

엠파글리플로진 및 메트포르민염산염(함량 5/1000mg,5/850mg,5/500mg,12.5/1000mg,12.5/500mg,12.5/850mg, 필름코팅정) 허가사항 변경대비표

기 허가사항	변경사항																																																								
사용상의 주의사항 1.<생략> 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) ~ 3) <생략> 4) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병성 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자 (제 1형 당뇨병과 당뇨병성 케톤산증은 인슐린으로 치료한다.) <이하 생략>	사용상의 주의사항 1.<생략> 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) ~ 3) <생략> 4) 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 치료한다.) <이하 생략>																																																								
4. 이상반응 1) 안전성 프로파일의 요약 제 2형 당뇨 환자 12,245명이 메트포르민에 엠파글리플로진 추가 병용요법의 안전성을 평가하기 위한 임상시험에 참여하였다. 엠파글리플로진과 메트포르민을 병용요법(단독 또는 설포닐우레아, 피오글리타존, DPP4 저해제, 인슐린과 병용)으로 투여한 환자는 8,199명이었다. <중략> 2) 이상반응 목록 이상반응은 절대 빈도에 따라 나열하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었다 : 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), 빈도 불명 (이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음). 표 1. 위약대조 임상시험 및 시판후 경험에서 보고된 이상반응	4. 이상반응 1) 안전성 프로파일의 요약 제2형 당뇨 환자 12,245명이 메트포르민에 엠파글리플로진 추가 병용요법의 안전성을 평가하기 위한 임상시험에 참여하였다. 엠파글리플로진과 메트포르민을 병용요법(단독 또는 설포닐우레아, 피오글리타존, DPP4 저해제, 인슐린과 병용)으로 투여한 환자는 8,199명이었다. <중략> 2) 이상반응 목록 이상반응은 절대 빈도에 따라 나열하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었다 : 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), 빈도 불명 (이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음). 표 1. 위약 대조 임상시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상반응																																																								
<table><tr><td>기관계</td><td>매우 흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하지 않게</td><td>드물게</td><td>매우 드물게</td><td>빈도불명</td></tr><tr><td colspan="7"><중략></td></tr><tr><td>대사 및 영양</td><td>저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린 병용시)¹</td><td></td><td></td><td>케톤산증²</td><td>유산산증, 비타민 B12 흡수 감소</td><td></td></tr><tr><td colspan="7"><이하 생략></td></tr></table>	기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도불명	<중략>							대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린 병용시) ¹			케톤산증 ²	유산산증, 비타민 B12 흡수 감소		<이하 생략>							<table><tr><td>기관계</td><td>매우 흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하지 않게</td><td>드물게</td><td>매우 드물게</td><td>빈도 불명</td></tr><tr><td colspan="7"><중략></td></tr><tr><td>대사 및 영양</td><td>저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린 병용시)¹</td><td>비타민 B12 감소 및 결핍</td><td></td><td>케톤산증²</td><td>유산산증</td><td></td></tr><tr><td colspan="7"><이하 생략></td></tr></table>	기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도 불명	<중략>							대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린 병용시) ¹	비타민 B12 감소 및 결핍		케톤산증 ²	유산산증		<이하 생략>						
기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도불명																																																			
<중략>																																																									
대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린 병용시) ¹			케톤산증 ²	유산산증, 비타민 B12 흡수 감소																																																				
<이하 생략>																																																									
기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도 불명																																																			
<중략>																																																									
대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린 병용시) ¹	비타민 B12 감소 및 결핍		케톤산증 ²	유산산증																																																				
<이하 생략>																																																									

<중략>

4) 메트포르민염산염

메트포르민의 치료한 경우 가장 흔하게 보고되는 이상반응(> 5%)은 위장관계 증상(예: 설사, 오심, 구토)이며, 메트포르민의 투여량이 높을수록 더 빈번하게 나타난다.

또한, 메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 한다.

5) 시판 후 조사

다음은 엠파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케토산증(당뇨병성 케토산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 발진
- 두드러기
- 혈관부종
- 회음부 괴저

<이하 생략>

5. 일반적 주의

<중략>

2) 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 250mg/dL 보다 낮더라도 엠파글리플로진과 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 환자

<중략>

4) 메트포르민염산염

메트포르민의 치료한 경우 가장 흔하게 보고되는 이상반응(> 5%)은 위장관계 증상(예: 설사, 오심, 구토)이며, 메트포르민의 투여량이 높을수록 더 빈번하게 나타난다.

5) 시판 후 조사

다음은 엠파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케톤산증(당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 발진
- 두드러기
- 혈관부종
- 회음부 괴저

<이하 생략>

5. 일반적 주의

<중략>

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 엠파글리플로진과 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

의 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. <중략> 9) 비타민 B12 농도 29주 메트포르민의 대조 임상 시험에서, 임상적 증상 발현 없이 기존의 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상 이하로 감소하는 것이 약 7%의 환자에서 관찰되었다. 아마도 B12-내인성 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하여 발생하는 이러한 감소는 그러나 매우 드물게 빈혈과 관련되며 메트포르민을 중단하거나 비타민 B12 보충제를 복용함으로써 빠르게 회복된다. 이 약 투여 환자에게는 혈액학적 파라미터를 매년 측정할 것을 권고하며 명백한 이상은 충분히 조사되고 처리되어야 한다. 특정 개인들 (비타민 B12 또는 칼슘 섭취 또는 흡수가 부족한 사람)은 비타민 B12 수치가 정상 이하가 되기 쉽다. 이러한 환자들은 2~3 년 간격으로 혈청 비타민 B12 수치를 측정하는 것이 도움이 될 수도 있다. <이하 생략>	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, 인슐린 결핍을 일으키는 체장장애(예: 제1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 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. 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. <중략> 9) 비타민 B12 메트포르민은 비타민 B12 수치를 감소시킬 수 있다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다. 비타민 B12 결핍이 의심되는 경우(빈혈 또는 신경 병증과 같은), 혈청 비타민 B12 수치를 모니터링 해야 한다. 정기적인 비타민 B12 모니터링은 비타민 B12 결핍 위험 인자가 있는 환자에게 필요할 수 있다. 메트포르민 요법은 내약성이 있고 금기가 아닌 한 지속되어야 하며, 현재 임상 지침에 따라 비타민 B12 결핍에 대한 적절한 교정 치료가 제공되어야 한다. <이하 생략>
6. 상호작용 <중략> 2) 엠파글리플로진 <중략>	6. 상호작용 <중략> 2) 엠파글리플로진 <중략>

(2) 약동학적 상호작용 ① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향 <중략> 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제 2형 당뇨병 환자에서 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다. 3) 메트포르민 <중략> (4) 글리부라이드: 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.	(2) 약동학적 상호작용 ① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향 <중략> 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨병 환자에서 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다. 3) 메트포르민 <중략> (4) 글리부라이드: 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
--	---