M02

자디스듀오정
(엠파글리플로진, 메트포르민)

전문의약품

자디스듀오정 5/500밀리그램, 5/850밀리그램, 5/1000밀리그램, 12.5/500밀리그램, 12.5/850밀리그램, 12.5/1000밀리그램

(엠파글리플로진, 메트포르민)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

자디스듀오정5/500밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민)
■ 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) ········· 5.0mg
메트포르민염산염(BP) ········· 500.0mg
■ 기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이AMBII 노란색(88A620007), 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

자디스듀오정5/850밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민)
■ 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) ········· 5.00mg
메트포르민염산염(BP) ········· 850.00mg
■ 기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이AMBII 노란색(88A520021), 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

자디스듀오정5/1000밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민)
■ 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) ········· 5.0mg
메트포르민염산염(BP) ········· 1000.0mg
■ 기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이AMBII 노란색(88A520038), 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

자디스듀오정12.5/500밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민)
■ 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) ········· 12.5mg
메트포르민염산염(BP) ········· 500mg
■ 기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이AMBII 분홍색(88A640060), 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

자디스듀오정12.5/850밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민)
■ 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) ········· 12.5mg
메트포르민염산염(BP) ········· 850mg
■ 기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이AMBII 보라색(88A500008), 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

자디스듀오정12.5/1000밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민)
■ 유효성분 : 엠파글리플로진(별규) ········· 12.5mg
메트포르민염산염(BP) ········· 1000mg
■ 기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이AMBII 보라색(88A600013), 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]
자디스듀오정5/500밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민) 주황-노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
자디스듀오정5/850밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민) 노란빛이 있는 흰색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
자디스듀오정5/1000밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민) 갈색빛이 있는 노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
자디스듀오정12.5/500밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민) 연한 갈색빛이 있는 자주색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
자디스듀오정12.5/850밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민) 분홍빛이 있는 흰색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정
자디스듀오정12.5/1000밀리그램(엠파글리플로진, 메트포르민) 어두운 갈색빛이 있는 자주색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정

[효능·효과]
이 약은 엠파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 '사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보'항을 참고한다.

[용법·용량]
이 약의 권장 용량은 1회 1정, 1일 2회이다. 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장 용량인 엠파글리플로진 25 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.
- 메트포르민 단독 또는 인슐린 등 다른 약물과의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자가 이 약을 복용하는 경우 권장 용량은 엠파글리플로진 5 mg 1일 2회 (1일 총량 10 mg)과 메트포르민 기존 복용량이다. 엠파글리플로진 10 mg (1일 총량)에 대한 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 엠파글리플로진 25 mg (1일 총량)으로 증량할 수 있다.
- 엠파글리플로진(1일 총량 10 mg 또는 25 mg)과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 엠파글리플로진의 기존 복용량과 메트포르민의 기존 복용량으로 투여한다.
  이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항 4. 이상반응 및 6. 상호작용 참조).

이 약은 메트포르민과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위하여 식사와 함께 복용하여야 한다.
이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나, 한 번에 두 배의 용량을 복용해서는 안 되며, 이러한 경우에는 잊은 복용분은 건너뛴다.

특수 집단
신장애 환자
경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
이 약은 메트포르민을 함유하기 때문에 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45-59 ml/min/1.73m²인 환자 또는 CrCl이 45-59 ml/min인 환자 중 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다. 이러한 환자에서 메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500 mg 또는 850 mg이므로 엠파글리플로진 및 메트포르민 개별 단일제로 투여를 시작해야 한다. 이 약으로 투여할 수 있는 메트포르민염산염의 1일 최대 투여량은 1000 mg으로 500 mg 씩 1일 2회 투여할 수 있다.
신기능을 3-6개월 마다 주의 깊게 모니터링해야 한다(사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중 1)항 참조).
만약 CrCl 〈 45 ml/min 또는 eGFR 〈 45 ml/min/1.73m²으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 2)항 참조).
고령자
75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
메트포르민염산염
1) 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.
2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당증을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분인 엠파글리플로진 및/또는 메트포르민 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 〈 45 ml/min 또는 사구체여과율 〈 45 ml/min/1.73m²)
3) 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태: 예를 들어, 탈수, 중증 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 심근경색, 패혈증
4) 제1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨성 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨성 케톤산증은 인슐린으로 치료한다.)
5) 당뇨병성 전혼수
6) 급성 및 불안정형 심부전 환자
7) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자 (급성신부전을 일으킬 수 있고, 메트포르민을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율 〉60 ml/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60 ml/min/1.73m²)인 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 재개한다.)
8) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
11) 간기능 장애(손상된 간기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
12) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
13) 조직 저산소증을 유발할 수 있는 다음의 질환(특히 급성 질환 또는 만성 질환의 악화): 비대상성 심부전, 호흡기부전, 최근의 심근경색, 쇼크

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신기능
엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 메트포르민염산염은 신장을 통해 배설된다. 그러므로, 치료를 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정해야 한다.
· 정상 신기능 환자: 적어도 매년 측정 · 혈중 크레아티닌 농도가 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~4회 측정
크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율 〈45ml/min/1.73m²)인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투 여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
2) 체액량 손실의 위험이 있는 환자 (5. 일반적 주의 항 참조)
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.
4) 유산산증과 저혈당의 가능성이 있으므로 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량이 부족한 경우, 격렬한 근육운동 및 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자에서는 신중 투여한다.

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.
EMPA-REG OUTCOME 임상시험에 참여한 환자에서 엠파글리플로진과 메트포르민 병용 투여 시의 전반적인 안전성은 이미 알려진 안전성 프로파일과 유사한 것으로 나타났다.
18주 내지 24주간 진행된 위약대조 이중맹검 임상시험에 참여한 3,456명의 환자 중 메트포르민에 엠파글리플로진 10 mg을 병용투여한 환자는 1,271명이고, 메트포르민에 엠파글리플로진 25 mg을 병용투여한 환자는 1,259명이었다.
가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈당(인슐린 및/또는 설포닐우레아 병용시), 요로감염, 생식기감염, 배뇨증가였다 (특정 이상반응에 대한 설명 항 참조).
메트포르민에 엠파글리플로진 추가 병용투여한 임상시험에서 확인된 이상반응을 각 개별 성분의 이상반응과 비교하였을 때 추가적인 이상반응은 없었다.
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

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	빈도 불명
감염		질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[1] 요로 감염[1] (신우신염 및 요로성패혈증 포함)[2]				회음부 괴저 (fournier's gangrene)[2]
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 병용시)[1]	비타민B12 감소 및 결핍		케톤산증[2]	유산산증	
혈관계			체액량 감소[1]			
위장관계	구역, 구토, 설사, 복통, 식욕부진	변비				
간담도계					간기능검사 이상, 간염	
신경계		미각 이상				
피부 및 피하조직		가려움증 (일반적인), 발진[2]	두드러기[2]		홍반	혈관부종[2]
신장 및 비뇨기계		배뇨 증가[1]	배뇨 곤란		간질성 신세뇨 관염[2]	
전신 및 투여 부위 이상		갈증				
진단검사		혈청 지질 증가	혈중 크레아티닌 증가/ 사구체여과율 감소[1] 헤마토크리트 증가			

[1] 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고
[2] 시판 후 경험에서 확인됨

3) 특정 이상반응에 대한 설명
① 저혈당
저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에서 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 메트포르민에 대한 추가병용요법, 피오글리타존±메트포르민에 대한 추가병용요법 및 리나글립틴과 메트포르민에 대한 추가병용요법으로 사용했을 때의 저혈당 발생빈도는 위약과 유사한 것으로 나타났다. 엠파글리플로진을 메트포르민+설포닐우레아 또는 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았다.(표 2 참조).
주요한 저혈당 (처치가 필요한 사건)
엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민+설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생빈도는 위약에 비해 높지 않았다. 엠파글리플로진을 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 주요한 저혈당의 발생빈도가 높았다. (표 2 참조).

표 2. 임상시험 및 효능·효과 별로 확인된 저혈당 환자 발생빈도(1245.19, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1276.1, 1276.10, 1275.9(lina+met) and 1245.25 – TS[1])

치료군	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg
메트포르민 병용투여 (1245.23(met)) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.5%	1.8%	1.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 및 설포닐우레아 병용투여 (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%
기저인슐린+/-메트포르민+/-설포닐우레아 병용투여 (1245.33) (18주[2] / 78주)			
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 병용투여 (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%
1일 2회 요법 및 1일 1회 요법으로 메트포르민에 추가병용투여 (1276.10) (16주)			
	위약	엠파글리플로진 10mg(10mg qd 및 5mg bid)	엠파글리플로진 25mg(25mg qd 및 12.5mg bid)
N	107	439	437
저혈당(%)	0.9%	0.5%	0.2%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
약물치료경험이 없는 환자에서 메트포르민 병용투여 (1276.1[3]) (24주)			
	메트포르민 500/1000 mg 1일 2회 투여	엠파글리플로진 10/25 mg 1일 1회 투여	엠파글리플로진 (5/12.5 mg) + 메트포르민 (500/1000 mg) 1일 2회 투여
N	341	339	680
저혈당(%)	0.6%	0.6%	1.0%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 및 리나글립틴 병용투여 (1275.9) (24주)[4]			
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%

저혈당 :혈당 ≤ 70 ml/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] 8개의 치료군: 엠파글리플로진과 (5mg 또는 12.5mg 1일 2회 투여) 메트포르민(500mg 또는 1000mg 1일 2회 투여) 복합 투여군 4개, 엠파글리플로진(10mg 또는 25mg 1일 1회 투여) 또는 메트포르민(500mg 또는 1000mg 1일 2회 투여) 개별 성분 투여군
[4] 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제가 투여되었다.

② 요로감염
요로감염의 발생빈도는 전반적으로 메트포르민에 추가 병용요법으로 엠파글리플로진 25 mg투여군과 위약군에서 유사하였고, 엠파글리플로진 10 mg 투여군(8.8%)에서 높았다.(엠파글리플로진 10mg 8.8%, 엠파글리플로진 25mg 6.6%, 위약7.8%). 위약과 유사하게 엠파글리플로진 투여군에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로감염의 정도는 위약군과 유사하였다. 위약군에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군에서는 여성에게서 요로감염이 빈번하게 보고되었으나 엠파글리플로진 25 mg 투여군에서는 그렇지 않았다. 남성에서의 요로감염 발생빈도는 낮았으며 치료군간 유사하였다.
③ 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염
질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 메트포르민에 추가 병용요법으로 위약군과 비교하여 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고되었다(엠파글리플로진 10 mg 4.0%, 엠파글리플로진 25 mg 3.9%, 위약 1.3%) 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증에서 중등증으로 중증 감염은 없었다.
④ 배뇨 증가
엠파글리플로진의 작용기전에서 예상된 바와 같이, 배뇨 증가(빈뇨, 다뇨, 야간뇨를 포함하여 평가됨)가 메트포르민에 추가 병용요법으로 위약에 비해서 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고되었다.(엠파글리플로진 10 mg 3.0%, 엠파글리플로진 25 mg 2.9%, 위약 1.4%) 배뇨 증가의 정도는 대부분 경증에서 중등도였다. 야간뇨의 빈도는 위약군과 엠파글리플로진 투여군에서 유사하였다 (〈1%).
⑤ 체액량 손실
체액량 손실((활동시)혈압저하, 수축기혈압저하, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성저혈압, 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 낮았으며 위약군과 유사하였다 (메트포르민에 추가 병용요법으로 엠파글리플로진 10 mg 투여군 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 투여군 0.3%, 위약군 0.1%). 소변 중 포도당 배출에 대한 엠파글리플로진의 영향은 삼투압성 이뇨와 연관되어 있으며, 이는 75세 이상의 환자의 수분 공급 상태에 영향을 줄 수 있다. 75세 이상의 환자 중 체액량 손실이 보고된 환자는 1명(메트포르민에 추가 병용요법으로 엠파글리플로진 25 mg 투여군)이었다.
⑥ 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소
혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소의 전반적인 발생빈도는 메트포르민에 엠파글리플로진을 추가투여한 군과 위약을 추가투여한 군에서 유사하였다 (혈중 크레아티닌 증가: 엠파글리플로진 10 mg 0.5%, 엠파글리플로진 25 mg 0.1%, 위약 0.4%; 사구체 여과율 감소: 엠파글리플로진 10 mg 0.1%, 엠파글리플로진 25 mg 0%, 위약: 0.2%).
이러한 변화는 장기간 임상시험에서 치료가 지속되는 동안 일시적이거나 엠파글리플로진 투여가 중단된 이후 대체로 가역적이었다.
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 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.
- 케톤산증(당뇨성 케톤산증 포함)
- 두드러기
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 혈관부종
- 발진
- 회음부 괴저
6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 620명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.94%(74/620명, 총 90건)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 1.61%(10/620명, 11건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16%(1/620명, 1건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	만성 위염	
	각종 신경계 장애	뇌경색	뇌경색
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 폐렴	
	손상, 중독 및 시술 합병증	발목 골절, 상과염, 안면골 골절	
	근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증	
	각종 심장 장애	심근 경색	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	췌장 암종	

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 9.03%(56/620명, 65건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.23%(20/620명, 23건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	만성 위염, 변비, 위염, 복부 불편감, 항문 실금, 입 건조, 위장관 장애, 위 식도 역류 질환, 구강 불편감, 타액선 통증	변비, 위염, 입 건조, 위장관 장애, 구강 불편감, 타액선 통증
	각종 신경계 장애	뇌경색, 두통, 감각 저하, 체위성 어지러움	어지러움, 뇌경색, 두통, 체위성 어지러움
	대사 및 영양 장애	고콜레스테롤 혈증, 이상 지질 혈증, 비타민D 결핍	
	감염 및 기생충 감염	비인두염, 연조직염, 폐렴, 상기도 감염	비인두염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 흉부 불편감, 흉통	
	손상, 중독 및 시술 합병증	발목 골절, 상과염, 안면골 골절, 인대 손상, 인대 염좌	인대 손상
	근골격 및 결합 조직 장애	관절통, 등허리 통증, 근골격 통증, 골 감소증	
	신장 및 요로 장애	요로 결석	요로 결석
	임상 검사	체중 감소	체중 감소
	생식계 및 유방 장애	외음질 소양증, 양성 전립선 과형성	외음질 소양증
	각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증, 복시	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	각종 심장 장애	심근 경색	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	췌장 암종	
	각종 정신 장애	불면	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 신경계 장애	어지러움	

※ 엠파글리플로진의 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, 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	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 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, 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	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	

5. 일반적 주의
1) 유산산증
유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다.
메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.
덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(〈7.35), 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.
메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
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 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, 케톤 생성 식이요법, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 및 2형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 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.
3) 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.
4) 간 손상
임상시험 중 엠파글리플로진에서 간손상이 보고되었다. 엠파글리플로진과 간손상간의 인과관계는 확립되지 않았다.
5) 요오드화 조영제 투여
요오드화 조영제의 정맥주입은 신부전을 유발할 수 있으며 이는 메트포르민 투여 환자에서 메트포르민의 축적 및 유산산증의 위험 증가를 초래할 수 있다. 따라서 이 약은 검사 전 또는 검사 시 중단되어야 하고, 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며, 신기능을 재평가하여 정상으로 판단된 이후에 투여될 수 있다 (6. 상호작용 항 참조).
6) 수술
메트포르민을 함유하고 있으므로 이 약은 일반, 척추 또는 경막외 마취가 필요한 계획된 수술 시 중단되어야 한다. 수술 종료 또는 경구 영양공급 재개로부터 48시간 경과 후 정상 신기능이 회복된 것으로 평가된 경우에 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
7) 요로성패혈증과 신우신염
엠파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.
8) 생식기 진균감염
엠파글리플로진은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.
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.
10) 알코올 섭취
알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 환자는 이 약을 복용하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량 섭취를 하지 않도록 한다.
11) 저산소증 상태
어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
12) 심기능
심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 이 약은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다. 이 약은 메트포르민 성분 때문에 급성 및 불안정형 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다.
(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).
13) 저혈당 유발 약물의 사용
인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
저혈당은 통상적 사용 환경에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나, 열량 섭취가 부족하거나, 격렬한 운동 후 열량 보충을 하지 않은 경우 및 다른 혈당저하제(설포닐우레아 및 인슐린 등) 또는 알코올과 병용하는 동안 발생할 수 있다. 고령자, 쇠약자, 또는 영양 부족 환자 및 부신 또는 뇌하수체 부전, 알코올 중독이 있는 환자는 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자 및 β-아드레날린 차단 약물을 복용 중인 환자에서는 인지하기 어려울 수 있다.
14) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여
신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.
15) 기존 조절되던 제 2 형 당뇨 환자의 임상적 상태 변화
메트포르민염산염: 기존에 이 약으로 잘 조절되던 제 2 형 당뇨환자에서 실험실적 이상 또는 임상적 이상 증상 (특히 모호하고 특징짓기 어려운 증상)이 발생하는 경우는 케톤산증 또는 유산산증의 증거를 찾기 위한 평가가 신속히 이루어져야 한다. 이러한 평가는 혈청 전해질 및 케톤, 혈중 포도당 및 필요에 따라 혈중 pH, 유산, 피브린산, 및 메트포르민 농도를 포함하여야 한다. 케톤산증 또는 유산산증이 발생한 경우, 이 약은 즉시 중단되어야 하며 다른 적절한 교정 치료가 시작되어야 한다.
16) 엠파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 엠파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.
17) 뇨 실험실적 평가
이 약을 복용하는 환자들은 엠파글리플로진 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.
18) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다.
19) 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.
20) 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.

6. 상호작용
1) 일반
건강한 자원자에 엠파글리플로진(50 mg 1일 1회)과 메트포르민염산염(1000 mg 1일 2회)을 함께 투여했을 때 각 개별 성분의 약동학에 유의한 변화가 있지 않았다.
이 약에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 엠파글리플로진과 메트포르민염산염 각각에 대한 연구가 실시되었다.
2) 엠파글리플로진
(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 분비촉진제: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 엠파글리플로진과 함께 사용할 때 저혈당의 위험을 낮추기 위해 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다 (용법용량 항 참조).
③ 1,5-AG (anhydroglucitol) 시험
SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할 만 하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다, 혈당 조절을 모니터링 시 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, OAT1및 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, 히드로클로로티아지드에 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, 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.
3) 메트포르민염산염
(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계 (레파글리니드 등), α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
(2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간장애
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
(3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다 (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것. 참조).
(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.
(5) 푸로세미드: 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
(6) 니페디핀: 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물: 메트포르민은유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르 민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수있다.
또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제 (특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
(8) 기타: 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.
메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에서의 이 약 및 이 약의 개별 주성분의 사용에 대한 자료는 제한적이나, 임부 또는 임신 하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. (메트포르민은 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있으며 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉽다.) 엠파글리플로진 단독투여에 대한 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았으나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산전후 사망률과 관련이 있다고 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.
2) 수유부
메트포르민은 사람 모유를 통해 분비된다. 모유 수유중인 신생아/유아에서의 이상반응은 관찰되지 않았다. 엠파글리플로진이 사람 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다.
동물시험에서 엠파글리플로진과 메트포르민은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.
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.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 18세 미만의 소아에게 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
뇨 중 포도당 배설에 대한 엠파글리플로진의 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다(4. 이상반응 항 참조).
메트포르민은 신장을 통해 배설되고 고령 환자는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치
1) 증상:
엠파글리플로진
대조임상시험에서 건강한 피험자에게 이 약 800 mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여, 및 제2형 당뇨환자에게 100 mg (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 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
메트포르민염산염
메트포르민염산염을 85g까지 투여하였을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민염산염은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 메트포르민염산염의 과량투여 또는 이에 수반되는 위험은 유산산증을 일으킬 수 있다. 유산산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야 한다.
2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 젖산염 및 메트포르민염산염을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여는 연구된 바 없다.

11. 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.

12. 전문가를 위한 정보
1) 비임상 안전성 자료
엠파글리플로진
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 25 mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 세뇨관 확장, 세뇨관 및 골반의 무기질화를 포함하였다.
엠파글리플로진은 유전 독성이 없다.
엠파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 암컷 랫드에 최고 용량인 700 mg/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, 300 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 26배에 해당)에서는 관찰되지 않았다. 고환 간질세포 종양은 랫드에서 300 mg/kg/일 이상 용량에서 높은 비율로 관찰되었으나, 100 mg/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 1000 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 62배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 마우스에서는 1000 mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300 mg/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.
메트포르민염산염
① 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
② 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증가는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.복귀돌연변이시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다. 암·수 랫드의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.
③ 체중에 대한 영향: 일반적으로 사용되는 다른 혈당강하제(설포닐우레아계, 치아졸리디온계 등)와 비교할 때, 메트포르민염산염은 제2형 당뇨병 환자의 치료 시 체중 증가를 일으키지 않아 유익하다. 체중을 유지하거나 감소시켜 체중 증가와 관련된 다른 위험 요소들을 제한한다. 장기간 사용시 보다 안정적인 혈당 조절 및 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킨다. 성인과 소아에 대한 임상시험에서 메트포르민염산염은 체중증가 없이 혹은 약간의 체중 감소와 함께 혈당조절을 개선시켰다.
2) 임상시험 정보
메트포르민 단독요법에 대한 엠파글리플로진의 추가병용
메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 당화혈색소(HbA1c) 개선이 나타났다(표3). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며 공복혈당(Fasting plasma glucose, FPG)에서 임상적으로 유의미한 감소를 보였다.
24주 임상시험에서 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 76주까지 유지되었다.

표3 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)(전체분석대상군)[1]

유효성 평가변수	메트포르민 위약	메트포르민 엠파글리플로진 10mg	메트포르민 엠파글리플로진 25mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	7.90	7.94	7.86
베이스라인 대비 차이[2]	-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 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율(%)[3]	12.5	37.7	38.7

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당구제치료 전 자료
2 베이스라인 및 층화에 대해 보정된 평균
3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님
*p-값 〈0.0001

메트포르민에 대한 엠파글리플로진 25 mg 추가병용을 글리메피리드와 비교한 2년간의 자료
메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드(최대 4 mg) 추가병용과 비교 평가하기 위한 이중눈가림, 104주 활성대조 연구가 수행되었다. 엠파글리플로진 25 mg을 1일 1회 투여 시 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드(최대 4 mg) 비해 더 우월하였으며(표4) 임상적으로 의미있는 FPG 감소가 나타났다. 체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 글리메피리드 대비 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다.

표4. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진의 25 mg 추가병용을 글리메피리드 추가병용과 비교한 104주 시험 결과 (LOCF)(전체분석대상군)[1]

유효성 평가변수	메트포르민 엠파글리플로진 25mg	메트포르민 글리메피리드 (≤4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
베이스라인(평균)	7.92	7.92
베이스라인 대비 차이[2]	-0.66	-0.55
글리메피리드 대비 차이[2]	-0.11* (-0.20, -0.01)	

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료
2 베이스라인 및 층화에 대해 보정된 평균
* 비열등성에 대한 p-값 〈0.0001 및 우월성에 대한 p-값 = 0.0153

메트포르민과 엠파글리플로진의 초기병용
이전 당뇨병 약물 치료 경험이 없는 제2형 당뇨환자를 대상으로 메트포르민 단독투여 또는 엠파글리플로진 단독투여 대비 해당용량의 메트포르민과 엠파글리플로진 초기병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 요인 설계(factorial design), 24주 임상시험이 수행되었다. 엠파글리플로진과 메트포르민 초기병용(5/500 mg, 5/1000 mg, 12.5/500 mg, 12.5/1000 mg; 1일 2회 투여)은 각각의 단일제 단독요법 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰으며 베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자에서 목표인 HbA1c 7% 미만 도달 비율은 각각의 단일제 단독요법에 비해 높았다(표5). FPG에서도 단독요법 대비 더 큰 감소를 보였다(탐색적으로 평가).

표5. 약물치료경험이 없는 환자를 대상으로 메트포르민과 엠파글리플로진 초기병용 요법을 단독요법과 비교한 24주 시험 결과(OC)(전체분석대상군)[1]

유효성 평가변수	엠파글리플로진10mg[a] + 메트포르민 1000 mg[a]	엠파글리플로진10mg[a] + 메트포르민 2000 mg[a]	엠파글리플로진25mg[a] + 메트포르민 1000 mg[a]	엠파글리플로진25mg[a] + 메트포르민 2000 mg[a]	엠파글리플로진 10 mg (qd) 단독투여	엠파글리플로진 25 mg (qd) 단독투여	메트포르민 1000 mg 단독투여[a]	메트포르민 2000 mg 단독투여[a]
N[2]	161	167	165	169	169	164	168	164
HbA1c (%)								
베이스라인 (평균)	8.68	8.65	8.84	8.66	8.62	8.86	8.69	8.55
베이스라인 대비 차이[3]	-1.98	-2.07	-1.93	-2.08	-1.35	-1.36	-1.18	-1.75
엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 단독요법 대비 차이 (95% CI)[3]	-0.63* (-0.86, -0.40)[b]	-0.72* (-0.95, -0.49)[b]	-0.57* (-0.81, -0.34)[b]	-0.72* (-0.95, -0.48)[b]				
메트포르민 단독요법 대비 차이 (95% CI)[3]	-0.79* (-1.03, -0.56)[b]	-0.33* (-0.56, -0.09)[b]	-0.75* (-0.98, -0.51)[b]	-0.33* (-0.56, -0.10)[b]				
N	153	161	159	163	159	158	166	159
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 도달 비율 (%)[4]	63	70	57	68	43	32	38	58

a 하루 총 투여용량으로 1일 2회 동일용량으로 분할 투여함
b MMRM(Mixed Model Repeated Measures)을 사용한 전체 분석 집단(관찰된 증례). FAS(OC)에 대한 MMRM 모형에는 치료, 신장 기능, 지역, 방문, 치료 상호작용별 방문 및 베이스라인 HbA1c가 포함됨
1 분석은 관찰된 증례(observed case, OC) 접근법을 사용하여 전체 분석 대상군(full analysis set,FAS)에 대해 실시됨.
2 대상자 분석군의 대상자 수 (patients number in analyses set)
3 베이스라인 수치에 대해 보정된 평균
4 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님
* p-값≤0.0062

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 엠파글리플로진의 추가병용
메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 24주 위약-대조 연구가 수행되었다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표6). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며, 임상적으로 유의미한 FPG 감소를 보였다.
24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 연장시험에서 76주까지 지속되었다.

표6. 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자에서 엠파글리플 로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)(전체분석대상군)[1]

유효성 평가변수	메트포르민 + 설포닐우레아 위약	메트포르민 + 설포닐우레아 엠파글리플로진 10mg	메트포르민 + 설포닐우레아 엠파글리플로진 25mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이[2]	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이[2] (97.5% CI)		-0.64* (-0.79, -0.49)	-0.59* (-0.74, -0.44)
N	216	209	202
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 도달 비율(%)[3]	9.3	26.3	32.2

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료
2 베이스라인 및 층화에 대해 보정된 평균
3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨: 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님
*p-값 〈0.0001

메트포르민과 피오글리타존 병용요법에 대한 엠파글리플로진의 추가병용
메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성은 이중눈가림, 24주 위약대조 연구를 통해 평가되었다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표7). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소 및 FPG 감소가 확인되었다.

표7. 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자에서 엠파글리플로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF)(전체 분석 대상군)[1]

유효성 평가변수	메트포르민 + 피오글리타존(≥30mg) 위약	메트포르민 + 피오글리타존(≥30mg) 엠파글리플로진 10mg	메트포르민 + 피오글리타존(≥30mg) 엠파글리플로진 25mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이[2]	-0.11	-0.55	-0.71
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 대상 HbA1c 7% 미만 도달 비율(%)[3]	8.5	22.4	29.3

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

메트포르민과 리나글립틴 병용요법에 대한 엠파글리플로진의 추가병용
메트포르민과 리나글립틴 5 mg으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자를 대상으로 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였으며, HbA1c 베이스라인이 7% 이상인 환자에 대해 목표인 HbA1c 7% 미만을 달성한 비율이 위약에 비해 더 높았다(표8). FPG 및 체중에 대해서도 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.
베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자에 대한 사전에 정의된 하위그룹 분석에서 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 투여 시 위약 대비 베이스라인으로 보정된 HbA1c 감소는 -1.3%였다(위약 대비 p〈0.0001).

표8. 메트포르민과 리나글립틴 병용으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험결과(OC)(전체분석대상군)

유효성 평가변수	메트포르민 + 리나글립틴 5 mg 위약[5]	메트포르민 + 리나글립틴 5 mg 엠파글리플로진 10mg[6]	메트포르민 + 리나글립틴 5 mg 엠파글리플로진 25mg[6]
N[2]	106	109	110
HbA1c (%)[1]			
베이스라인(평균)	7.96	7.97	7.97
베이스라인 대비 차이[3]	0.14	-0.65	-0.56
위약 대비 차이[3] (97.5% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 도달 비율(%)[4]	17.0	37.0	32.7

1 FAS(OC)에 대한 MMRM 모형에는 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR(MDRD), 지리학적 지역, 방문, 치료 및 치료 상호작용별 방문이 포함됨.
2 분석 대상자수(Number of analysed patients)
3 베이스라인 및 층화에 대해 보정된 평균
4 통계적 유의성에 대한 평가 안됨: 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님
5 위약군에 무작위배정된 환자들은 메트포르민 배경요법 함께 위약/리나글립틴 5 mg을 투여받았음
6 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 시험군에 무작위배정된 환자들은 메트포르민 배경요법과 함께 고정용량복합제로서 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5mg 또는 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg을 투여받았음
* p-값 〈0.0001

인슐린 요법(메트포르민과 병용 또는 메트포르민 및 설포닐우레아와 병용)에 대한 엠파글리플로진의 추가 병용
메트포르민과 다회 인슐린 투여(Multiple daily insulin, MDI) 요법에 대한 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성은 이중눈가림, 52주 위약대조 연구에서 평가되었다. 초기 18주 및 마지막 12주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었으나 19주차에서 40주차 사이에 식전 혈당 수치 100 mg/dl(5.5 mmol/L) 미만 및 식후 혈당 수치 140 mg/dl(7.8 mmol/L) 미만 수준을 달성하기 위해 인슐린 용량이 조정되었다.
하위분석 결과로서 메트포르민과 MDI 인슐린요법에 대한 18주간 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 1일 1회 추가 병용 투여는 위약 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(표9).

표9. 메트포르민과 MDI 인슐린요법에 대한 엠파글리플로진의 추가병용을 위약과 비교한 18주 시험결과 (LOCF)(전체분석대상군)[1]

유효성 평가변수	MDI 인슐린 + 메트포르민 위약	MDI 인슐린 + 메트포르민 엠파글리플로진 10mg	MDI 인슐린 + 메트포르민 엠파글리플로진 25mg
N	135	128	137
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.29	8.42	8.29
베이스라인 대비 차이[2]	-0.58	-0.99	-1.03
위약 대비 차이[2] (97.5% CI)		-0.41* (-0.61, -0.21)	-0.45* (-0.65, -0.25)

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료
2 베이스라인 및 층화에 대해 보정된 평균
* p-값 〈0.0001

메트포르민(+/-설포닐우레아)과 기저인슐린 요법에 대한 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 추가병용의 유효성과 안전성은 이중눈가림, 위약대조, 78주 지속기간의 이중눈가림 시험에서 평가되었다. 초기 18주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었으나, 이후 60주 동안 100 mg/dL 미만의 FPG를 유지하기 위해 조절되었다.
하위분석결과로서 메트포르민(+/-설포닐우레아)과 기저인슐린 요법에 대한 18주간 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg의 1일 1회 추가 병용 투여는 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈다(표10).

표10. 메트포르민(+/-설포닐우레아)과 기저인슐린 병용요법에 대한 엠파글리플로진의 추가병용을 위약과 비교한 18주 시험결과(LOCF)(전체분석대상군-완료자)[1]

유효성 평가변수	기저 인슐린 + 메트포르민(+/-설포닐우레아) 위약	기저 인슐린 + 메트포르민(+/-설포닐우레아) 엠파글리플로진 10mg	기저 인슐린 + 메트포르민(+/-설포닐우레아) 엠파글리플로진 25mg
N	96	107	99
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.02	8.21	8.35
베이스라인 대비 차이[2]	-0.09	-0.62	-0.72
위약 대비 차이[2] (97.5% CI)		-0.54* (-0.77, -0.30)	-0.63* (-0.86, -0.39)

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료
2 베이스라인 및 층화에 대해 보정된 평균
* p-값 〈 0.0001

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 엠파글리플로진(10 mg 및 25 mg 용량을 통합)과 위약을 비교하였다. 총 7,020명의 환자(엠파글리플로진 10 mg: 2,345명, 엠파글리플로진 25 mg: 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 60~90 ml/min/1.73 m²인 환자는 52.2%, 45~60 ml/min/1.73 m² 환자는 17.8%, 30~45 ml/min/1.73 m² 환자는 7.7%이었다.
베이스라인에서 관상동맥질환(76%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(21%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 두 개 이상의 죽상동맥경화성 심혈관계 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) 개선(adjusted mean (SE) improvement)은 위약 0.11%(0.02), 엠파글리플로진 10 mg 0.65%(0.02), 엠파글리플로진 25 mg 0.71%(0.02)으로 관찰되었다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시점에서 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선은 위약 0.08%(0.02), 엠파글리플로진 10 mg 0.50%(0.02), 엠파글리플로진 25 mg 0.55%(0.02)로 그 효과는 약화되었다.
EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 일차 복합 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사건(MACE)의 첫 발생까지의 시간이었다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중으로 정의되었다. 통계 분석은 엠파글리플로진 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계(1.3)에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는 데 콕스 비례 위험 모델이 사용되었다. 엠파글리플로진은 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수를 감소시키는 데에 우월하였다(그림 1). 치료 효과는 심혈관계 질환 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로(그림 2), 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.

그림 1. MACE의 추정된 누적 발생률

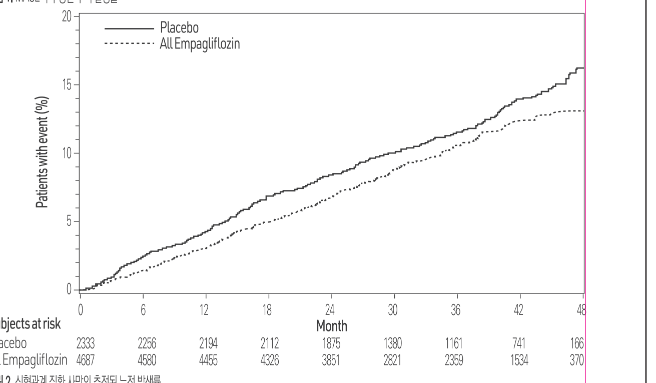

그림 2. 심혈관계 질환 사망의 추정된 누적 발생률

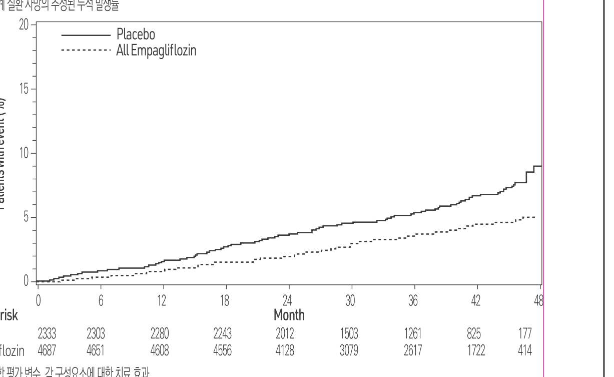

표 11. 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과

	위약	엠파글리플로진[b]	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수[a]	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 사망 N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)	0.68 (0.57, 0.82)
비-심혈관계 사망 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 엠파글리플로진 10 mg과 25mg 통합
* MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계는 1.3으로 설정되었고, 비열등성 검증 후 우월성을 검증하는데 콕스 비례 위험 모델이 사용되었다. 본 시험 결과가 중간 분석에 포함되었기 때문에, 유의성(significance)을 위한 p값0.0498 미만에 해당하는 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 위험비는 0.61(95% CI 0.53, 0.70)이었다(엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%).
또한 현성알부민뇨가 있는 환자에서 지속적인 정상알부민뇨 또는 미세알부민뇨로의 전환은 위약 대비 엠파글리플로진에서 더 높게 나타났다 (엠파글리플로진 49.7%, 위약 28.8%, 위험비(HR) 1.82, 95 % CI 1.40, 2.37).

3) 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 엠파앙듀오정5/1000밀리그램(㈜동구바이오제약)과 대조약 자디앙듀오정5/1000밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 28명의 혈중 엠파글리플로진 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
〈엠파글리플로진〉

구분		비교평가항목 AUC_{0-48hr}(ng·hr/mL)	비교평가항목 C_{max}(ng/mL)	참고평가항목 T_{max}(hr)	참고평가항목 $t_{1/2}$(hr)
대조약	자디앙듀오정5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	623.9±109.4	91.36±16.20	1.50 (1.00~2.50)	7.86±1.05
시험약	엠파앙듀오정5/1000밀리그램 (㈜동구바이오제약)	617.6±101.5	85.85±15.36	1.50 (1.00~2.50)	7.92±1.16
90% 신뢰구간*(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9721~1.0121	log 0.9140~0.9658	-	-

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=28)
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

〈메트포르민〉

구분		비교평가항목 AUC_{0-36hr}(ng·hr/mL)	비교평가항목 C_{max}(ng/mL)	참고평가항목 T_{max}(hr)	참고평가항목 $t_{1/2}$(hr)
대조약	자디앙듀오정5/1000밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	12.72±2.37	2.251±0.501	2.25 (1.00~4.00)	3.68±0.52
시험약	엠파앙듀오정5/1000밀리그램 (㈜동구바이오제약)	12.84±3.09	2.197±0.513	2.00 (1.00~5.00)	3.73±0.50
90% 신뢰구간*(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9601~1.0374	log 0.9265~1.0122	-	-

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=28)
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 제7조제2항에 따라, 시험약 엠파앙듀오정5/500밀리그램과 엠파앙듀오정5/850밀리그램 및 엠파앙듀오정12.5/500밀리그램(㈜동구바이오제약)은 대조약 엠파앙듀오정5/1000밀리그램(㈜동구바이오제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.(자료제출 한함)
나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 엠파앙듀오정12.5/850밀리그램과 엠파앙듀오정12.5/1000밀리그램(㈜동구바이오제약)은 대조약 엠파앙듀오정5/1000밀리그램(㈜동구바이오제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다(자료제출 한함)
주) 이 약은 ㈜동구바이오제약 엠파앙듀오정5/1000밀리그램, 엠파앙듀오정5/850밀리그램, 엠파앙듀오정5/500밀리그램, 엠파앙듀오정12.5/1000밀리그램, 엠파앙듀오정12.5/850밀리그램, 엠파앙듀오정12.5/500밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜동구바이오제약에 위탁 제조하였음

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
[포장단위] 30정/병

[제조의뢰자] 하나제약(주) 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39
[제조자] (주)동구바이오제약 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

※ 의약품용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 하나제약(주) 홈페이지(www.hanaph.co.kr)를 참조하세요.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 소비자 상담전화 : 080-577-8004(수신자 요금부담)
※ 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)으로 문의하십시오.

작성 연월 : 2025. 03.
개정 연월일 : 2025. 05. 30. (M02)

HanaPharm
하나제약주식회사
하길공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39