

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 엠파글리플로진 및/또는 리나글립틴 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병 케톤산증환자
- 3) 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 요로 감염이었다(각각 발현율엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 7.5%, 엠파글리플로진25 mg/리나글립틴 5 mg 8.5%).

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

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

2) 아래 표 1의 이상반응은 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 단독요법 및 이 약의 임상과 시판 후 조사에서 보고된 안전성 정보를 바탕으로 나타내었다. 각 개별 성분의 안전성 정보와 비교하였을 때 이 약 투여로 인하여 추가된 이상반응은 없었다.

빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

표1. 이상반응 표

| 기관 | 빈도 | 이상반응 |
|----------------|----------------------------|--|
| 감염 | 흔하게 흔하게 흔하게 빈도 불명 | 요로감염 ^{1,*} (신우신염 및 요로성패혈증 포함) ⁴ 질모NIL리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염 ^{1,*} , 비인두염 ² 회음부 괴저(fournier's gangrene) ⁴ |
| 면역계 | 흔하지 않게 흔하지 않게 | 과민반응 ² 혈관부종 ^{3,4} , 두드러기 ^{3,4} |
| 대사 및 영양계 | 흔하게 흔하게 드물게 | 저혈당증 (설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용시) ^{1,2,*} 갈증 ¹ 케톤산증 ^{4,#} |
| 호흡기계 | 흔하게 | 기침 ² |
| 소화기계 | 흔하게 흔하지 않게 드물게 | 변비 췌장염 ² 구강 궤양 ³ |
| 피부 및 피하조직 | 흔하게 흔하게 빈도 불명 | 가려움 ¹ 발진 ^{1,3,4} 수포성 유사천포창 ³ |
| 근골격계 및 결합조직 이상 | 빈도 불명 | 횡문근융해 ³ |
| 혈관계 | 흔하지 않게 | 체액량 감소 ^{1,*} |
| | 흔하게 | 배뇨 증가 ^{1,*} |

| | | |
|--|--|--|
| 비뇨생식기계 | 흔하지 않게 매우 드물게 | 배뇨 곤란 ¹ 간질성 신세뇨관염 ⁴ |
| 검사수치 이상 | 흔하게 흔하게 흔하지 않게 흔하지 않게 흔하지 않게 | 아밀라아제 증가 ^{2,a} 리파아제 증가 ² 헤마토크리트 증가 ^{1,5} 혈청 지질 증가 ^{1,6} 혈중 크레아티닌 증가/사구체여과율 감소 ^{1,*} |
| <p>¹ 엠파글리플로진 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응</p> <p>² 리나글립틴 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응</p> <p>³ 리나글립틴 시판 후 경험에서 확인된 반응</p> <p>⁴ 엠파글리플로진 시판 후 경험에서 확인된 반응</p> <p>⁵ 이 약 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.</p> <p>⁶ 이 약 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</p> <p>* 는 아래에서 별도로 서술하였다.</p> <p># 4. 일반적 주의 참고</p> <p>^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.</p> | | |

3) 특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

메트포르민으로 적절히 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 이 약의 임상시험 통합 분석에서 저혈당 사건으로 확인된 사례는 낮았다 (임상시험당 저혈당으로 확인된 임상사건은 1.5% 미만).

활성대조 또는 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 1명에게서 주요한 저혈당 반응이 확인(연구자 판정)되었으나 별도의 조치를 필요로 하지 않았다.

엠파글리플로진 및 리나글립틴의 사용경험에 의거하여, 이 약과 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±설폰닐우레아, 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 + 설폰닐우레아 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 +/- 설폰닐우레아) 병용 (1245.33) (18 주 ¹ / 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) (18주 ¹ / 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 ¹ 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다. | | | |

리나글립틴 투여와 관련한 저혈당

리나글립틴의 임상시험에서 가장 자주 보고된 이상반응은 리나글립틴, 메트포르민 및 설폰닐우레아 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

이 약의 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 이 약에서도 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, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

이 약의 임상시험에서 보고된 생식기 감염의 빈도(25/5mg: 3.0%, 10/5mg: 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.

배뇨 증가

이 약의 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

이 약의 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 이 약군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).

혈중 크레아티닌 상승 및 사구체여과율 감소

이 약의 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: 엠파글리플로진 10mg 0.1%, 엠파글리플로진 25mg 0%, 위약 0.3%).

고령자

이 약의 임상시험에서 75세 이상의 고령자 19명이 이 약을 투여 받았으며, 85세 고령자는 참여하지 않았다. 고령자에서 이 약의 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.

| 발현 빈도 | 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 상세 불명(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.

| 발현 빈도 | 기관계 명 | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반 응 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, 쯤쯤가무시, 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, 알츠하이머형치매, 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, 근골격 불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군 | 관절통 |
| | 조사 | 혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아티닌산화성 호소증가 | ALT 증가, 혈중중성지방증가 |
| | 피부 및 피하조직 장애 | 남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염 | 피부병변 |
| | 신생물 양성, 악성 및 상세 불명(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 | 갑상선증 | |
| | 면역계 장애 | 신장이식실패 | |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 빈혈 | |
| 때때로 (0.1 ~ 5% 미만) | 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.

| 발현 빈도 | 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 | 당뇨성 발 | |
| | 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.

| 발현 빈도 | 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, 위식도 역류 질환, 구토, 복부 팽창, 항문 출혈, 만성 위염, 허혈성 결장염, 장염, 고창, 위 용종, 치은 부종, 혈변 배설, 치핵, 대장 출혈, 췌장 낭종, 직장통증, 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, | 비인두염, 상기도 감염, 치주염, 치아 농양 |

| | | |
|------------------|--|---|
| | 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 패혈증, 피하 농양, 완 백선, 치아 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염 | |
| 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 | 홍통, 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, 질 분비물 | 양성 전립선 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, 당뇨병 발, 원형 습진, 딱따, 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, 당뇨병성 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 | 홍부 불편감, 홍통, 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 | |

(3) 국내에서 엠파글리플로진/리나글립틴(복합제) 재심사를 위하여 6년 동안 616명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.41%(21/616명, 총 26건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

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 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 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 위약투여군과 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

엠파글리플로진은 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 이약을 처방 시 주의하여야 한다(3. 이상반응 참조).

8) 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.

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 모니터링하면서 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 설포닐우레아

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

2) 이뇨제

엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 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 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제(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 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다. 혈액투석 또는 복막 투석에 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.