

엠파프로® 정

엠파글리플로진

10mg,
25mg

【제품명】 엠파프로정10mg리그렐(엠파글리플로진), 엠파프로정25mg리그렐(엠파글리플로진)
【원료약품 및 분량】
엠파프로정10mg이 약 1정(103.2mg) 중
 • 유효성분: 엠파글리플로진(불규) 10mg
 • 첨가제: 미정형셀룰로오스, 스테아르산나트그네슬, 오파드라히셀(03B28796), 유당수화물, 클로이드스이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 황색산화철, 히드록시크로발릴셀룰로오스, D-만니톨
엠파프로정25mg이 약 1정(258mg) 중
 • 유효성분: 엠파글리플로진(불규) 25mg
 • 첨가제: 미정형셀룰로오스, 스테아르산나트그네슬, 오파드라히셀(03B28796), 유당수화물, 클로이드스이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 황색산화철, 히드록시크로발릴셀룰로오스, D-만니톨

【성상】
엠파프로정10mg: 연한 노란색의 원형 필름코팅정
엠파프로정25mg: 연한 노란색의 타원형 필름코팅정
【용량】
 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다. 단독요법 - 병용요법
【용법 - 용량】
 이 약의 권장용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와 추가 병용요법에 대하여 1회 1정 10mg입니다. 이 약 10mg에 가까운 양이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1정 1회 25 mg으로 증량할 수 있습니다. 이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있습니다(사용상의 주의사항, 3. 이산변동 항 접근). 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다. 정제는 통째로 씹어서 복용합니다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용합니다. 하루 2번의 용량을 복용하지 않습니다.

투여 순서
 • **신장에 환자**
 중증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다. 사구체 여과율(eGFR)이 60 ml/min/1.73m² 미만인 환자 또는 CrCl < 60 ml/min[에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 이 약에 내약성이 우수한 환자 중 사구체 여과율이 계속적으로 60ml/min/1.73m² 미만인 환자 또는 CrCl < 60 ml/min]는 이 약의 용량을 1정 1회 10 mg으로 조절하거나 유지하여야 합니다. 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m² 미만 또는 CrCl < 45 ml/min]으로 감소하는 경우 이 약을 중단해야 합니다. 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않습니다.

중증 또는 중증도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 간장애에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

고령자
 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않습니다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체역량 감소 위험을 고려해야 합니다. 85세 이상의 고령자에서의 임상 경향이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않습니다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의 항 접근)

【사용상의 주의사항】
 1. **다른 환자에는 투여하지 마십시오.**
 1) 이 약의 구성분 및 구성분과 관련된 반응이 있는 환자
 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증 환자
 3) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 ml/min/1.73m²미만인 환자, 말기 신질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자
 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

2. **다른 환자에는 신중히 투여하십시오.**
 1) **신장애 환자**
 사구체 여과율(eGFR)이 60 ml/min/1.73m² 미만인 환자 또는 CrCl < 60 ml/min[에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안 됩니다. 이 약에 내약성이 우수한 환자 중 사구체 여과율이 계속적으로 60 ml/min/1.73m² 미만인 환자 또는 CrCl < 60 ml/min]는 이 약의 용량을 1정 1회 10 mg으로 조절하거나 유지하여야 합니다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 ml/min/1.73m² 미만 또는 CrCl < 45 ml/min]인 경우에는 이 약을 중단해야 합니다. 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않습니다. 신기능 모니터링
 이 약의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적입니다. 따라서 다음의 신기능을 모니터링할 권장됩니다: - 이 약 투여시작 전 및 투여 이후 정기적으로(1년에 1회 이상) - 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 약제와의 투여 전

2) **심부전**
 NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 합니다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험 경험 없이 있기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

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

3. **이산변동**
 1) **연전성 프로파일의 요약**
 제 2형 당뇨 환자 15,582명을 대상으로 이 약의 안전성이 평가되었습니다. 이 약을 단독요법 또는 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, DPP-4 저해제는 인슐린과 병용요법으로 이 약을 투여한 환자는 10,004명이었습니다. EMPA-REG OUTCOME® 임상연구에 실험군과 비교군에 환자 2,029명이 이 약 10 mg/일(n=2,345 환자) 및 약 25 mg/일(n=2,342) 또는 위약(n=2,333)을 최대 4.5년동안 투여받았습니다. 이 연구에서 엠파글리플로진 전향적인 안전성 프로파일은 이미 알려진 안전성 프로파일과 유사하였습니다. 18세 및 24가지 전향된 6개의 위약대조 임상시험에 참여한 3,534명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,183명이고 이 약 10 mg을 투여받은 환자는 1,185명, 이 약 25 mg을 투여받은 환자는 1,166명이었습니다. 전반적인 이산변동 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였습니다. 가장 빈번하게 보고된 이산변동은 설포닐우레아 또는 인슐린 병용증상과 저 혈당이었습니. (3) 특정 이산변동에 대한 설명을 참조하십시오.

2) **이산변동 목록**
 위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서서서 보고된 이산변동을 기관계(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 1에 나타내었습니다. 이산변동은 절대 빈도에 따라 나열하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었습니다: 매우 흔하게 (>1/10), 흔하게 >1/100 ~ <1/100, 흔하지 않게 >1/1,000 ~ <1/100, 드물게 >1/10,000 ~ <1/1,000, 매우 드물게 <1/10,000, 빈도 불명 (이와 가능한 자료를 통해 확립할 수 없음). 표 1 위약대조 시험 및 다른 후 경험에서 보고된 이산변동

3) **특정 이산변동에 대한 설명**
 ① **저혈당**
 저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었습니다. 이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존+메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당 발생 빈도도 이 약군과 위약군에서 유사하였습니다. 이 약을 메트포르민+설포닐우레아 또는 인슐린+메트포르민

+설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았습니다 (표 2 참조). 주요요 저혈당 (처치가 필요한 시간) 이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민+설포닐우레아, 피오글리타존+메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 이 약에서 높지 않았습니다. 이 약을 인슐린+메트포르민+설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약군에서 주요한 저혈당의 발생 빈도가 높았습니다.

투여군	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
단독투여 (1245.20) (24주)			
N	229	224	223
저혈당(%)	0.4%	0.4%	0.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 병용(1245.23) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.5%	1.8%	1.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민+설포닐우레아 병용(1245.23) (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 / 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 / 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) ¹			
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 < 70 mg/dL 또는 처치가 필요합니다. 주요한 저혈당: 처치가 필요한 저혈당 ¹ 18세 이상 임상시험만을 투여받은 환자 수 ² 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었습니다. ³ 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+리나글립틴 5 mg 정용량 복합제가 투여되었습니다.			

3) **절도비리작용, 위음부결함, 귀두염 및 기타 생식기 감염**
 절도비리작용, 위음부결함, 귀두염 및 기타 생식기 감염을 위약에 비교하여 이 약에서 빈번하게 보고되었습니 다 (이 약 10 mg 0.4%, 이 약 25 mg 3.9%, 위약 1.4%). 임상에서는 위약에 비해 이 약에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에겐 그 차이가 크지 않았습니다. 생식기 감염증 증상 내지 증종이 있었습니다.

4) **요로감염**
 요로감염 발생빈도는 전반적으로 이 약 25 mg군과 위약군에서 유사하였으. 이 약 10 mg군에서 높았습니 다 (이 약 10 mg 8.8%, 이 약 25 mg 17.0%, 위약 7.2%). 위약과 유사하게 이 약에서도 빈발 또는 패발성 요로감염의 추가 병용이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었습니다. 요로 감염의 정도(중증, 중등도, 중증)이 이 약군과 위약군에서 유사하였습니다. 요로 감염은 여성에서는 위약군에 비해 이 약군에서 빈번하게 보고되었습니다. 남성에서는 차이가 없었습니다.

4) **다른 후 조사**
 다음의 이 약의 시험 후 조사가 확인된 약역이산변동입니다. 이 약역이산변동은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 불가능하지 않습니다.

4) **일반적 주의**
 1) 케토산증
 2) 간 손상
 3) 고령 환자
 4) 저혈당 발생 위험이 있는 환자
 5) 요로생체활동과 신수신염

시험 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신축한 원인을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었습니다. 이 약으로 치료받은 환자에서 케토산증과 관련하여 저혈당에 대해 보고 바 있습니다. 이 약은 제 1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았습니다. 혈당상치 725mg/dL 이하로 낮아지고 이 약과 관련된 케토산증은 발생했, 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 케토산증의 대상을 신중히 알아차려 징후와 증상이 진행되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 징상을 실시해야 합니다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 합니다. 케토산증의 치료는 인슐린, 제액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있습니다. 케토산증의 증상과 징후는 탈수 증상으로 대상을 산증과 일치하고 있으며, 구, 식욕 감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함합니다. 일부 환자는 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 알칼리성 간산, 급급성알칼증, 질병 또는 수소 이온 반환 속도 느려짐, 케톤 생성 억제제, 인슐린 결핍을 일으키는 화상과정을 겪었. 제 1형 및 제2형 당뇨병, 화상과정을 겪는 환자 수를 포함, 그리고 알칼리증 남성이 확인되었습니다. 이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 인인이 있는 고려해야 합니다. 이 약으로 치료받은 환자에서 케토산증이 발현하지 아니하며, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에: 급성 질환 또는 수술로 인한 정적/적응 단계의 발생증 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려합니다. 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서, 이 약의 치료를 일시적으로 중단한 경우에는 케톤에 대한 모니터링을 고려합니다.

2) **간 손상**
 임상시험 중 이 약에서 간손상이 보고되었습니다. 이 약과 간손상의 인과관계는 확립되지 않았습니다.

3) **고령 환자**
 노 중 포도당 배설에 대한 이 약의 영향은 체수 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 신투양이 노와 연관되어 있습니다. 75세 이상 환자는 체역량 손실의 위험이 더 높을 수 있습니다. 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 체역량 손실과 관련된 이산변동이 눈에 띄었습니다(표 3). 이산변동 항 접근

4) **체역량 손실의 위험이 있는 환자**
 SGLT2 저해제의 작용기전에 따라 치료적으로 포도당으로 동반되는 신투양성 이노는 약간의 혈당강화를 유발할 수 있습니다. 따라서 알려진 신장 질환, 저혈당 경험에 있는 항혈당 치료 중인 환자 또는 75 세 이상 환자 및 같은 혈당 수준의 경우에도 혈당강화의 위험이 있는 환자에서는 신중히 투여하여야 합니다.

체역량 손실과 관련된 이산변동은 혈당이 위약과 관련된 엠파글리플로진 병용에 대해서는 신장검사, 혈당검사, 헤모도이드를 포함한 살혈심장 검사 등을 통해 체중 상태 및 전해질을 추적하여 관찰하는 것이 권장됩니다. 체역량 손실의 고장될 때까지 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 합니다.

5) **요로생체활동과 신수신염**
 이 약 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로생체활동과 신수신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시변 후 보고된 바 있습니다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료합니다.

이 약은 생식기 전균감염 위험을 증가시킨다. 생식기 전균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 전 균감염에 더 취약할 것입니다. 적절한 관찰하고 치료합니다.

8) **신장 질환에 환자**
 이 약을 복용하는 환자들은 작용기전으로 인하여 노 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것입니다.

9) **은전 또는 기계조작에 대한 영향**

이 약은 은전 또는 기계조작 능력에 대해 중대한 영향을 줄지다. 환자들은 특히 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 은전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 합니다.

10) **하지 절단**
 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었습니다. 이 사례가 계절 전체에 적용되는지는 확인되지 않았습니다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 임상시험에 예방적 발라기에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요함입니다.

11) **회음부 괴저(푸른괴저) 괴저**
 SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시변 후 조사에서 드물기는 하나 신축한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었습니다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며, 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었습니다. 이 약을 투여 받은 환자에서 발열 및 불쾌감과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 지름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 합니다. 회음부 괴저가 의심되는 경우 즉시 병행와 장폐지 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 합니다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 합니다.

5. **상호작용**
 1) **약역학적 상호작용**
 ① **이노제**: 엠파글리플로진은 티아지드와 루프제 이노제의 이노 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

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

③ **1,5-AG(glycylhydrochloride) 시험**: SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정 은 신실험한 약이 적기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않습니다. 혈당 조절을 모니터링시 다른 방법을 사용한다.

2) **약역학적 상호작용**
 ① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향
 생체외(in vitro) 자료에 의해 나 엠파글리플로진의 주요 대사 경로는 유리된 5'-디포스포-글루쿠로시드-설포나이드 UGT1A3, UGT1A8, 및 UGT1A9 및 UGT287에 의한 글루쿠론산화에서 시험한다. 엠파글리플로진은 간에 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. OAT1 및 OCT2의 기질은 유해하지 않습니다. 엠파글리플로진은 P-glycoprotein 및 BCRP (breast cancer resistance protein)의 기질입니다. 엠파글리플로진과 프로베나시(UGT 효소저해제, OAT3 저해제)와 함께 투여시 엠파글리플로진 혈장농도(C_{max}와 노드-노드 간 약력(AUC)가 각각 26%, 53% 증가하였습니다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았습니다. 엠파글리플로진의 UGT 주요 영향은 연구되지 않았습니다.

엠파글리플로진 OAT3에 흡수를 유발하므로, 이미 알려진 UGT 효소의 유전적 변이는 영향을 미치지 않습니다. 유전자 흡수를 유발하므로, OATP1B1/1B3 약물 수송체 저해제와 임상작용 연구에서 병용시 엠파글리플로진 C_{max}와 AUC7가 각각 15%, 59% 증가하였습니다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았습니다. 리팜피신과의 병용을 위한 OATP1B1/1B3 약물 수송체의 저해는 엠파글리플로진 C_{max}와 AUC7가 각각 75%, 35% 증가시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다 메트포르민+리나글립틴 병용여부에 관하여 유사하였는데, 이는 P-gg 저해가 엠파글리플로진에 대해 임상적으로 유의한 영향을 없음을 나타냅니다. 상호작용 연구 결과 메타글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피라드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 페라필린, 라미판트, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨 환자에서 도라시메드, 히드로콜로티드와도 의해 변하지 않았습니다.

엠파글리플로진의 다른 약물에 대한 영향
 엠파글리플로진은 신장의 리노제 배설을 증가시켜 혈액 리노제 농도가 감소할 수 있습니다. 혈청 리노제 농도는 엠파글리플로진의 여파 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 하며, 저 리노제 농도와 관련된 위험을 줄이려는 환자 한 의사에게 환자 리노제를 의뢰합니다. 생체외(in vitro) 연구에서 엠파글리플로진은 CYP450 isoforms를 저해하거나 불활성화시키지 않아 유사하지 않습니다. 엠파글리플로진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 또는 UGT287를 저해하지 않습니다. 따라서, 엠파글리플로진과 이노 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 or UGT isoforms에 관련된 약물상호작용은 있을 것으로 예상됩니다. 페라글리플로진은 치료 용량에서 P-gg를 저해하지 않습니다. 생체외(in vitro) 시험 결과를 근거로, 엠파글리플로진은 P-gg 기질 약물과 상호작용할 것일 없을 것으로 예상됩니다. 엠파글리플로진과 P-gg 기질인 다스루를 병용투여했을 때 다스루의 AUC 및 C_{max}가 각각 6%, 14% 증가하였습니다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았습니다. 생체외(in vitro)에서 엠파글리플로진은 임상적으로 유익한 잠재능에서 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3과는 같은 간에 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않습니다. 따라서 이 들 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다. 건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진은 메트포르민, 글리메피라드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 라미판트, 다스루, 이노제 및 정구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았습니다.

6. **임부 및 수유부에 대한 투여**
 1) **임부**
 임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적입니다. 비임상시험에서 초기에 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았습니다. 그러나, 동물시험에서 임신 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 분비되지는 대한 자료는 없습니다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었습니다. 신생아에 대해 위험성을 배제할 수 없습니다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단합니다.

3) **생식능**
 이 약의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없습니다. 동물시험에서 수태능과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았습니다.

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

8. **극량투여에서의 조치**
 1) **중상**: 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 이 약 800 mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여 및 제2형 당뇨병환자에게 400 mg (1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 증상도 나타나지 않았습니다. 이 경우 노중 포도당 배설을 증가시켜 체중을 증가시킨다. 소변량과 증가하는 용량 의존적으로 않았으며, 임상적으로 유의하지 않습니다. 나뭇에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없습니다.

2) **치사: 과량**이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 합니다. 혈액 투석시 이 약의 제거에 대하여 연구된 바 없습니다.

9. **보관 및 취급상의 주의사항**
 1) **이런이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.**
 2) **다른 용기에 바꾸지 않는** 시 사용이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

10. **전문가를 위한 정보**
 1) **비임상 안전성 요약**
 비임상 자료는 안전성, 약력, 유전독성, 수태능 및 초기에 발생의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에 특별한 위험이 없음을 보여줍니다. 설치류 및 개에서의 장기 독성 시험에서 엠파글리플로진 임상 용량의 10배 이상인 노출에 있어 독성 징후가 관찰되었습니다. 대부분의 독성은 해독 및 체내 배설과 다. 사료요약한 증상, 탈수, 탈수, 혈청 포도당 감소 및 단백질 대사 및 포도당신합성의 증가를 반영하는 기저 혈청 페라티딘 증가, 다뇨, 포도당노와 같은 소변 빈번, 및 신장 및 일부 부속 부도 발견 되었는데 투여기간과 같은 미미적중량 투여를 포함하는 경우 포도당 손실 및 신장 기능 장애와 관련있을 것으로 여겨지고 일치되었습니다. 일부 중증 사질된, 사변에 증가하는 임상적 미치에 영향에 대한 잠재적 위험은 엠파글리플로진 25 mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 체중 감소 확률, 체중 감소 확률의 7가지증상을 포함하였습니다.

엠파글리플로진은 24가지 발발성 시험에서 양적 컷드에 최고 용량인 700 mg/kg 일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전진노출의 약 7배에 해당)까지 투여하였을 때 중양 발현을 증가시키지 않았습니다. 수컷 캣에서 최고 용량에서 치론-관련된 장파괴 및 펩트제와 양성 혈관 중식 병변이 관찰되었으나, 300 mg/kg 일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전진노출의 약 26배에 해당)에서는 관찰되지 않았다. 그후 간질세포 용종은 관찰되지 않고 300 mg/kg 일 이상 용량에서 높은 비율로 관찰되었습니다. 100 mg/kg 일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전진노출의 약 18배에 해당)에서는 그러하지 않았습니다. 두 중양 모두 컷드에서는 관찰되지 않았다. 사할과 관련이 있는 것으로 보 이었 습니다. 엠파글리플로진은 약한 마우스에 최고 용량인 1000 mg/kg 일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 62배에 해당)까지 투여하였을 때 중양 발현을 증가시키지 않았습니다. 수컷 마우스에서는 1000 mg/kg 일 용량에서 가장 중양을 유도하였으나, 300 mg/kg 일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 11배에 해당)에서는 그러하지 않았습니다. 이러한 중양의 발발기전은 신실험에 적용할 수 없는 신실험적인 대사 경로로 인해 대한 수컷 마우스의 신실험적 소아에 의존적입니다. 수컷 마우스 신장 중양 발현과 관련이 없는 것으로 간주됩니다. 치료 용량 이후 인체 노출보다 40배나 과도한 노출에서 엠파글리플로진은 수태능 및 초기에 발생에 유해한 영향을 보이지 않았습니다. 기전학상기전으로 엠파글리플로진을 투여하였을 때 기원이 발생하지 않았습니다. 다만 오직 독성 시험에서 엠파글리플로진으로 컷드에서 사지해 유발점을 유발하였고 0개에서 배에서 사망을 증가시켰습니다. 컷드에서 출생 전 - 후 독성 시험에서 컷드에서 노출의 약 4배에 해당 하는 모든 배에 노출에서 사지해 증상 감소가 관찰되었습니다. 이러한 영향은 엠파글리플로진의 최대 임상 노출과 동일한 전진 노출에서는 보이지 않았습니다. 이 결과의 사할의 과다한 과다한 배에서는 불발임이다. 컷드에서 배발육 시험 치해(juvenile toxicity)에서 출생 후 21일부 90일경 엠파글리플로진 100 mg/kg 일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 용량인 25 mg/kg 일 11배에 해당)을 투여한 컷드에서 유해하지 않은 컷드나 인체 경로의 체중과 및 골반 확장이 관찰되었습니다. 이러한 영향은 13주 동안의 약물을 투여하지 않은 컷드 기체 세라되었습니다.

2) **임상시험 정보**
 단독요법
 이 약 단독요법의 유효성과 안전성은 치료 경형이 없는 제2형 당뇨병환에 대상으로 한 이중가맹적, 24주 위약 및 혈당대조 시험에서 평가되었습니다. 제2형 당뇨 환자는 이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 또는 시 메스 스리인 대배 HbA1c가 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였습니다(표3). 제중 및 추가 혈당에서 통계적으로 유의한 감소가 나타났으며, FPG에서 임상적으로 유의미한 감소가 확인되었습니다. 사전에 정의된 마스 스리인 HbA1c가 8.5% 이상, 10% 이하인 환자에 대한 하위분석에서 (N=201) 메스 스리인 대비 HbA1c 감소는 이 약 10mg에서 -.44%, 이 약 25mg에서 -1.43%, 위약에서 +0.01% 및 시타글립틴에서 -1.04%였습니다. 24주 임상시험에 참여한 HbA1c, 제중, 혈당(SBP) 감소는 전향시험에 167까지 지속되었습니다. 표3 이중가맹적경형이 없는 제2형 당뇨병에 대상 이 약의 단독요법을 위약 및 율당대조약과 비교한 24주 시험결정 (LOCF)

유효성 평가변수	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg	시타글립틴 100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
베이스라인(평균)	7.91	7.87	7.86	7.85
베이스라인 대비 차이 ¹	0.08	-0.66	-0.78	-0.66
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.74* (-0.90,-0.57)	-0.85* (-1.01,-0.69)	-0.73 (-0.88,-0.59)
N	208	204	202	200
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대 상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³	12.0	35.3	43.6	37.5

¹ 마지하 관측값(평균 관제 전) 선행 대체(LOCF) ² 베이스라인 및 종화에 대해 보정된 평균 ³ 95% CI

⁴ 통계적 유의성에 대한 평가 안 함; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁵ *p*-값<0.0001
 병용요법
 메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가비용
 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병자들을 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성 평가하기 위해 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났습니다(표14). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중감소도 확인되었으며 PP에서 임상적으로 유의미한 감소를 보였습니다. 24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 76주까지 유지되었습니다. 표4 메트포르민과 글리메피리드 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병자 대상 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)¹

유효성평가변수	메트포르민		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	7.90	7.94	7.86
베이스라인 대비 차이 ¹	-0.13	-0.70	-0.77
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.57* (-0.72,-0.42)	-0.64* (-0.79,-0.48)
N	184	199	191
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대 상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³	12.5	37.7	38.7

¹ LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료 ² 베이스라인 및 종화에 대해 보정된 평균 ³ 통계적 유의성에 대한 평가 안 함; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁴ *p*-값<0.0001
 메트포르민에 대한 이 약 25mg의 추가비용을 글리메피리드와 비교한 2년간의 자료
 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병자들을 대상으로 이 약 25mg 추가비용의 유효성과 안전성을 글리메피리드(최대 4mg) 추가비용과 비교평가하기 위해 이중눈가림, 104주 혈당대조 연구가 수행되었습니다. 이 약 25mg을 1일 1회 투여 시 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드(최대 4mg)에 비해 더 우월하였으(표15) 임상적으로 의미있는 FPG 감소가 나타났습니다. 체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 글리메피리드 대비 통계적으로 유의한 감소가 확인되었습니다. 표5 메트포르민으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병자 대상 이 약 25mg 추가비용을 글리메피리드 추가비용과 비교한 104주 시험결과 (LOCF)¹

유효성평가변수	메트포르민	
	이 약 25 mg	글리메피리드 (최대 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
베이스라인(평균)	7.92	7.92
베이스라인 대비 차이 ¹	-0.66	-0.55
글리메피리드 대비 차이2(97.5% CI)	-0.11* (-0.20,-0.01)	

¹ LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료 ² 베이스라인 및 종화에 대해 보정된 평균 ³ 비효율성에 대한 *p*-값<0.0001 및 우월성에 대한 *p*-값=0.0153

메트포르민과 이 약의 추가비용
 이 약 18주 치료 경험에 있는 제2형 당뇨병자들을 대상으로 이 약과 메트포르민 초기비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈가림, 요인설계(Factorial design) 24주 임상시험이 수행되었습니다. 엠파글리플로진과 메트포르민 초기비용(5/500mg, 5/1000mg, 12.5/500mg, 12.5/1000mg, 1일 2회 투여)는 각각의 단독요법 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰으며, 베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자에서 목표인 HbA1c 7% 미만 달성 비율은 각각의 단일제 단독요법에 비해 높았습니다(표16). PP에서와 단독요법 대비 더 큰 감소를 보였습니다(다함직적으로 평가). 표6 약물치료경험에 있는 환자 대상 엠파글리플로진과 메트포르민 초기비용 요법을 단독요법과 비교한 24주 시험 결과(OC)¹

유효성 평가변수	엠파글리플로진 10 mg ¹	엠파글리플로진 25 mg ¹	엠파글리플로진 10 mg (od) 단독투여	엠파글리플로진 25 mg (od) 단독투여	메트포르민 1000 mg 단독투여	메트포르민 2000 mg 단독투여
N	161	167	165	169	169	164
HbA1c (%)						
베이스라인(평균)	8.68	8.65	8.84	8.66	8.62	8.86
베이스라인 대비 차이 ²	-1.98	-2.07	-1.93	-2.08	-1.35	-1.36
위약 대비 차이 ³ (95% CI) ⁴						
엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 단독요법 대비 차이 (95% CI) ⁴	-0.63* (-0.86,-0.40) ⁵	-0.72* (-0.95,-0.49) ⁵	-0.57* (-0.81,-0.34) ⁵	-0.72* (-0.95,-0.48) ⁵	-0.56 (-0.81,-0.31) ⁵	-0.56 (-0.81,-0.31) ⁵
N	153	161	159	163	159	158
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³	63	70	57	68	43	32

¹ 하루 총 투여량으로 1일 2회 등용량으로 분할 투여함
² MMRM(Mixed Model Repeated Measures)을 사용한 전체 분석 집단(관찰된 종래). MMRM 모형에는 치료, 시간, 지역, 방문, 치료 상호작용별 방문 및 베이스라인 HbA1c가 포함됨
³ 분석집단별 관찰된 observed case, OC 접근법을 사용하여 전체 분석 대상군(full analysis set, FAS)에 대해 실시됨
⁴ 베이스라인 수치에 대해 보정된 평균
⁵ 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁶ *p*-값<0.0062

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 이 약의 추가비용
 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병자들을 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 이 약(10 mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났습니다(표7). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며, 임상적으로 유의미한 FPG 감소를 보였습니다. 24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 76주까지 지속되었습니다. 표7 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병자에서 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF)¹ (전체 분석 대상군)

유효성평가변수	메트포르민 + 설포닐우레아		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이 ¹	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.64* (-0.73,-0.49)	-0.59* (-0.74,-0.44)
N	216	209	202
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대 상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³	9.3	26.3	32.2

¹ LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료 ² 베이스라인 수치 및 종화에 대해 보정된 평균

³ 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁴ *p*-값<0.0001
 메트포르민과 피오글리타존 병용요법에 대한 이 약의 추가비용
 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병자들을 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성을 이중눈가림, 24주 위약대조 연구를 통해 평가되었습니다. 이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났습니다(표8). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소 및 FPG 감소가 확인되었습니다. 표8 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병자에서 엠파글리플로진 의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF)1 (전체 분석 대상군)

유효성평가변수	메트포르민 + 피오글리타존 ≥30mg		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이 ¹	-0.11	-0.55	-0.70
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.45* (-0.69,-0.21)	-0.60* (-0.83,-0.36)
N	118	116	123
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대 상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³	8.5	22.4	29.3

¹ LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료 ² 베이스라인 및 종화에 대해 보정된 평균 ³ 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁴ *p*-값<0.0001

메트포르민과 리나글립틴 병용요법에 대한 이 약의 추가비용
 메트포르민과 리나글립틴 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병자들을 대상으로 이 약 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 엠파글리플로진(10mg 또는 25mg)은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였으며 HbA1c 베이스라인이 7% 이상인 환자 에 대해 목표인 HbA1c 7% 미만을 달성한 비율이 위약에 비해 더 높았습니다(표9). FPG 및 체중에 대해서도 통계적으로 유의한 감소가 나타났습니다. 베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자에 대한 사전에 정의된 하위군 분석에서 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 투여시 위약 대비 베이스라인으로 보정된 HbA1c 감소는 -3%(위약 대비 *p*<0.0001)였습니다. 표9 메트포르민과 리나글립틴 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠파글리플로진의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과

유효성평가변수	메트포르민 + 리나글립틴 5 mg		
	위약 ¹	엠파글리플로진 10 mg ²	엠파글리플로진 25 mg ³
N	106	109	110
HbA1c (%) ³			
베이스라인(평균)	7.96	7.97	7.97
베이스라인 대비 차이 ¹	0.14	-0.65	-0.56
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.79* (-1.02,-0.55)	-0.70* (-0.93,-0.46)
N	100	100	107
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대 상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³	17.0	37.0	32.7

¹ FAS(OC)에 대한 MMRM 모형에는 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR(MDRD, Modification of Diet in Renal Disease), 지리학적 지역, 방문, 치료 및 치료 상호작용별 방문이 포함됨 ² 베이스라인 및 종화에 대해 보정된 평균 ³ 통계적 유의성에 대한 평가 안 함; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁴ 위약군에 무작위배정된 환자들은 메트포르민 병용요법 함께 위약/리나글립틴 5mg을 투여받았으며 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 시험군에 무작위배정된 환자들은 메트포르민 병용요법과 함께 고정용량설포닐우레아로서 엠파글리플로진/리나글립틴 10/5mg 또는 25/5mg을 투여받았음 ⁵ *p*-값<0.0001

인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용) 요법에 대한 이 약의 추가비용
 다일 인슐린 투여(Multiple daily insulin, MDI) 요법(+메트포르민)에 대한 이 약(10mg 또는 25mg) 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 52주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 초기 18주 및 마지막 12주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지하였으나, 19주차에서 40주차 사이에 식전 혈당 수치 100 mg/dl(5.5 mmol/L) 미만 및 식후 혈당 수치 140mg/dl(7.8 mmol/L) 미만 수준을 달성하기 위해 인슐린 용량이 조정되었습니다. 이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 18주 투여하였을 때 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선이 나타났습니다(표10). 각각의 병용요법(인슐린 단독 또는 인슐린과 메트포르민 병용)에 대한 하위분석 결과에서 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었습니다. 52주차에 이 약(10mg 또는 25mg)은 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c, 체중 및 1일 인슐린 투여량 감소를 보였습니다.

표10 인슐린 요법(+메트포르민)에 대해 이 약의 추가비용에 대한 위약대조 시험의 18주, 52주 시험결과(LOCF)¹

유효성 평가변수	MDI 인슐린 +/- 메트포르민		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	188	186	189
18주차의 HbA1c (%) ¹			
베이스라인(평균)	8.33	8.39	8.29
베이스라인 대비 변화 ²	-0.50	-0.94	-1.02
위약 대비 차이 ³ (97.5% CI)		-0.44* (-0.61,-0.27)	-0.52* (-0.69,-0.35)
N	115	119	118
52주차의 HbA1c (%) ^{1,4}			
베이스라인(평균)	8.25	8.40	8.37
베이스라인 대비 변화 ²	-0.81	-1.18	-1.27
위약 대비 차이 ³ (97.5% CI)		-0.38* (-0.62,-0.13)	-0.46* (-0.70,-0.22)
N	113	118	118
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성된 환자 비율	26.5	39.8	45.8

¹ LOCF; FAS; observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료 ² 베이스라인 및 종화에 대해 보정된 평균 ³ 18주차; FAS; 52주차; PPS-원료자-52 ⁴ 19~40주차; 기 정해진 표포당 목표수치 (식전 수치 100 mg/dl(5.5 mmol/L) 미만과 식후 수치 140 mg/dl(7.8 mmol/L) 미달을 달성하기 위한 인슐린 용량 조절에 대한 목표지향 치료(treat-to-target) 요법 ⁵ 52주차 PPS-원료자-52; 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님 ⁶ *p*-값<0.0001 ⁷ *p*-값=0.0005
 기저 인슐린 요법(+ 메트포르민 +/- 설포닐우레아)에 대한 이 약(10 mg 또는 25 mg) 추가비용의 유효성과 안전성을 무작위위험, 이중 눈가림, 78주 위약대조 연구에서 평가되었습니다. 초기 18주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었으며, 이후 60주 동안 110 mg/dL 미만의 FPG를 유지하기 위해 조정되었습니다. 이 약(10 mg 또는 25 mg)을 1일 1회 18주 투여하였을 때 위약 대비 HbA1c가 통계적으로 유의하게 감소하였(표11) 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자에서 위약에 비해 높은 비율로 7% 미만의 HbA1c를 달성했습니다. 각각의 병용요법에 대한 하위분석 결과 인슐린과 메트포르민 및 인슐린과 설포닐우레아 군에서 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었습니다. 78주차에 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c 및 기저 인슐린 투여량 감소가 확인되었습니다. 표11 기저 인슐린요법(+메트포르민 +/- 설포닐우레아)에 대해 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 위약 대조 시험에서의 18주 및 78주 결과

유효성 평가변수	기저 인슐린 +/- 메트포르민 +/- 설포닐우레아		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	125	132	117
18주차의 HbA1c (%)			
베이스라인 평균	8.10	8.26	8.34
베이스라인 대비 변화 ¹	-0.01	-0.57	-0.71
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.56* (-0.78,-0.33)	-0.70* (-0.93,-0.47)
N	112	127	110
78주차의 HbA1c (%)			
베이스라인 평균	8.09	8.27	8.29
베이스라인 대비 변화 ¹	-0.02	-0.48	-0.64
위약 대비 차이 ² (97.5% CI)		-0.46* (-0.73,-0.19)	-0.62* (-0.90,-0.34)

¹ 베이스라인 수치 및 종화에 대해 보정된 평균 ² *p*-값<0.0001
 심혈관계 영향 (Cardiovascular outcome)
 이중눈가림, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 증상동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제 2형 당뇨병 환자에서 표준 치료에 추가 투여한 이 약(10 mg 및 25 mg 용량을 통합)과 위약을 비교하였을 때, 약 1,020명의 환자(이 약)이 10 mg 2,345명, 이 약 25 mg 2,342명, 2,333명)가 투여 받았고 3.1 년(중립) 동안 사망되었습니다. 평균 연령 63세, 평균 HbA1c는 8.1%였고, 71.5%가 남성이었습니다.

베이스라인에서 메트포르민 투여 환자는 전체 환자의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설포닐우레아 투여 환자는 43%이었습니다. 사후체 과몰(46GFI)이 60-90 ml/min/1.73 m² 인 환자는 52.2%, 45-60 ml/min/1.73 m² 환자는 17.8%, 30-45 ml/min/1.73 m² 환자는 7.7%이었습니다. 베이스라인에서 관상동맥질환(76%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(21%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 증상동맥경화성심혈관계 질환이 확인되었습니다. 베이스라인에서 시험대상자의 약 81%가 레닌-안지오텐신계 저해제, 65%가 베타-차단제, 43%가 아노제, 77%가 스타틴, 86%가 항혈소판제(대부분 아스피린)를 복용하고 있었습니다. 12주 시험에서 베이스라인 대비 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선률(adjusted mean (SE) improvement)은 위약 0.11%(0.02), 이 약 10 mg 0.65%(0.02), 이 약 25 mg 0.71%(0.02)으로 관찰되었습니다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시험에서 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선률은 위약 0.08%(0.02), 이 약 10 mg 0.50%(0.02), 이 약 25 mg 0.55%(0.02)로 그 효과는 악화되었습니다. EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 일차 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사건(MACE)의 첫 발생까지의 시간이었습니다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸 중으로 정의되었습니다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었습니다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계(1%에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는)는 쿼스 비례 위험 모델이 사용되었습니다. 이 약은 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중을 감소시키는 데에 우월하였었다(그림 1). 2차 치료는 심혈관계 질환 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로(그림 2), 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었습니다. 그림 1. MACE의 주위된 누적 발생률

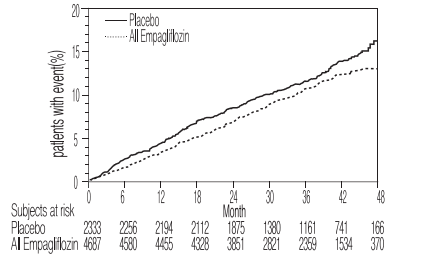


그림 2. 심혈관계 질환 사망의 추정된 누적 발생률

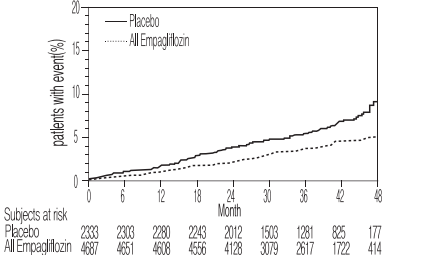


표 12 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과¹

	위약	이 약 ²	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수	2333	4687	
MACE(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 시간 N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)	0.86 (0.74, 0.99) ³
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)

¹ 치료군(Treated set, TS), 즉 시험약용 1회 이상 투여 받은 환자 ² 이 약 10 mg과 25 mg 통합 ³ MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계는 1.3으로 설정되었고, 비열등성 입증 후 우월성을 검증하는 데 Cox 비례 위험 모델이 사용되었습니다. 본 시험 결과와 종간 분석 결과와도 일치하여 때문에, 유의성(significance)을 위한 *p*-값(0.0498) 미만에 해당되는 95.02% 영속 신뢰구간에 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 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었습니다. EMPA-REG OUTCOME 시험에서, 복합평가 변수인 신구 또는 악화된 신장병증 (현상말부민노 발생, 혈장 크레아티닌의 2배 증가, 신장 치환 요법(혈투투) 시작 및 신장병으로 인한 사망)으로 정의됨)의 첫 발생까지의 시간에 대한 위험비(HR)는 0.61(95% CI 0.33, 0.70)이었습니다. (엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%). 또한 현상말부민노가 있는 환자에서 지속적인 정상말부민노 또는 미세알부민노로 전환은 위약대비 엠파글리플로진에서 더 늦게 나타났습니다. (엠파글리플로진 49.7%, 위약 28.8%; 위험비(HR) 1.82, 95 % CI 1.40, 2.37).

3) 약역동성등시상 정보¹

가. 시험약 후일양성25일그림(엠파글리플로진)[(주)휴온스]과 대조제 자일양성25일그림(엠파글리플로진)[한국베랑기엔지니어링]을 2x2 교차시험으로 각 1정적 건강간 시험으로 공복 시 단회 경구 투여하여 25일경 혈중 엠파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때,

DONG-A ST	
Name	엠파프로정 insert
Type	Insert
Size 가로(장)X세로(폭)X높이(고)/mm	200 X 310
접지규격 / 단	35 X 35
Date	2025.07.04-(6)
플림방향	N/A
Color	■ Black
Memo	1. 다파글리플로진, 엠파글리플로진 제제 (SGLT2 억제제 계열 제제) 사용상의 주의사항 변경 (식약처 변경 명령) 2. 휴온스 위탁 엠파프로정 시리즈 허가사항 변경 (위탁사 동일 처방제품과 허가사항 일치화)