 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 7.5%, 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 8.5%). 중대한 이상반응은 케톤산증(〈0.1%), 췌장염(0.2%), 과민반응(0.6%) 및 저혈당(2.4%)이었다. 전체적으로 엠파글리플로진/리나글립틴의 안전성은 개별 성분(엠파글리플로진 및 리나글립틴)의 안전성과 유사하였다.

(2) 아래 표 1의 이상반응은 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 단독요법 및 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상과 시판 후 조사에서 보고된 안전성 정보를 바탕으로 나타내었다. 각 개별 성분의 안전성 정보와 비교하였을 때 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제 투여로 인하여 추가된 이상반응은 없었다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 〈1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 이고 〈1/100), 드물게(≥1/10,000 이고 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

표 1. 이상반응 표

기관	빈도	이상반응
감염	흔하게	요로감염[1],*(신우신염 및 요로성패혈증 포함)[4]
	흔하게	질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[1],*
	흔하게	비인두염[2]
	빈도불명	회음부 괴저(fournier's gangrene)[4]
면역계	흔하지 않게	과민반응[2]
	흔하지 않게	혈관부종[3,4], 두드러기[3,4]
대사 및 영양계	흔하게	저혈당증(설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 시)[1,2],*
	흔하게	갈증[1]
	드물게	케톤산증[4,#]
호흡기계	흔하게	기침[2]
소화기계	흔하게	변비
	흔하지 않게	췌장염[2]
	드물게	구강 궤양[3]
피부 및 피하조직	흔하게	가려움[1]
	흔하게	발진[1,3,4]
	빈도 불명	수포성 유사천포창[3]
근골격계 및 결합조직 이상	빈도 불명	횡문근융해[3]
혈관계	흔하지 않게	체액량 감소[1],*
비뇨생식기계	흔하게	배뇨 증가[1],*
	흔하지 않게	배뇨 곤란[1]
	매우 드물게	간질성 신세뇨 관염[4]
검사수치 이상	흔하게	아밀라아제 증가[2,a]
	흔하게	리파아제 증가[2]
	흔하지 않게	헤마토크리트 증가[1,5]
	흔하지 않게	혈청 지질 증가[1,6]
	흔하지 않게	혈중 크레아티닌 증가/사구체여과율 감소[1],*

[1] 엠파글리플로진 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응

[2] 리나글립틴 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응

[3] 리나글립틴 시판 후 경험에서 확인된 반응

[4] 엠파글리플로진 시판 후 경험에서 확인된 반응

[5] 엠파글리플로진/리나글립틴 10mg/5mg 및 25mg/5mg 투여군에서 헤마토크리트의 증가가 투여 전 대비 각각 3.3%, 4.2% 증가하였다. 위약군에서는 0.2% 증가하였다. 엠파글리플로진의 임상시험에서 헤마토크리트 수치는 투여 중단 후 30일간 관찰하였을 때, 투여 전 상태로 회복되는 양상을 보였다.

[6] 엠파글리플로진/리나글립틴 10mg/5mg, 25mg/5mg, 위약 투여 시 기저치 대비 각 수치의 평균 변화율은 다음과 같았다. 총 콜레스테롤 3.2%, 4.6%, 0.5%, HDL 8.5%, 6.2%, 0.4%, LDL 5.8%, 11.0%, 3.3%, 트리글리세리드 –0.5%, 3.3%, 6.4

*는 아래에서 별도로 서술하였다.

#4. 일반적 주의 참고

[a] CAROLINA 임상연구 (전문가를 위한 정보 항을 참고)에서, 아밀라아제의 정상치 3배 초과 증가는 리나글립틴을 투여한 환자의 0.99% 에서 보고되었고, 글리메피리드를 투여한 환자 0.54%에서 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

메트포르민으로 적절히 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험 통합분석에서 저혈당 사건으로 확인된 사례는 낮았다 (임상시험 당 저혈당으로 확인된 임상사건은 1.5% 미만). 활성대조 또는 위약대조 임상시험에서 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제를 투여한 환자 1명에게서 주요한 저혈당 반응이 확인(연구자 판정)되었으나 별도의 조치를 필요로 하지 않았다. 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 사용경험에 의거하여, 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제와 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용은 저혈당의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다.

엠파글리플로진 투여와 관련한 저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존± 메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당의 발생 빈도는 엠파글리플로진 군과 위약군이 유사하였다.

주요한 저혈당 (처치가 필요한 저혈당) 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민±설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 높지 않았다.

표 2 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도

투여군	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/- 메트포르민 +/- 설포닐우레아) 병용 (1245.33) (18 주1/ 78 주)			
N	170	169	155
저혈당(%)	20.6%/ 35.3%	19.5%/ 36.1%	28.4%/ 36.1%
주요한 저혈당(%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1.3%/ 1.3%
MDI 인슐린 +/- 메트포르민 병용 (1245.49) (18주1/ 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2%/ 58.0%	39.8%/ 51.1%	41.3%/ 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 0.5%

확인된 저혈당 : 혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함

주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당

1인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.

리나글립틴 투여와 관련한 저혈당

리나글립틴의 임상시험에서 가장 자주 보고된 이상반응은 리나글립틴, 메트포르민 및 설포닐우레아 등을 병용투여하였을 때 발생한 저혈당 (22.9% 대 위약 14.8%)이었다. 위약 대조 임상시험에서의 저혈당(10.9%, N=471)은 중증도에 따라 경증 (80%; N=384), 중등증 (16.6%; N=78), 중증 (1.9%; N=9)으로 나타났다.

요로감염

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 요로감염의 발생빈도(25/5mg: 8.5%, 10/5mg: 7.5%)는 엠파글리플로진에서 보고된 빈도와 유사하였다. 엠파글리플로진 임상시험에서 요로감염의 발생빈도는 엠파글리플로진 25 mg 및 위약투여군 유사(7.0 및 7.2%) 하였고 엠파글리플로진 10 mg 투여군은 높았다(8.8%). 위약과 유사하게 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로감염의 정도는 경증, 중등증 및 중증 보고 모두 위약 투여군과 유사하였다. 여성 대상자의 경우 위약 대비 엠파글리플로진 투여군에서 요로감염증이 더 빈번하게 보고되었으나 남성 대상자는 유사하였다.

질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 보고된 생식기 감염의 빈도(25/5 mg: 3.0%, 10/5 mg: 2.5%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진보다는 낮았다. 엠파글리플로진 임상에서 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약군(1.0%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(4.0%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.9%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증에서 중등증으로 중증 감염은 없었다. 생식기 감염과 동시에 포경/후천성 포경이 발생한 사례가 보고되었다.

배뇨 증가

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 보고된 배뇨 증가의 빈도(25/5mg: 2.6%, 10/5mg: 1.4%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진 임상시험에서 보고된 것과는 유사하였다. 엠파글리플로진의 임상에서 배뇨증가(사전에 정의한 빈뇨, 다뇨, 야간뇨 포함)는 위약 군(1.4%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(3.5%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.3%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 대부분은 경증 내지 중등도였다. 야간뇨의 빈도는 엠파글리플로진과 위약군에서 유사하였다 (〈1%).

체액량 손실

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 보고된 체액량 손실의 빈도(25/5mg: 0.4%, 10/5mg: 0.8%)는 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다. 엠파글리플로진의 임상시험에서 체액량 손실((활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성 저혈압, 또는 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.4%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 엠파글리플로진/리나글립틴군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).

혈중 크레아티닌 상승 및 사구체여과율 감소

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 혈중 크레아티닌이 상승한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0%) 및 사구체여과율이 감소한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0.6%)의 빈도는 엠파글리플로진의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다. 엠파글리플로진의 임상시험에서 혈중 크레아티닌 상승 환자 및 사구체여과율 감소 환자의 전체적인 빈도는 위약과 유사하였다(혈중 크레아티닌 상승: 엠파글리플로진 10mg 0.6%, 엠파글리플로진 25mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체여과율 감소: 엠파글리플로진10mg 0.1%, 엠파글리플로진 25mg 0%, 위약 0.3%).

고령자

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 75세 이상의 고령자 19명이 엠파글리플로진/리나글립틴을 투여 받았으며, 85세 고령자는 참여하지 않았다. 고령자에서 엠파글리플로진/리나글립틴의 안전성 양상은 다르지 않았다. 엠파글리플로진 임상시험에서 고령자에서 체액량 손실의 위험이 증가하였다.

(4) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 리나글립틴(단일제) 제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 침습	위장염, 대상포진, 방광염, 급성신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	신경계 장애	뇌경색, 말더듬증, 알츠하이머형 치매	
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열, 얼굴부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	당뇨병성족부병증, 피부병변	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술상 합병증	반월판손상, 진폐증	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	시각 장애	당뇨병성망막병증	
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	면역계 장애	신장이식실패	
때때로(0.1 ~5% 미만)	감염 및 침습	폐렴	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	

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

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19%(37/3,119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 침습	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	신경계 장애	뇌경색, 당뇨병성신경병증, 두통, 말더듬증, 감각이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머형 치매, 졸림	당뇨병성신경병증, 말더듬증, 졸림
	전신장애 및 투여부위 상태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격계 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	조사	혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아틴인산활성효소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
때때로(0.1 ~5% 미만)	피부 및 피하조직 장애	남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장신생물, 양성피부신생물, 위암, 직장암, 췌장암	
	정신 장애	불안, 정동장애	불면증, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술상합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	시각 장애	당뇨병성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨
	혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	내분비 장애	갑상선종	
	면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
	위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 침습	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격계 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	조사	ALT 증가, AST 증가	
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	정신 장애	불면증, 우울증	
	혈관장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방장애	양성전립선비대증	

② 국내에서 엠파글리플로진(단일제)제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,231명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.93%(450/3,231명, 총 606건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.70%(55/3,231명, 67건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.15%(5/3,231명, 5건)
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 위장관 장애	설사, 오심, 위궤양, 결장염, 구토, 허혈성 결장염, 대장 출혈	
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막염, 만성 중이염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 급성 신우신염, 패혈증, 피하 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	급성 신우신염
	각종 신경계 장애	두통, 뇌경색, 두개 내 동맥류	
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노산 전이 효소 증가	
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상	요관 결석증
	생식계 및 유방 장애	자궁 경부 염증	자궁 경부 염증
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 당뇨병, 저나트륨 혈증	고혈당증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	당뇨성발	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	녹내장, 병적 근시, 망막 박리, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리	
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	
	각종 심장 장애	협심증, 프린츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환	
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 위암, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성 간염, 담석증	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 심장 장애	불안정 협심증	

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

발현빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 11.54%(373/3,231명, 506건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.28%(106/3,231명, 126건)
드물게 (0.01~0.1 %미만)	각종 위장관 장애	상복부통증, 충치, 위 궤양, 미란성 위염, 복부 불편감, 결장염, 입 건조, 위 식도 역류 질환, 구토, 복부 팽창, 항문 출혈, 만성 위염, 허혈성 결장염, 장염, 고창, 위 용종, 치은 부종, 혈변 배설, 치핵, 대장 출혈, 췌장 낭종, 직장 통증, 치통	설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애, 충치, 복부 불편감, 입 건조, 복부 팽창
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 기관지염, 연조직염, 만성 부비동염, 위장염, 헬리코박터 감염, 치주염, 충수 농양, 충수염, 만성 편도염, 결막염, 인플루엔자, 후두염, 수막염, 만성 중이염, 손발톱 주위염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 패혈증, 피하 농양, 완 백선, 치아 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	비인두염, 상기도 감염, 치주염, 치아 농양
	각종 신경계 장애	체위성 어지러움, 감각 저하, 지각 이상, 기억 상실증, 경동맥 협착, 뇌경색, 당뇨 신경 병증, 얼굴 마비, 두 개 내 동맥류, 기억 이상, 신경통, 파킨슨증, 다발 신경 병증, 감각 장애, 졸림, CNS 기원 현훈	두통, 체위성 어지러움, 얼굴 마비, 졸림
	전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 말초 부종, 안면 부종, 말초 종창, 발열, 얼굴 종창, 오한, 이상한 느낌, 부종, 통증, 천자 부위 통증, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	흉통, 피로, 말초 종창, 얼굴 종창, 부종
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소, 헤모글로빈 증가, 헬리코박터 시험 양성, 소변 적혈구 양성	체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상, 만성 신장병, 혈뇨, 과다 긴장 방광, 신장 종괴, 소변 정체, 요로 통증, 소변 이상	요관 결석증, 혈뇨, 신장 종괴, 소변 정체, 소변 이상
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 이형성, 자궁 경부 염증, 음낭 통증, 성 기능 장애, 질분비물	양성 전립성 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 염증, 질 분비물
	대사 및 영양 장애	저혈당증, 식욕 감소, 비만, 다음증, 당뇨병, 고지혈증, 저나트륨 혈증, 비타민D 결핍	저혈당증, 고혈당증, 식욕 감소, 다음증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	진피 낭종, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 당뇨성 발, 원형 습진, 땀띠, 피지선 과형성	
	근골격 및 결합 조직 장애	요추 척추관 협착, 근육통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 관절통, 경추 협착, 섬유 근육통, 옆구리 통증, 골절 통증, 근육 쇠약, 근골격 통증, 골관절염, 골다공증, 회전 근개 증후군	등허리 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증
	각종 눈 장애	난시, 백내장, 알레르기 결막염, 시야 흐림, 각막 미란, 녹내장, 황반 섬유화, 안 불편감, 안 충혈, 병적 근시, 망막 박리, 망막 결정체, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리, 눈꺼풀의 종창, 시각 장애, 유리체 부유물, 유리체 출혈	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비출혈, 천식, 노작성 호흡 곤란, 습성 기침, 알레르기성 비염, 가래 잔류	기침, 비출혈, 알레르기성 비염
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 피부 열상, 타박상, 늑골 골절, 뇌진탕, 각막 찰과상, 낙상, 손 골절, 장경 인대 증후군, 개방형 안구 손상, 골반 골절, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	피부 열상, 늑골 골절, 장경 인대 증후군
	각종 심장 장애	협심증, 두근거림, 프린츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환, 빈맥	
	각종 혈관 장애	동맥 경화증, 심부 정맥 혈전증, 당뇨성 혈관 장애, 말초 동맥 폐색성 질환	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 진주종, 위암, 평활근종, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	각종 정신 장애	불안, 우울증, 수면장애	불안
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성간염, 담석증, 간염	
	귀 및 미로 장애	이통, 체위성 현훈, 현훈	이통, 체위성 현훈
	혈액 및 림프계 장애	빈혈, 림프절 병증	빈혈, 림프절 병증
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 갑상선 종괴	
흔하지 않게(0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애	변비
	감염 및 기생충 감염	비인두염, 대상 포진	
	각종 신경계 장애	어지러움, 두통	어지러움
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감, 흉통, 무력증	
	임상 검사	체중 감소	체중 감소
	생식계 및 유방 장애	외음질 소양증, 생식기 소양증	외음질 소양증, 생식기 소양증
	대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증, 고혈당증	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증, 눈 건조	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡 곤란	
	각종 심장 장애	불안정 협심증	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	각종 정신 장애	불면	

5. 일반적 주의

1) 젖산 산증

젖산 산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 젖산 산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 젖산 산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 젖산 산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH 저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 젖산 산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 젖산 산증의 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. 젖산 산증의 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. 젖산 산증의 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 메트포르민의 혈중 농도도 젖산 산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 젖산 산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 젖산 산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 젖산 산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 젖산 산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 젖산 산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다. 젖산 산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민을 투여한 환자에서 젖산 산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 케톤산증

시판 후 조사에서 엠파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 엠파글리플로진으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 이 약은 제1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았다. 혈당수치가 250 mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 케톤 생성 식이요법, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 및 2형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다. 이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 일부 환자에서 이 약의 투여를 중단한 후에도 당뇨성 케톤산증 및 당뇨(glucosuria)가 지속될 수 있다. 즉, 엠파글리플로진의 혈장 반감기의 5배로 예상한 것 보다 더 길게 지속될 수 있다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 이 약의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다.

3) 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

4) 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: 설포닐우레아 및/또는 인슐린)과의 병용투여시 두 약물의 저혈당 보고 빈도는 증가하였다. 이 약과 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용 투여 시 저혈당 위험에 관하여 알려져 있지 않다.

5) 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.

6) 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.

7) 생식기 진균감염

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

8) 고령 환자

75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다(3. 이상반응 참조).

9) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

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

10) 하지 절단