가로규격(mm)	세로규격(mm)	접지후규격(mm)	원료약품(pt)	본문(pt)	컬러	재질
220	665	220×42 (4단 16면)	7	7	Black	모조지70

중외제약 | 전문의약품

ccm 소비자중심 공정거래위원회

의약품 분류번호	396
당뇨병용제	

자디하트®정 10mg 25mg

(엠파글리플로진)

원료약품 및 분량

■ 자디하트정 10밀리그램 : 1정 중
- 유효성분 : 엠파글리플로진(별규)……10.0mg
- 첨가제(동물유래) : 셀락토오스(소-우유)
- 첨가제(타르색소) : 청색2호알루미늄레이크
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX 노란색(321A620003), 이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

■ 자디하트정 25밀리그램 : 1정 중
- 유효성분 : 엠파글리플로진(별규)……25.0mg
- 첨가제(동물유래) : 셀락토오스(소-우유)
- 첨가제(타르색소) : 청색2호알루미늄레이크
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX 노란색(321A620003), 이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

성상

■ 자디하트정 10밀리그램 : 연한 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

■ 자디하트정 25밀리그램 : 연한 노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정

효능·효과

이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
   - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 경우 이 약을 메트포르민과 병용투여
   - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여
   - 메트포르민과 피오글리타존 병용요법, 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여
   - 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여
   - 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제인 리나글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여

   혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 '사용상의 주의사항 10. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보'항을 참고한다.

용법·용량

이 약의 권장용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약 10mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25mg으로 증량할 수 있다. 이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 3. 이상반응 항 참고).

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용하지 않는다.

특수 집단

- 신장애 환자

  경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

  사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자[또는 CrCl < 60mL/min]에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

  이 약에 내약성이 우수한 환자 중 사구체 여과율이 계속적으로 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자[또는 CrCl < 60mL/min]는 이 약의 용량을 1일 1회 10mg으로 조절하거나 유지하여야 한다. 사구체 여과율이 45mL/min/1.73㎡ 미만[또는 CrCl < 45mL/min]으로 감소하는 경우 이 약을 중단해야 한다.

  말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

- 간장애 환자

  경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

- 고령자

  연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 85세 이상의 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의 항 참고)

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

   1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민반응이 있는 환자
   2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증 환자
   3) 사구체 여과율 (eGFR)이 30mL/min/1.73㎡미만인 환자, 말기 신질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자
   4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsoption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

   1) 신장애 환자

   사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자[또는 CrCl < 60mL/min]에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약에 내약성이 우수한 환자 중 사구체 여과율이 계속적으로 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자[또는 CrCl < 60mL/min]는 이 약의 용량을 1일 1회 10mg으로 조절하거나 유지하여야 한다. 사구체 여과율이 계속적으로 45mL/min/1.73㎡ 미만[또는 CrCl < 45mL/min]일 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

   말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

   신기능 모니터링

   이 약의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 따라서 다음의 신기능 모니터링이 권장 된다 :
   - 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로 (1년에 1회 이상)
   - 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전

   2) 심부전

   NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

   3) 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.

3. 이상반응

   1) 안전성 프로파일의 요약

   제 2형 당뇨 환자 15,582명을 대상으로 이 약의 안전성이 평가되었다. 이 약을 단독요법 또는 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, DPP-4 저해제 또는 인슐린과의 병용요법으로 이 약을 투여한 환자는 10,004명이었다. EMPA-REG OUTCOME® 임상연구에 심혈관계 고위험군 환자 7,020명이 이 약 10mg/일(n=2,345명), 이 약 25mg/일(n=2,342) 또는 위약 (n=2,333)을 최대 4.5년 동안 투여받았다. 이 연구에서 엠파글리플로진의 전반적인 안전성 프로파일은 이미 알려진 안전성 프로파일과 유사하였다.

   18주 및 24주간 진행된 6개의 위약대조 임상시험에 참여한 3,534명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,183명이고 이 약 10mg을 투여받은 환자는 1,185명, 이 약 25mg을 투여받은 환자는 1,166명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용했을 때 저혈당이었다. (3) 특정 이상반응에 대한 설명 항 참조).

   2) 이상반응 목록

   위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 [표1]에 나타내었다.

   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).

[표1] 위약 대조 시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도 불명
감염		질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[a] 요로 감염[a] (신우신염 및 요로성패혈증 포함)[b]				회음부 괴저 (fournier's gangrene)[b]
대사 및 영양계	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 병용시)[a]			케토산증[b]		
피부 및 피하조직계		가려움증 (일반적인), 발진[b]	두드러기[b]			혈관부종[b]
혈관계			체액량 감소[a]			
신장 및 비뇨기계		배뇨 증가[a]	배뇨 곤란		간질성 신세뇨관염[b]	
전신 및 투여 부위 이상		갈증				
진단검사		혈청 지질 증가	혈중 크레아티닌 증가[a], 사구체 여과율 감소[a], 헤마토크리트 증가			

a) 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고

b) 시판 후 경험에서 확인됨

   3) 특정 이상반응에 대한 설명

   ① 저혈당

   저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당 발생 빈도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다. 이 약을 메트포르민+설포닐우레아 또는 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았다 ([표2] 참조).

   주요한 저혈당 (처치가 필요한 사건)

   이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민±설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 이 약에서 높지 않았다. 이 약을 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약군에서 주요한 저혈당의 발생 빈도가 높았다.

[표2] 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도
(1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33.1245.49, 1275.9(lina+met), 1245.25 – TS[1])

투여군	위약	이 약 10mg	이 약 25mg
단독투여 (1245.20) (24주)			
N	229	224	223
저혈당(%)	0.4%	0.4%	0.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 병용(1245.23 (met)) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.5%	1.8%	1.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
피오글리타존 +/- 메트포르민 병용 (1245.19) (24주)			
N	165	165	168
저혈당(%)	1.8%	1.2%	2.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/-메트포르민+/-설포닐우레아) 병용(1245.33) (18 weeks[2] / 78 weeks)			
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[2] / 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%
메트포르민 + 리나글립틴 병용(1275.9) (24주)[3]			
N	110	112	110
저혈당(%)	0.9%	0.0%	2.7%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0.9%
EMPA-REG OUTCOME 임상연구 (1245.25)			
N	2333	2345	2342
저혈당(%)	27.9%	28%	27.6%
주요한 저혈당(%)	1.5%	1.4%	1.3%

확인된 저혈당 : 혈당 ≤ 70mL/dL 또는 처치가 필요함

주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당

[1] 1회 이상 임상시험약을 투여받은 환자 수

[2] 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.

[3] 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+리나글립틴 5mg 고정용량 복합제가 투여되었다.

   ② 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

   질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약과 비교하여 이 약에서 빈번하게 보고되었다 (이 약 10mg 4.0%, 이 약 25mg 3.9%, 위약 1.0%). 여성에서는 위약에 비해 이 약에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증 내지 중등도이었다.

   ③ 배뇨 증가

   배뇨 증가(빈뇨, 다뇨, 또는 야간뇨 포함)가 위약에 비해서 이 약에서 빈번하게 보고되었다 (이 약 10mg 3.5%, 이 약 25mg 3.3%, 위약 1.4%). 배뇨 증가의 정도는 대부분 경증 내지 중등도이었다. 야간뇨의 빈도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다 (< 1%).

   ④ 요로감염

   요로감염의 발생빈도는 전반적으로 이 약 25mg군과 위약군에서 유사하였고, 이 약 10mg군에서 높았다 (이 약 10mg 8.8%, 이 약 25mg 7.0%, 위약 7.2%). 위약과 유사하게 이 약에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로 감염의 정도(경증, 중등도, 중증)는 이 약군과 위약군에서 유사하였다. 요로 감염은 여성에서는 위약군에 비해 이 약군에서 빈번하게 보고되었다; 남성에서는 차이가 없었다.

   ⑤ 체액량 손실

   체액량 손실(활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성저혈압, 또는 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 이 약군과 위약군에서 유사하였다 (이 약 10mg 0.6%, 이 약 25mg 0.4%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 이 약군에서 높았다 (이 약 10mg 2.3%, 이 약 25mg 4.3%, 위약 2.1%).

   ⑥ 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소

   혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소의 전반적인 발생빈도는 이 약군 및 위약군에서 유사하였다 (혈중 크레아티닌 증가 : 이 약 10mg 0.6%, 이 약 25mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체 여과율 감소 : 이 약 10mg 0.1%, 이 약 25mg 0%, 위약 0.3%).

   이러한 변화는 치료가 지속되는 동안 일시적이거나 이 약 투여가 중단된 이후 대체로 가역적이었다.

   4) 시판 후 조사

   다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 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

   5) 국내 시판 후 조사결과

   국내에서 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, 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, 두개 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, 질 분비물	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	외음질소양증, 생식기소양증
	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	

4. 일반적 주의

   1) 케토산증

   시판 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다. 이 약으로 치료받은 환자에게서 케토산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 이 약은 제 1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았다.

   혈당수치가 250mg/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) 간 손상

   임상시험 중 이 약에서 간손상이 보고되었다. 이 약과 간손상간의 인과관계는 확립되지 않았다.

   3) 고령 환자

   뇨 중 포도당 배설에 대한 이 약의 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있다. 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 체액량 손실과 관련된 이상반응이 높게 발생하였다 (3. 이상반응 항 참고)

   85세 이상의 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

   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 이상의 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

   이 약 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

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

   7) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

   8) 뇨 실험실적 평가

   이 약을 복용하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

   9) 운전 또는 기계조작에 대한 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

   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.

   11) 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 모니터링 하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

5. 상호작용

   1) 약력학적 상호작용

   ① 이뇨제 : 엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

   ② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 엠파글리플로진과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

   ③ 1,5-AG(anhydroglucitol) 시험 : SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할만 하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 혈당 조절을 모니터링시 다른 방법을 사용한다.

   2) 약동학적 상호작용

   ① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향

   생체외(in vitro) 자료는 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로가 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT1A3, UGT1A8, 및 UGT1A9 및 UGT2B7에 의한 글루쿠론산화임을 시사한다. 엠파글리플로진은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이나, OAT1 및 OCT2의 기질로는 작용하지 않는다. 엠파글리플로진은 P-glycoprotein 및 BCRP (breast cancer resistance protein)의 기질이다.

   엠파글리플로진과 프로베네시드(UGT 효소저해제, OAT3 저해제)와 함께 투여시 엠파글리플로진 혈장농도(Cmax)와 농도-시간 면적(AUC)가 각각 26%, 53% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

   엠파글리플로진의 UGT 유도 영향은 연구되지 않았다. 유효성이 감소할 위험이 있으므로, 이미 알려진 UGT 효소의 유도제와의 병용은 피해야 한다.

   겜피프로질(OAT3의 생체외(in vitro) 저해제, OATP1B1/1B3 약물 수송체 저해제)와 상호작용 연구에서 병용시 엠파글리플로진 Cmax와 AUC가 각각 15%, 59% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

   리팜피신과의 병용에 의한 OATP1B1/1B3 약물 수송체의 저해는 엠파글리플로진 Cmax와 AUC를 각각 75%, 35% 증가시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

   엠파글리플로진 노출도는 P-gp 저해제인 베라파밀의 병용여부에 관계없이 유사하였는데, 이는 P-gp 저해가 엠파글리플로진에 대해 임상적으로 유의한 영향이 없음을 나타낸다.

   상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨 환자에서 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다.

   ② 엠파글리플로진의 다른 약물에 대한 영향

   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.

   생체외(in vitro) 연구에서 엠파글리플로진은 CYP450 isoforms을 저해하거나 불활성화시키거나 유도하지 않는다. 엠파글리플로진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 또는 UGT2B7를 저해하지 않는다. 따라서, 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT isoforms이 관련된 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다.

   엠파글리플로진은 치료 용량에서 P-gp를 저해하지 않는다. 생체외(in vitro) 시험 결과를 근거로, 엠파글리플로진은 P-gp 기질 약물과 상호작용하지 않을 것으로 예상된다. 엠파글리플로진과 P-gp 기질인 디곡신을 병용투여했을 때 디곡신의 AUC 및 Cmax가 각각 6%, 14% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

   생체외(in vitro)에서 엠파글리플로진은 임상적으로 유의한 혈장농도에서 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3와 같은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않는다. 따라서 이들 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

   건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진은 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 라미프릴, 디곡신, 이뇨제 및 경구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

   1) 임부

   임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 임부에서 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다. 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

   2) 수유부

   엠파글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.

   3) 생식능

   이 약의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 동물시험에서 수태능과 관련해서 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 과량투여시의 처치

   1) 증상 : 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 이 약 800mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여, 및 제2형 당뇨환자에게 400mg (1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 이 약은 뇨중 포도당 배출을 증가시켜 소변량을 증가시킨다. 소변량의 증가는 용량 의존적으로 않았으며, 임상적으로 유의하지 않다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

   2) 처치 : 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 이 약의 제거에 대하여 연구된 바 없다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

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

10. 전문가를 위한 정보

   1) 비임상 안전성 자료

   비임상 자료는 안전성 약리, 유전독성, 수태능 및 초기배 발생의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에 특별한 위험이 없음을 보여준다.

   설치류 및 개에서의 장기 독성 시험에서 엠파글리플로진 임상 용량의 10배 이상의 노출에서 독성 징후가 관찰되었다. 대부분의 독성은 체중 및 체지방 감소, 사료섭취량 증가, 설사, 탈수, 혈청 포도당 감소 및 단백질 대사 및 포도당신합성의 증가를 반영하는 기타 혈청 파라미터의 증가, 다뇨와 포도당뇨와 같은 소변 변화, 및 신장 및 일부 연부 및 혈관 조직에서의 무기질화와 같은 현미경학적 변화를 포함하는 뇨중 포도당 손실 및 전해질 불균형과 관련있는 이차 약리와 일치하였다. 일부 종에서 관찰된, 과도한 약리작용이 신장에 미치는 영향에 대한 현미경학적 증거는 엠파글리플로진 25mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 세뇨관 확장, 세뇨관 및 골반의 무기질화를 포함하였다.

   엠파글리플로진은 유전 독성이 없다.

   엠파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 암컷 랫드에 최고 용량인 700mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 72배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 랫드에서 최고 용량에서 치료-관련된 장간막 림프절의 양성 혈관 증식 병변이 관찰되었으나, 300mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 26배에 해당)에서는 관찰되지 않았다. 고환 간질세포 종양은 랫드에서 300mg/kg/일 이상 용량에서 높은 비율로 관찰되었으나, 100mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 18배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 두 종양 모두 랫드에서는 흔하였으나, 사람과 관련이 있는 것으로 보이지 않는다.

   엠파글리플로진은 암컷 마우스에 최고 용량인 1000mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 62배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 마우스에서는 1000mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 11배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 이러한 종양의 발생기전은 사람에게 적용할 수 없는, 신장 병리학 및 대사 경로에 대한 수컷 마우스의 선천적인 소인에 의존적이다. 수컷 마우스의 신장 종양은 사람과 관련이 없는 것으로 간주된다.

   치료 용량 이후 인체 노출보다 충분히 과도한 노출에서 엠파글리플로진은 수태능 및 초기배 발생에 유해한 영향을 보이지 않았다. 기관형성기간 중 엠파글리플로진을 투여하였을 때 기형이 발생하지 않았다. 다만 모체 독성 용량에서 엠파글리플로진은 랫드에서 사지뼈 휘어짐을 유발하였고 토끼에서 배태자 사망을 증가시켰다.

   랫드에서의 출생 전·후 독성 시험에서 엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 4배에 해당하는 모체 노출에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 이러한 영향은 엠파글리플로진의 최대 임상 노출과 동일한 전신 노출에서는 보이지 않았다. 이 결과의 사람에의 관련성은 불분명하다.

   랫드에서의 발육기 독성시험(juvenile toxicity)에서 출생 후 21일부터 90일까지 엠파글리플로진100mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 용량인 25mg의 약 11배에 해당)을 투여한 랫드에서 유해하지 않으면서 최소 내지 경증의 세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 영향은 13주 동안의 약물을 투여하지 않은 회복 기간 후에 사라졌다.

   2) 임상시험 정보

   심혈관계 영향 (Cardiovascular outcome)

   이중눈가림, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 죽상동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제 2형 당뇨 환자에서 표준 치료에 추가 투여한 이 약(10mg 및 25mg 용량을 통합)과 위약을 비교하였다. 총 7,020명의 환자(이 약 10mg : 2,345명, 이 약 25mg : 2,342명, 위약 : 2,333명)가 투여 받았고 3.1년(중앙값) 동안 추적되었다. 평균 연령은 63세, 평균 HbA1c는 8.1%이었고, 71.5%가 남성이었다. 베이스라인에서 메트포르민 투여 환자는 전체 환자의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설포닐우레아 투여 환자는 43%이었다. 사구체 여과율(eGFR)이 60-90mL/min/1.73 ㎡인 환자는 52.2%, 45-60mL/min/1.73 ㎡ 환자는 17.8%, 30-45mL/min/1.73 ㎡ 환자는 7.7%이었다.

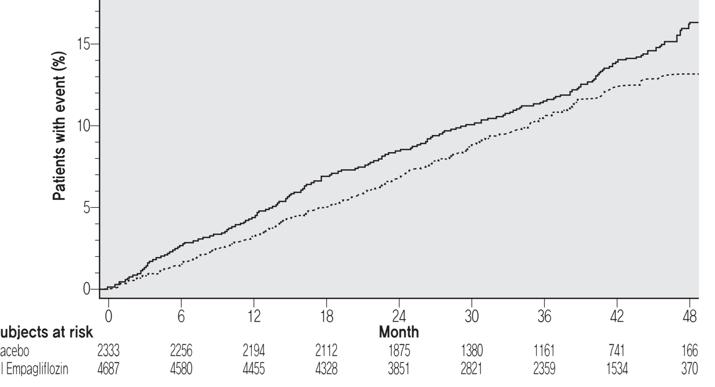
   베이스라인에서 관상동맥질환(76%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(21%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 죽상동맥경화성심혈관계 질환이 확인되었다. 베이스라인에서 시험대상자의 약 81%가 레닌-안지오텐신계 저해제, 65%가 베타-차단제, 43%가 이뇨제, 77%가 스타틴, 86%가 항혈소판제제(대부분 아스피린)을 복용하고 있었다.

   12주 시점에서 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 관찰되었다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시점에서 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 약화되었다.

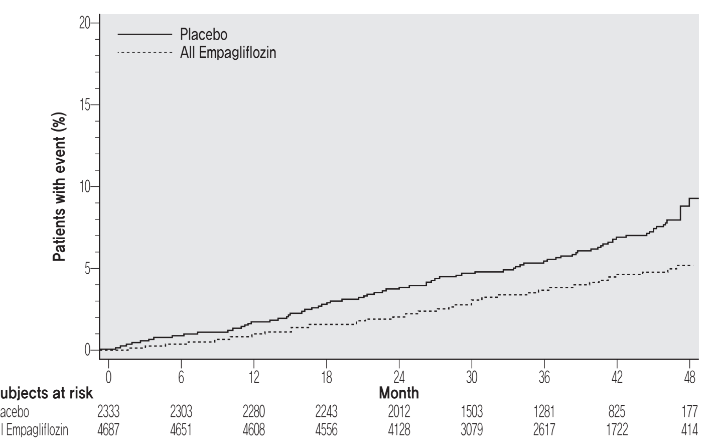
   EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 일차 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사건(MACE)의 첫 발생까지의 시간이었다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치비명적 심근경색, 비치명적 뇌졸 중으로 정의되었다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계(1.3)에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는데 콕스 비례 위험 모델이 사용되었다.

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

[그림1] MACE의 추정된 누적 발생률



[그림2] 심혈관계 질환 사망의 추정된 누적 발생률



[표3] 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과[a]

	위약	이 약[b]	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수	2333	4687	
MACE(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 사건 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)

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

b) 이 약 10mg과 25mg 통합

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

- 심부전으로 인한 입원 (Heart failure requiring hospitalization)

  심부전으로 인한 입원에 관한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었다.

  EMPA-REG OUTCOME 시험에서 엠파글리플로진은 위약과 비교하였을 때 심부전으로 인한 입원의 위험을 감소시켰다 (엠파글리플로진 2.7 %; 위약 4.1 %; 위험비(HR) 0.65, 95 % CI 0.50, 0.85).

- 신장병증 (Nephropathy)

  신장병증에 관한 평가변수들은 탐색적 목적으로 평가되었다.

  EMPA-REG OUTCOME 시험에서, 복합평가변수인 신규 또는 악화된 신장병증 (현성알부민뇨 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)이었다. (엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%).

  또한 현성알부민뇨가 있는 환자에서 지속적인 정상알부민뇨 또는 미세알부민뇨로의 전환은 위약대비 엠파글리플로진에서 더 높게 나타났다. (엠파글리플로진 49.7%, 위약 28.8%, 위험비(HR) 1.82, 95 % CI 1.40, 2.37).

   3) 의약품동등성시험 정보[주1)]

   가. 시험약 엠파앙정25밀리그램(엠파글리플로진)[(주)동구바이오제약]과 대조약 자디앙정25밀리그램(엠파글리플로진)[한국베링거인겔하임(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 31명의 혈중 엠파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	자디앙정25밀리그램 (엠파글리플로진) [한국베링거잉겔하임(주)]	2987±553	368.5±78.9	3.00 (1.00~6.00)	7.23±1.12
시험약	엠파앙정25밀리그램 (엠파글리플로진) [(주)동구바이오제약]	3050±625	366.3±88.7	2.50 (1.00~4.00)	7.64±1.40
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9866 ~ 1.0466	log 0.9093 ~ 1.0533	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=31)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

   나. 의약품동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 엠파앙정10밀리그램(엠파글리플로진)[(주)동구바이오제약]은 대조약 엠파앙정25밀리그램(엠파글리플로진)[(주)동구바이오제약]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

   주1) 이 약은 (주)동구바이오제약의 엠파앙정25밀리그램(엠파글리플로진)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 (주)동구바이오제약에 위탁 제조하였음.

저장방법

■ 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위

■ 30정/병

첨부문서 작성연월일

2025.04.15

- 이 첨부문서 작성연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

교환 및 제품문의

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질·부패 또는 오손된 제품 등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 연락주십시오.

  연락처 : 소비자상담 1588-2675 / 080-090-6777(수신자부담)

- 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(**1644-6223, 14-3330**)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기관에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

【제조자】 (주)동구바이오제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

제조의뢰자 중외제약
제이더블유중외제약(주)
충남 당진시 송악읍 한진1길 56

자디하트정설명서-2504-A