

당뇨 환자에서 토라세미드, 히드로클로로티아지드에 의해 변하지 않았습다.

② 엠파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있습니다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있습니다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진과 이을 요소의 기질 약물을 동시에 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT isoforms이 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다. 엠파글리플로진은 치료 용량에서 P-gp를 저해하지 않습니다. 생체외(in vitro) 시험 결과를 근거로, 엠파글리플로진은 P-gp 기질 약물과 상호작용하지 않을 것으로 예상됩니다. 엠파글리플로진과 P-gp 기질인 디곡신을 병용투여했을 때 디곡신의 AUC 및 Cmax가 각각 6%, 14% 증가하였습니다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았습니다.

생체외(in vitro)에서 엠파글리플로진은 임상적으로 유의한 혈장농도에서 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3와 같은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않습니다. 따라서 이들 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다. 건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진은 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 라파프릴, 디곡신, 이노제 및 경구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았습니다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부 임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적입니다. 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 적간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았습니다. 그러나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었습니다. 임부에서 이 약을 투여하지 않는 것이 권장됩니다. 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
2) 수유부 엠파글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없습니다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었습니다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없습니다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단됩니다.
3) 생선산 이 약의 인간의 생선에 대한 영향은 연구된 바 없습니다. 동물시험에서 수태능과 관련하여 적간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았습니다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

8. 과량투여시의 처리

1) 증상: 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 이 약 800mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여, 및 제2형 당뇨병환자에게 400mg (1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았습니다. 이 약은 노중 포도당 배설을 증가시켜 소변량을 증가시킵니다. 소변량의 증가는 등량 의존적으로 있었으며, 임상적으로 유의하지 않습니다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없습니다.
2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 합니다. 혈액 투석시 이 약의 제거에 대하여 연구된 바 없습니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 비임상 안전성 자료
비임상 자료는 안전성 약리, 유전독성, 수태능 및 초기배 발생의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에 특별한 위험이 없음을 보여줍니다.

설치류 및 개에서의 장기 독성 시험에서 엠파글리플로진 임상 용량의 10배 이상의 노출에서 독성 징후가 관찰되었습니다. 대부분의 독성은 제중 및 체지방 감소, 사료섭취량 증가, 설사, 담수, 혈행 포도당 감소 및 단백뇨 대사 및 포도당신합성의 증가를 반영하는 기타 혈청 파라미터의 증가, 당뇨와 포도당노와 같은 소변 변화, 및 신장 및 일부 연부 및 혈관 조직에서의 무기질화과 같은 현미경학적 변화를 포함하는 노중 포도당 손실 및 신장질 불균형과 관련있는 이차 약리와 일치하였습니다. 일부 종에서 관찰된, 과도한 약리작용이 신장에 미치는 영향에 대한 현미경학적 증거는 엠파글리플로진 25mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 세포관 확장, 세포관 및 골반의 무기질화를 포함하였습니다.

엠파글리플로진은 유전 독성이 없습니다. 엠파글리플로진은 24시간의 발양성 시험에서 일컷 랫드에게 최고 용량인 700mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 72배에 해당)까지 투여하였을 때 중앙 발생을 증가시키지 않았습니다. 수컷 랫드에서 최고 용량에서 치료-관련된 장기간의 폐모전의 양성 혈관 증식 패턴이 관찰되었으나, 300mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 26배에 해당)에서는 관찰되지 않았습니다. 고환 간질세 초 양양은 랫드에서 300mg/kg/일 이상 용량에서 높은 비율로 관찰되었으나, 100mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 18배에 해당)에서는 그러하지 않았습니다. 두 중앙 모두 랫드에서는 나타나었으나, 사람과 관련이 있는 것으로 보이지 않습니다. 엠파글리플로진은 알컷 마우스에게 최고 용량인 1000mg/kg/일 용량(엠파글로진 최대 임상 노출의 약 12배에 해당)까지 투여하였을 때 중앙 발생을 증가시키지 않았습니다. 수컷 마우스에서는 1000mg/kg/일 용량에서 신장 중앙을 유도하였습니다. 300mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 11배에 해당)에서는 그러하지 않았습니다. 이러한 중앙의 발생기전은 사람에게 적용할 수 없는, 신장 병리학 및 대사 경로에 대한 수컷 마우스의 선천적인 소인에 의존적입니다. 수컷 마우스의 신장 중앙은 사람과 관련이 없는 것으로 간주됩니다.

치료 용량 이후 인체 노출보다 충분히 과도한 노출에서 엠파글리플로진은 수태능 및 초기배 발생에 유해한 영향을 보이지 않았습니다. 기관형성기간 중 엠파글리플로진을 투여하였을 때 기형이 발생하지 않았습니다. 다만, 모체 독성 증상으로 엠파글리플로진으로 태어난 새끼에 위아염을 유발하였고 태도에서 배태자 사망을 증가시켰습니다. 랫드에서의 출생 전-후 독성 시험에서 엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 4배에 해당하는 모체 노출에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었습니다. 이러한 영향은 엠파글리플로진의 최대 임상 노출과 동일한 전신 노출에서는 보이지 않았습니다. 이 결과의 사람에의 관련성은 불분명합니다. 랫드에서의 발육기 독성시험(juvenile toxicity)에서 출생 후 21일부터 90일까지 엠파글리플로진 100mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 용량인 25mg의 약 11배에 해당)를 투여한 랫드에서 유해하지 않으면서 최소 내지 경증의 세포관 및 골반 확장이 관찰되었습니다. 이러한 영향은 13주 동안의 약물을 투여하지 않은 회복 기간 후에 사라졌습니다.

2) 임상시험 정보

심혈관계 영향 (Cardiovascular outcome)
이중눈가림, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 죽상동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 표준 치료에 추가 투여한 이 약(10mg 및 25mg 용량을 포함)과 위약을 비교하였습니다. 총 7,020명의 환자(이 약 10mg: 2,345명, 이 약 25 mg: 2,342명, 위약: 2,333명)가 투여 받았고 3.1년(중간값) 동안 추적되었습니다. 평균 연령은 63세, 평균 HbA1c는 8.1% 이었고, 71.5%가 남성이었습니다. 베이스라인에서 메트포르민 투여 환자는 전체 환자의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설폰닐우레아 투여 환자는 43%이었습니다. 사구체 여과율(eGFR)이 60–90mL/min/1.73m2인 환자는 52.2%, 45–60mL/min/1.73m2 환자는 17.8%, 30–45mL/min/1.73m2 환자는 7.7%이었습니다.

베이스라인에서 관상동맥질환(76%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(21%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 죽상동맥경화성심혈관계 질환이 확인되었습니다. 베이스라인에서 시험대상자의 약 81%가 레닌-안지오텐신 억제제, 65%가 베타-차단제, 43%가 이노제, 77%가 스타틴, 86%가 항혈소판제제(대부분 아스피린)을 복용하고 있었습니다.

12주 시험에서 베이스라인 대비 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선율(adjusted mean (SE) improvement)은 위약 0.11%(0.02), 이 약 10mg 0.65%(0.02), 이 약 25mg 0.71%(0.02)으로 관찰되었습니다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시험에서 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선율은 위약 0.08%(0.02), 이 약 10mg 0.50%(0.02), 이 약 25mg 0.55%(0.02)로 그 효과는 악화되었습니다.

EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 유사 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사망(MACE)의 첫 발생까지의 시간이었습니다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중으로 정의되었습니다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg를 통합하는 것으로 사전에 계획되었습니다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계(1.3)에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는데 콕스 비례 위험 모델이 사용되었습니다.

이 약은 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)를 감소시키는 데에 우월하였습니다(그림 1). 치료 효과는 심혈관계 질환 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로(그림 2), 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었습니다.

그림 1. MACE의 추정된 누적 발생률

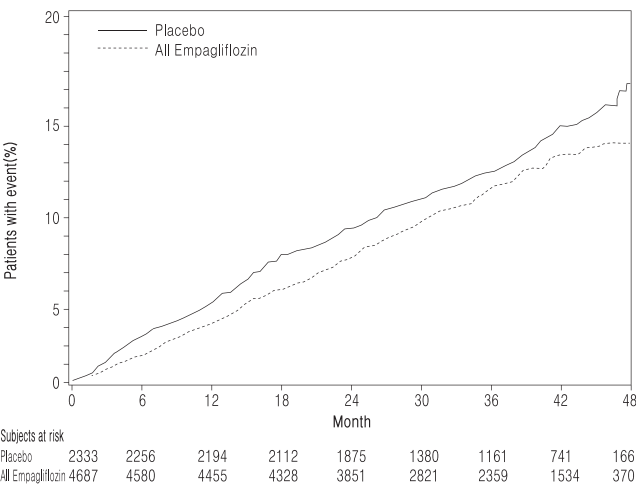


그림 2. 심혈관계 질환 사망의 추정된 누적 발생률

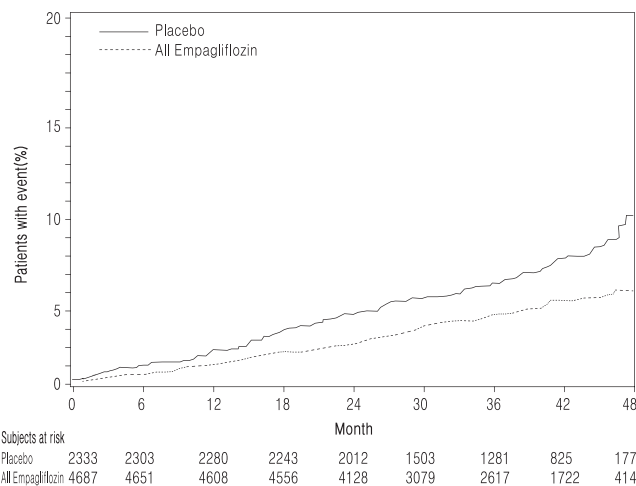


표 3 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과*

	위약	이 약	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수	2333	4687	
MACE (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 사전 N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)	0.86 (0.74, 0.99)*
심혈관계 질환 사망 N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)	0.62 (0.49, 0.77)
비치명적 심근경색 N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)	0.87 (0.70, 1.09)
비치명적 뇌졸중 N (%)	60 (2.6)	150 (3.2)	1.24 (0.92, 1.67)
모든 원인 사망률 N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)	0.68 (0.57, 0.82)
비-심혈관계 사망률 N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)	0.84 (0.60, 1.16)

* 치료군(Treated set, TS), 즉 시험약을 1회 이상 투여 받은 환자

• 이 약 10mg과 25mg 통합

* MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계는 1.3으로 설정되었고, 비열등성 입증 후 우월성을 검증하는데 Cox 비례 위험 모델이 사용되었습니다. 본 시험 결과가 중간 분석에 포함되었기 때문에, 유의성(significance)을 위한 p값(0.0498 미만)에 해당되는 95.02% 양측 신뢰구간이 적용되었습니다.

심부전으로 인한 입원 (Heart failure requiring hospitalization) 심부전으로 인한 입원에 관한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었습니다. EMPA-REG OUTCOME 시험에서 엠파글리플로진은 위약과 비교하였을 때 심부전으로 인한 입원의 위험을 감소시켰습니다(엠파글리플로진 2.7%; 위약 4.1%; 위험비(HR) 0.65, 95% CI 0.50, 0.85). 신장병증 (Nephropathy) 신장병증에 관한 평가변수들은 탐색적 목적으로 평가되었습니다.

EMPA-REG OUTCOME 시험에서, 복합평가변수인 신규 또는 악화된 신장병증 (현상양부민노 발생, 혈청 크레아티닌의 2배 증가, 신장 치환 요법 (혈액투석) 시작 및 신장병으로 인한 사망으로 정의됨)의 첫 발생까지의 시간에 대한 위험비(HR)는 0.61(95% CI 0.53, 0.70)이었습니다. (엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%).

또한 현상양부민노가 있는 환자에서 지속적인 정상알부민노 또는 미세알부민노로의 전환은 위약대비 엠파글리플로진에서 더 높게 나타났습니다. (엠파글리플로진 49.7%, 위약 28.8%, 위험비(HR) 1.82, 95% CI 1.40, 2.37).

3)의약품동등성시험 정보

가. 시험약 글리알당정25밀리그램 (엠파글리플로진)(국제약품(주))과 대조약 지다알당정25밀리그램 (한국베링거인겔하임㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 30명의 혈중 엠파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목지(AUC_{0-∞}, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	지다알당정 25밀리그램 (한국베링거인겔하임㈜)	2728±487	340.2±71.9	2.75 (1.25~6.00)	7.75±1.10
시험약	글리알당정 25밀리그램 (국제약품㈜)	2800±552	371.2±92.6	3.00 (1.00~4.00)	7.66±0.96
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9808 ~ 1.0658	log 0.9969 ~ 1.1730	—	—
(AUC _{0-∞} , C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=30)					

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 글리알당정10밀리그램 (엠파글리플로진)(국제약품(주))은 대조약 글리알당정25밀리그램 (엠파글리플로진)(국제약품(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

【포장단위】 30정/상자(10정/PTP×3)

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 구입시 유효기간·사용기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품은 약국 등의 개설자를 통하여 분사 영업부(TEL 031-781-9081/9)에서 교환하여 드립니다.

※ 기타 자세한 사항은 동봉한 설명서 또는 홈페이지를 참조하십시오.

※ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 분사 영업부/개발부(TEL 031-781-9081/9) 또는 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품 안전관리원(1644-6223)

※ 의사와 약사께서는 이상반응을 예방하고 올바른 약물 사용을 위해 약물사용 전 다음사항을 반드시 읽고 숙지하십시오. 1. 환자에게 투약하기 전 반드시 설명서를 주의 깊게 읽고 필요한 사항은 환자에게 복약 지도합니다. 2. 용법, 용량을 확인하고 투약하십시오. 3. 습기와 열원을 피하여 서늘하고 건조한 곳에 보관하십시오. 4. 오용을 막고 품질의 보존을 위해 다른 용기에 바꾸어 넣지 마십시오. 5. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. ☎ 소비자 상담전화 : 080-022-2200

제조사: **국제약품(주)**
경기도 안산시 단원구 산성로 47
www.kukjepharm.co.kr

작성일: 2025년 06월 13일
ETGA000-29-01