알리엠정 25/5밀리그램 10/5밀리그램
(엠파글리플로진, 리나글립틴)

분류번호:396 KGMP
전문의약품 적격업체

알리엠정 25/5밀리그램 10/5밀리그램
(엠파글리플로진, 리나글립틴) 01/202508

【성분 · 함량】 1정 중

알리엠정25/5밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴)
- 유효성분 : 엠파글리플로진(무정형)(별규) ········ 25mg
  리나글립틴(미분화)(별규) ········ 5mg
- 기타 첨가제 : 메글루민, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX분홍색(321A640057), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

알리엠정10/5밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴)
- 유효성분 : 엠파글리플로진(무정형)(별규) ········ 10mg
  리나글립틴(미분화)(별규) ········ 5mg
- 기타 첨가제 : 메글루민, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX노란색(321A620049), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

【성상】

알리엠정25/5밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴) : 양쪽이 평평하고 가장자리의 날이 선 연한 분홍색의 삼각형 필름코팅정
알리엠정10/5밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴) : 양쪽이 평평하고 가장자리의 날이 선 연한 노란색의 삼각형 필름코팅정

【효능 · 효과】

이 약은 엠파글리플로진과 리나글립틴의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

【용법 · 용량】

이 약의 권장되는 시작용량은 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg이다. 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25/5 mg으로 증량할 수 있다. 엠파글리플로진과 리나글립틴 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다.
이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 12시간 이내일 경우 잊은 복용분은 건너뛰고 평소 예정대로 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용해서는 안 된다.

특수 집단

신장애 환자 : 혈당조절 개선 목적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m^2 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 추정 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m^2 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.
간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
고령자 : 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분인 엠파글리플로진 및/또는 리나글립틴 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨성 케톤산증 환자
3) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신기능
엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 따라서 다음의 신기능 모니터링이 권장된다:
– 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로 (1년에 1회 이상)
– 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전
2) 심부전
New York Heart Association (NYHA) functional class I–II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III–IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
3) 췌장염: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 급성 췌장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 췌장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 췌장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.
4) 수포성 유사천포창: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 수포성 유사천포창이 관찰되었다. 만약 유사천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

3. 이상반응
1) 안전성 요약
가장 빈번하게 보고된 이상반응은 요로 감염이었다(각각 발현율 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 7.5%, 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 8.5%).
중대한 이상반응은 케톤산증(<0.1%), 췌장염(0.2%), 과민반응(0.6%) 및 저혈당(2.4%)이었다.
전체적으로 이 약의 안전성은 개별 성분(엠파글리플로진 및 리나글립틴)의 안전성과 유사하였다.
2) 아래 표 1의 이상반응은 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 단독요법 및 이 약의 임상과 시판 후 조사에서 보고된 안전성 정보를 바탕으로 나타내었다. 각 개별 성분의 안전성 정보와 비교하였을 때 이 약 투여로 인하여 추가된 이상반응은 없었다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함)
표 1. 이상반응 표

기관	빈도	이상반응
감염	흔하게	요로감염[1,*](신우신염 및 요로성패혈증 포함)[4]
	흔하게	질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[1,*,]
	흔하게	비인두염[2]
	빈도불명	회음부 괴저(fournier's gangrene)[4]
면역계	흔하지 않게	과민반응[2]
	흔하지 않게	혈관부종[3,4], 두드러기[3,4]
대사 및 영양계	흔하게	저혈당증 (설포닐우레아 또는 인슐린과 병용시)[1,2,*]
	흔하게	갈증[1]
	드물게	케토산증[4,#]
호흡기계	흔하게	기침[2]
소화기계	흔하게	변비
	흔하지 않게	췌장염[2]
	드물게	구강 궤양[3]
피부 및 피하조직	흔하게	가려움[1]
	흔하게	발진[1,3,4]
	빈도 불명	수포성 유사천포창[3]
근골격계 및 결합조직 이상	빈도 불명	횡문근융해[3]
혈관계	흔하지 않게	체액량 감소[1,*]
비뇨생식기계	흔하게	배뇨 증가[1,*]
	흔하지 않게	배뇨 곤란[1]
	매우 드물게	간질성 신세뇨 관염[4]
검사수치 이상	흔하게	아밀라아제 증가[2,a]
	흔하게	리파아제 증가[2]
	흔하지 않게	헤마토크리트 증가[1,5]
	흔하지 않게	혈청 지질 증가[1,6]
	흔하지 않게	혈중 크레아티닌 증가/사구체여과율 감소[1,*]

1 엠파글리플로진 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응
2 리나글립틴 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응
3 리나글립틴 시판 후 경험에서 확인된 반응
4 엠파글리플로진 시판 후 경험에서 확인된 반응
5 이 약 10mg/5mg 및 25mg/5mg 투여군에서 헤마토크리트의 증가가 투여 전 대비 각각 3.3%, 4.2% 증가하였다. 위약군에서는 0.2% 증가하였다. 엠파글리플로진의 임상시험에서 헤마토크리트 수치는 투여 중단 후 30일간 관찰하였을 때, 투여 전 상태로 회복되는 양상을 보였다.
6 이 약 10mg/5mg, 25mg/5mg, 위약 투여 시 기저치 대비 각 수치의 평균 변화율은 다음과 같았다. 총 콜레스테롤 3.2%, 4.6%, 0.5%, HDL 8.5%, 6.2%, 0.4%, LDL 5.8%, 11.0%, 3.3%, 트리글리세리드 −0.5%, 3.3%, 6.4*는 아래에서 별도로 서술하였다.
# 4. 일반적 주의 참고
a CAROLINA 임상연구 (전문가를 위한 정보 항을 참고)에서, 아밀라아제의 정상치 3배 초과 증가는 리나글립틴을 투여한 환자의 0.99%에서 보고되었고, 글리메피리드를 투여한 환자 0.54%에서 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명
저혈당
메트포르민으로 적절히 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 이 약의 임상시험 통합분석에서 저혈당 사건으로 확인된 사례는 낮았다 (임상시험당 저혈당으로 확인된 임상사건은 1.5% 미만).
활성대조 또는 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 1명에게서 주요한 저혈당 반응이 확인(연구자 판정)되었으나 별도의 조치를 필요로 하지 않았다.
엠파글리플로진 및 리나글립틴의 사용경험에 의거하여, 이 약과 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용은 저혈당의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다.
엠파글리플로진 투여와 관련한 저혈당
저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존± 메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당의 발생 빈도는 엠파글리플로진 군과 위약군이 유사하였다.
주요한 저혈당 (처치가 필요한 저혈당)
엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민±설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 높지 않았다.
표 2. 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도

투여군	위약	엠파글리플로진10 mg	엠파글리플로진25 mg
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/– 메트포르민 +/– 설포닐우레아) 병용 (1245.33) (18 주[1] / 78 주)			
N	170	169	155
저혈당(%)	20.6%/ 35.3%	19.5%/ 36.1%	28.4%/ 36.1%
주요한 저혈당(%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1.3%/ 1.3%
MDI 인슐린 +/– 메트포르민 병용 (1245.49) (18주[1] / 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2%/ 58.0%	39.8%/ 51.1%	41.3%/ 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 0.5%

확인된 저혈당 : 혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함
주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당
[1] 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.

리나글립틴 투여와 관련한 저혈당
리나글립틴의 임상시험에서 가장 자주 보고된 이상반응은 리나글립틴, 메트포르민 및 설포닐우레아 등을 병용투여하였을 때 발생한 저혈당 (22.9% 대 위약 14.8%)이었다.
위약 대조 임상시험에서의 저혈당(10.9%, N=471)은 중증도에 따라 경증 (80%; N=384), 중등증 (16.6%; N=78), 중증 (1.9%; N=9)으로 나타났다.
요로감염
이 약의 임상시험에서 요로감염의 발생빈도(25/5mg: 8.5%, 10/5mg: 7.5%)는 엠파글리플로진에서 보고된 빈도와 유사하였다.
엠파글리플로진 임상시험에서 요로감염의 발생빈도는 엠파글리플로진 25 mg 및 위약투여군 유사(7.0 및 7.2%) 하였고 엠파글리플로진 10 mg 투여군은 높았다(8.8%). 위약과 유사하게 이 약에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로감염의 정도는 경증, 중등증 및 중증 보고 모두 위약 투여군과 유사하였다. 여성 대상자의 경우 위약 대비 엠파글리플로진 투여군에서 요로감염증이 더 빈번하게 보고되었으나 남성 대상자는 유사하였다.
질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염
이 약의 임상시험에서 보고된 생식기 감염의 빈도(25/5mg: 3.0%, 10/5mg: 2.5%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진보다는 낮았다.
엠파글리플로진 임상에서 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약군(1.0%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(4.0%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.9%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증에서 중등증으로 중증 감염은 없었다.
배뇨 증가
이 약의 임상시험에서 보고된 배뇨 증가의 빈도(25/5mg: 2.6%, 10/5mg: 1.4%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진 임상시험에서 보고된 것과는 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상에서 배뇨증가(사전에 정의한 빈뇨, 다뇨, 야간뇨 포함)는 위약 군(1.4%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(3.5%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.3%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 대부분은 경증 내지 중등도였다. 야간뇨의 빈도는 엠파글리플로진과 위약군에서 유사하였다 (<1%).
체액량 손실
이 약의 임상시험에서 보고된 체액량 손실의 빈도(25/5mg: 0.4%, 10/5mg: 0.8%)는 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상시험에서 체액량 손실((활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성 저혈압, 또는 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.4%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 이 약군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).
혈중 크레아티닌 상승 및 사구체여과율 감소
이 약의 임상시험에서 혈중 크레아티닌이 상승한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0%) 및 사구체여과율이 감소한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0.6%)의 빈도는 엠파글리플로진의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상시험에서 혈중 크레아티닌 상승 환자 및 사구체여과율 감소 환자의 전체적인 빈도는 위약과 유사하였다(혈중 크레아티닌 상승: 엠파글리플로진 10mg 0.6%, 엠파글리플로진 25mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체여과율 감소: 엠파글리플로진10mg 0.1%, 엠파글리플로진 25mg 0%, 위약 0.3%).
고령자
이 약의 임상시험에서 75세 이상의 고령자 19명이 이 약을 투여 받았으며, 85세 고령자는 참여하지 않았다. 고령자에서 이 약의 안전성 양상은 다르지 않았다. 엠파글리플로진 임상시험에서 고령자에서 체액량 손실의 위험이 증가하였다.
4) 국내 시판 후 조사결과
(1) 국내에서 리나글립틴(단일제) 제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57% (49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10% (3/3,119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 침습	위장염, 대상포진, 방광염, 급성신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	신경계 장애	뇌경색, 말더듬증, 알츠하이머형 치매	
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열, 얼굴부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	당뇨병성족부병증, 피부병변	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술상 합병증	반월판손상, 진폐증	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	시각 장애	당뇨병성망막병증	
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	면역계 장애	신장이식실패	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	감염 및 침습	폐렴	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64% (207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19% (37/3,119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 침습	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	신경계 장애	뇌경색, 당뇨병성신경병증, 두통, 말더듬증, 감각이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머형 치매, 졸림	당뇨병성신경병증, 말더듬증, 졸림
	전신장애 및 투여부위 상태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격계 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	조사	혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌비율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아티닌인산활성효소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	간전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장신생물, 양성피부신생물, 위암, 직장암, 췌장암	
	정신 장애	불안, 정동장애	불면증, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술상합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	시각 장애	당뇨병성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 비뇨기 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨
	혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	내분비 장애	갑상선종	
	면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 침습	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격계 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	조사	ALT 증가, AST 증가	
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	정신 장애	불면증, 우울증	
	혈관장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방장애	양성전립선비대증	

(2) 국내에서 엠파글리플로진(단일제)제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,231명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.93%(450/3,231명, 총 606건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.70%(55/3,231명, 67건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.15%(5/3,231명, 5건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	설사, 오심, 위궤양, 결장염, 구토, 허혈성 결장염, 대장 출혈	
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막염, 만성 중이염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 급성 신우신염, 패혈증, 피하 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	급성 신우신염
	각종 신경계 장애	두통, 뇌경색, 두개 내 동맥류	
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노산 전이 효소 증가	
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상	요관 결석증
	생식계 및 유방 장애	자궁 경부 염증	자궁 경부 염증
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 당뇨병, 저나트륨 혈증	고혈당증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	당뇨성 발	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	녹내장, 병적 근시, 망막 박리, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리	
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	
	각종 심장 장애	협심증, 프린츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환	
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 위암, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성 간염, 담석증	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 심장 장애	불안정 협심증	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 11.54%(373/3,231명, 506건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.28%(106/3,231명, 126건)
드물게 (0.01~ 0.1% 미만)	각종 위장관 장애	상복부통증, 충치, 위 궤양, 미란성 위염, 복부 불편감, 결장염, 입 건조, 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 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	외음질 소양증, 생식기 소양증
	대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증, 고혈당증	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증, 눈 건조	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡 곤란	
	각종 심장 장애	불안정 협심증	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	각종 정신 장애	불면	

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

4. 일반적 주의
1) 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 이 약과 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, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 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.
2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
3) 저혈당
리나글립틴이나 엠파글리플로진의 임상시험에서 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있지 않은 약물(예: 메트포르민, 티아졸리딘디온)과의 병용투여시 리나글립틴 또는 엠파글리플로진에서의 저혈당 보고 빈도는 위약 투여군과 유사하였다 (3. 이상반응 참조). 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물(예: 설포닐우레아 및/또는 인슐린)과의 병용투여시 두 약물의 저혈당 보고 빈도는 증가하였다. 이 약과 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용 투여 시 저혈당 위험에 관하여 알려져 있지 않다.
4) 체액량 손실의 위험이 있는 환자
SGLT-2 저해제의 작용기전에 따라 치료적으로 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 따라서 알려진 심혈관계 질환자, 저혈압 기왕력이 있는 항고혈압 치료 중인 환자 또는 75세 이상 환자와 같은 엠파글리플로진-유도 혈압강하의 위험이 있는 환자에게는 신중히 투여하여야 한다.
체액량 손실을 유발할 수 있는 상황(예를 들어, 위장관계 질병)에서 엠파글리플로진을 투여할 때에는 신체검사, 혈압측정, 헤마토크리트를 포함한 실험실적 검사 등을 통해 체액 상태 및 전해질을 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다. 체액량 손실이 교정될 때까지 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.
5) 요로성패혈증과 신우신염
엠파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.
6) 생식기 진균감염
엠파글리프로진은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균 감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.
7) 고령 환자
75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다(3. 이상반응 참조).
8) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.
9) 하지 절단
다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.
10) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)
SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.
이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.
11) 수포성 유사천포창
DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5. 상호작용
임상시험에서 이 약의 주성분간의 상호작용은 관찰되지 않았다.
이 약과 다른 약과의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나 각 개별성분에 대한 연구는 수행되었다. 다음에 기술된 약물 이외에 이 약을 일반적으로 함께 처방되는 약물과 함께 투여 시 이 약의 용량을 조절하지 않는 것이 권장된다.
1) 인슐린 및 설포닐우레아
인슐린 및 설포닐우레아는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 함께 투여 시 저혈당의 위험을 감소시키기 위하여 인슐린 또는 설포닐우레아의 용량 감소가 필요할 수 있다.
2) 이뇨제
엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
3) 1,5-AG (anhydroglucitol) 시험
SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할 만하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 혈당 조절을 모니터링 시 다른 방법을 사용한다.
4) UGT 저해제 및 유도제
엠파글리플로진은 주로 대사되지 않은 모약물 형태로 배설되며, 일부 소량이 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제(UGT)를 통하여 대사된다. UGT 저해제가 엠파글리플로진에 임상적으로 영향이 있을 것으로 기대되지 않는다.
UGT의 유도가 엠파글리플로진에 미치는 영향은 연구되지 않았다. UGT효소를 유도하는 것으로 알려진 약물과 병용 투여하는 것은 엠파글리플로진의 유효성을 감소시킬 위험이 있으므로 피해야 한다.
5) P-gp 또는 CYP3A4 isozyme
리팜피신을 리나글립틴과 병용 투여시 리나글립틴의 노출이 40% 감소하는 것으로 나타남으로써 강력한 P-gp 또는 시토크롬 P450 (CYP) isozyme CYP3A4 유도제와 병용투여 시, 특히 장기간 투여 시 리나글립틴의 유효성이 감소될 수 있다.
6) 리튬
엠파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진의 투여 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 한다. 혈청 리튬 농도의 관찰을 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자 진료를 의뢰한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에서의 이 약의 개별 주성분의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험들에서 초기배발생과 관련하여 직간적접으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 엠파글리플로진의 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 예방적 조치로, 명백하게 필요한 경우를 제외하고 임신 기간 동안 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다.
수태한 랫드와 토끼에게 경구 투여했을 때 리나글립틴은 태반을 거쳐 태자로 전달되었다.
2) 수유부
이 약의 개별 주성분이 사람 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다.
동물시험에서 엠파글리플로진 및 리나글립틴은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단하는 것을 권장한다.
3) 생식능
이 약 및 이 약의 개별 주성분의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 개별 주성분의 동물시험에서 수태능과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 어린이에게서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치
1) 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 엠파글리플로진 최대 800 mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여 및 제2형 당뇨 환자에게 최대 100mg(1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
건강한 대상자를 대상으로 실시한 대조임상시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg (1일 권장용량의 120배에 해당)까지 단회투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 600 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 위장관에서 흡수되지 않은 약물을 제거하는 등 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다. 혈액투석 또는 복막투석에 의해 리나글립틴이 임상적으로 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 보관한다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
① 엠파글리플로진/리나글립틴 병용
인슐린 경로 및 β-세포 기능에 독립적인 엠파글리플로진의 작용기전은 현재 제2형 당뇨병 치료에 사용되는 의약품들과 작용기전이 다르며 보완적인 작용을 한다. 그러므로 엠파글리플로진의 유효성은 DPP-4 저해제와 같은 다른 작용기전을 가지고 있는 다른 약물들에 추가적인 것으로 발견되었다.
당뇨성ZDF랫트에 엠파글리플로진과 리나글립틴을 개개의 단일제로 투여하였을 때, 따로 개별적으로 단일요법으로 투여한 경우에 비해 우수한 혈당조절 효과를 나타내었다. 엠파글리플로진과 리나글립틴을 당뇨성 db/db 마우스에 장기간 병용투여시 인슐린 민감도를 유의하게 개선하였다(euglycemic-hyperinsulinemic clamp studies로 평가). 개선된 인슐린 민감도는 각각의 단일요법보다 유의하게 우수하였다.
② 엠파글리플로진
엠파글리플로진은 가역적이고 강하고 선택적인 SGLT-2 경쟁적 저해제로서 IC50는 1.3nM이다. 위장에서 글루코스 흡수에 관여하는 인체 SGLT1보다 SGLT2에 대해서 5000배의 선택성(IC50=6278nM)을 가지고 있다. 신장에서 여과된 글루코스는 SGLT-2에 의해 거의 완전히 재흡수(최대 90%)되며 네프론의 근위세뇨관의 S1과 S3 분절의 SGLT-1에 의해서는 보다 적은 양이 재흡수된다. 신장에서 글루코스의 재흡수를 억제하는 엠파글리플로진은 단회 경구 투여 및 장기 투여 시 글루코스의 뇨배설을 증가시킴으로써 혈당 저하를 유도한다. 엠파글리플로진은 당의 뇨배설 효과에 더불어 열량 감소를 통해 체중 감소도 유도한다.
엠파글리플로진은 글루코스의 신장 재흡수를 감소시킴으로써 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 개선한다. 이러한 당의 뇨배설을 통하여 제거되는 글루코스의 양은 혈중 글루코스의 농도 및 GFR에 의존한다. 제2형 당뇨병 환자의 SGLT-2저해를 통해 과량의 글루코스가 뇨를 통해 배설된다.
인슐린에 대해 독립적으로 작용하는 엠파글리플로진은 저혈당의 위험성이 낮다.
엠파글리플로진과 함께 관찰된 당의 뇨배설은 경등도의 이뇨효과를 통해 중등도의 혈압 감소 효과에 기여할 수 있다.
③ 리나글립틴
리나글립틴은 인크레틴 호르몬인 GLP-1 및 GIP (글루카곤양 펩티드 1, 글루코스 의존 인슐린 친화성 폴리펩티드)의 비활성화에 관여하는 효소인 DPP-4효소를 억제한다. 리나글립틴은 매우 효율적으로 DPP-4에 가역적으로 결합하여 활성 인크레틴의 양을 증가시키고 활성을 연장시킨다. 리나글립틴은 시험관내에서 선택적으로 DPP-4에 결합하고 DPP-8 또는 DPP-9 활성 대비 약 10000배 이상의 선택성을 나타낸다. GLP-1과 GIP는 정상적으로 혈당이 증가되었을 경우 인슐린의 생합성을 증가시키고 췌장 베타 세포에서의 분비를 촉진시킨다. 또한 GLP-1은 췌장 알파세포에서 글루카곤 분비를 감소시킴으로써 간의 글루코스 생산을 감소시킨다. 리나글립틴은 글루코스 의존적으로 인슐린의 분비를 증가시키고 글루카곤 분비를 감소시킴으로서 전체적으로 글루코스 항상성을 개선시킨다.
2) 약동학적 정보
고정용량복합제의 약동학
이 약의 개별 주성분에 대한 흡수와 흡수율은 엠파글리플로진과 리나글립틴 각각의 단일 정제를 투여했을 때의 생체이용률과 동등하였다.
엠파글리플로진과 리나글립틴의 약동학적 특성은 건강한 자원자 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 광범위하게 평가되었다. 건강한 자원자와 제2형 당뇨병 환자 간에 임상적으로 유의한 약동학적 차이가 관찰되지 않았다.
개별 주성분의 약동학
① 엠파글리플로진
흡수
엠파글리플로진을 경구투여 시 투여 후 최대 혈중농도 tmax중앙값이 1.5시간으로 빠르게 흡수되었다. 혈중 농도는 빠른 분포 단계를 거쳐 상대적으로 느린 종말 단계 등의 2단계로 감소되었다. 전신 노출은 단일 용량 투여에서 용량 비례적으로 증가 및 정상상태를 나타냄으로써 시간 대비 직선성 약동학을 나타내었다.
엠파글리플로진 25 mg을 투여하기 전에 고지방, 고열량식을 섭취하였을 경우 공복시 보다 다소 낮은 노출을 나타내었다. 그 영향은 임상적으로 관련이 있다고 판단되지 않아 엠파글리플로진은 식사여부와 관계없이 투여가 가능하다.
분포
집단약동학 분석을 통해 정상상태 분포용적(apparent Vd)은 73.8 L로 측정되었다. 건강한 대상자에게 [14C]-엠파글리플로진 용액을 투여 한 결과 적혈구세포 분배는 약 36.8%이었고 혈장 단백 결합률은 86.2%이었다.
대사
인체 혈장에 중요한 대사체는 발견되지 않았고 가장 흔한 대사체는 3가지 형태의 글루쿠로니드 결합체(2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide)이었다. 각 대사체의 전신 노출도는 전체 약물 대비 10% 이하이었다. 실험관내시험에서 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로는 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9에 의한 글루쿠론산화 경로이었다.
소실
집단약동학분석에서 엠파글리플로진의 말단 소실 반감기는 12.4시간이었고 경구 청소율(apparent oral clearance)은 10.6 L/h이었다. 엠파글리플로진 경구 청소율에 대한 대상자간 및 잔류 변동성은 각각 39.1% 및 35.8%이었다. 반감기와 마찬가지로 정류상태에서 혈장 AUC에 대해 최대 22%의 축적이 관찰되었다. 건강한 대상자에게 [14C]-엠파글리플로진 용액을 투여 한 결과 약물 관련 방사활성의 약 95.6%가 분변(41.2%) 및 뇨(54.4%)를 통하여 소실되었다. 분변에서 회수된 약물 관련 방사성의 대부분은 모약물의 미변화체이었고 뇨를 통하여 배출된 약물 관련 방사성의 약 절반이 모약물의 미변화체이었다.
② 리나글립틴
흡수
리나글립틴을 경구투여 시 투여 후 최대 혈중농도 tmax중앙값이 1.5시간으로 빠르게 흡수되었다.
1일 1회 투여 후 정상상태 혈중 농도는 3회 투여 후 도달하였다. 5mg 용량의 정상상태에서의 혈장 AUC는 최초 투여 대비 약 33%가 증가하였다. AUC에 대한 대상자간 및 대상자내 변동 계수는 작았다(각각 12.6% 및 28.5%). 혈장 AUC는 용량 비례 양상보다 작게 증가하였다.
리나글립틴의 절대 생체이용률은 약 30%이다. 고지방식과 함께 리나글립틴을 투여 시 최고 혈중 농도 도달 시간이 2시간 느려지고 최고 혈중 농도가 15% 낮아졌으나, 임상적으로 관련있는 약동학적 영향은 없을 것으로 예상되어 리나글립틴은 식사여부와 관계없이 투여가 가능하다.
분포
조직 결합의 결과로서 건강한 대상자에게 리나글립틴 5mg을 정맥 투여시의 항정상태 분포 용적(apparent volume of distribution)은 약 1110리터이었고 이는 리나글립틴이 광범위하게 조직에 분포됨을 나타낸다. 리나글립틴의 혈장 단백 결합률은 농도-의존적이었고 1nmol/L에서 99%이었고 30nmol/l 이상에서는 75-89%로 감소하였다. DPP-4가 완전히 포화된 고농도에서 리나글립틴의 70-80%는 DPP-4가 아닌 다른 혈장 단백에 결합하였고 따라서 20-30%는 혈장 중 미결합상태이었다.
대사
리나글립틴의 소실에서 대사는 부수적인 역할을 한다. [14C]리나글립틴 10mg을 경구투여시 투여량 대비 약 5%가 뇨에서 방사성이 검출되었다. 정상상태에서 상대적으로 리나글립틴 노출의 13.3%를 나타낸 주대사체는 약물학적으로 비활성이었고 따라서 리나글립틴의 혈장 DPP-4 억제에 기여하지 않는다.
소실
혈장 농도는 긴 종말반감기(100시간 이상)을 포함하여 3단계를 통해 감소되었다. 이는 리나글립틴이 DPP-4에 강하게 결합되어 포화되는 것과 관련이 있으나 약물이 축적에 기여하지는 않는다. 리나글립틴 5 mg을 반복 투여함으로써 측정된 축적에 대한 유효 반감기는 약 12시간이었다.
건강한 대상자에게 [14C]리나글립틴을 경구 투여 후 4일 이내에 약 85%의 방사성이 분변(80%) 또는 뇨(5%)를 통하여 소실되었다. 정상상태에서 신청소율은 약 70 mL/분이었다.
특정 인구 집단
① 신장애
엠파글리플로진: 경증(eGFR: 60 ~ <90 mL/분/1.73 m^2),중등증(eGFR: 30 ~ <60 mL/분/1.73 m^2),중증(eGFR: <30 mL/분/1.73 m^2)의 신장애 환자 및 ESRD환자에서 엠파글리플로진의 AUC는 건강한 대상자와 비교하여 각각 약 18%, 20%, 66% 및 48% 증가하였다. 중등도의 신장애 및 ESRD환자의 최고 혈중 농도는 건강한 대상자와 유사하였다. 경증 및 중증의 신장애 환자의 경우 최고 혈중 농도가 건강한 대상자에 비해 약 20%가 높았다.
집단 약동학 분석에서 엠파글리플로진의 경구 청소율(apparent oral clearence)은 eGFR이 감소함에 따라 감소되는 경향을 나타내었고 따라서 약물의 노출을 증가시켰다.
리나글립틴: 경증(50~<80ml/분 미만), 중등증(30~<50ml/분), 중증(<30ml/분)의 신장애 환자 및 혈액투석 중인 ESRD환자의 약동학을 비교하는 임상이 진행되었다. 추가로 중증 신장애(<30ml/분)가 있는 제2형 당뇨환자와 정상 신기능의 당뇨환자를 비교하였다.
정상상태에서 경증의 신장애 환자에서의 리나글립틴 노출은 건강한 대상자와 유사하였다. 중등증의 신장애 환자의 경우 대조군에 비해 약 1.7배의 노출 증가가 관찰되었다. 중증 신장애를 가진 제2형 당뇨병환자의 경우 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨병 환자에 비해 약 1.4배 증가하였다. ESRD환자에서 리나글립틴의 정상상태 예측 AUC는 중등 또는 중증의 신장애 환자의 노출도와 유사하였다. 또한, 리나글립틴은 혈액 투석이나 복막 투석에 의해 치료적으로 유의한 정도로 소실되지 않을 것으로 기대된다. 집단약동학분석에서 경증의 신기능 부전은 제2형 당뇨병환자에서 리나글립틴의 약동학에 영향이 없었다.
② 간장애
간장애 환자에서 이 약에 대한 약동학적 특성을 관찰한 자료는 없다.
③ 신체질량지수
이 약 투여시 신체질량지수(BMI)에 따라 용량조절할 필요가 없다. 집단약동학 분석에 따라 신체질량지수(BMI)는 엠파글리플로진이나 리나글립틴의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.
④ 성별
이 약의 용량 조절이 필요 없다. 집단약동학 분석에 따라 성별은 엠파글리플로진이나 리나글립틴의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.
⑤ 인종
집단약동학분석 및 별도의 1상 임상시험에 따라 이 약의 용량 조절은 필요 없다.
⑥ 고령자
집단약동학 분석에 의하면 연령은 엠파글리플로진이나 리나글립틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 고령의 대상자(65-80세)는 더 젊은 대상자와 유사한 리나글립틴 혈장 농도를 나타내었다.
⑦ 소아
엠파글리플로진이나 리나글립틴의 소아 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 수행되지 않았다.
약물 상호작용
① 시험관내 약물상호작용의 평가:
엠파글리플로진
엠파글리플로진은 CYP450 아형을 억제, 비활성화하거나 유도하지 않는다. 시험관내 시험에서 엠파글리플로진의 인체내 주요 대사경로는 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9에 의한 글루쿠론산화이다. 엠파글리플로진은 UGT1A1을 억제하지 않는다. 치료용량에서 엠파글리플로진이 주요 CYP450 아형이나 UGT1A1을 가역적으로 억제하거나 비활성화하는 잠재력은 요원하다. 주요 CYP450 아형이나 UGT1A1이 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질이 동시에 투여되었을 때 약물간 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다.
엠파글리플로진은 P-당단백(P-gp) 및 유방암저항단백(BCRP)의 기질이나 치료용량에서 이들 유출 수송체들을 억제하지 않는다. 시험관내 시험들에서 엠파글리플로진은 P-gp기질 약물들과 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다. 엠파글리플로진은 인체내 흡수 수송체인 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이나 OAT1 및 OCT2의 기질은 아니다. 엠파글리플로진은 임상적 혈장 농도에서 이들 인체 흡수 수송체들 억제하지 않으므로 이들 흡수 수송체의 기질들과 약물 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다.
리나글립틴
리나글립틴은 CYP3A4에 대한 경등도의 경쟁적이며 경등도에서 중등도의 작용기전에 의한 억제제이지만 다른 CYP 동질효소를 억제하지 않는다. CYP 동질효소의 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-당단백의 기질이고 디곡신의 P-당단백 매개 수송을 약한 정도로 억제한다. 이러한 결과 및 생체내 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-gp 기질들과 상호작용을 나타낼 것으로 고려되지 않는다.
리나글립틴은 생체내 시험에서 OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- 및 OCTN2의 기질이었으며 따라서 OATP8- 매개 간 흡수, OCT2- 매개 신장흡수 및 OAT4-, OCTN1- 및 OCTN2- 매개 신장 분비 및 재흡수가 될 가능성이 있음을 나타낸다. OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 및 OATP2의 활성은 다소 약하게 리나글립틴에 의해 억제되었다.
② 생체내 약물상호작용의 평가
엠파글리플로진: 엠파글리플로진은 건강한 대상자에게 리나글립틴, 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 와파린, 디곡신, 라미프릴, 이뇨제 및 경구용 피임제와 병용투여되었을 때 이들 약물의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향을 나타내지 않았다. 엠파글리플로진이 다음 약물과 병용투여시 엠파글리플로진의 AUC가 상승하였다: 겜피브로질(59%), 리팜피신(35%), 프로베네시드(53%). 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.
엠파글리플로진은 치아짓 및 루프성 이뇨제의 이뇨효과를 상승시킴으로써 탈수증 및 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있다.
리나글립틴: 리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 엠파글리플로진 또는 경구 피임제의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않아 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양이온수송체(OCT)의 기질과 약물상호작용을 일으킬 경향이 낮을 것으로 고려된다.
리나글립틴의 노출변화(AUC)는 리토나비르(약 2배 상승) 및 리팜피신(40% 감소)와 병용투여되었을 때 나타났다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.
3) 임상시험 정보
① 총 2,173명의 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자가 이 약의 안전성과 유효성을 평가하는 임상시험에 참여하였다. 이 중 1,005명에게 이 약 10/5mg 또는 25/5mg제제가 투여되었다. 임상시험에서 대상자들에게 최대 24주 또는 52주간 투여되었다.
가. 메트포르민과 이 약의 병용투여
메트포르민 투여시 적절히 조절되지 않은 환자를 대상으로 실시한 요인 설계 임상시험에서 이 약 10/5 mg 및 25/5 mg용량으로 24주간 투여 시 리나글립틴 5 mg, 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 을 단일제로 투여한 것보다 통계적으로 현저히 HbA$_{1c}$및 금식혈당(FPG)를 개선하였다. 리나글립틴 5mg과 비교 시 이 약은 체중에 대해서도 통계적으로 현저히 개선하였다.
표 3. 메트포르민 단독요법으로 적절히 혈당조절이 되지 않은 환자에게 병용 요법으로 이 약 및 이 약의 개개 주성분을 병용 투여하여 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	이 약 10/5mg	이 약 25/5mg	엠파글리플로 25mg	엠파글리플로진 10mg	리나글립틴 5mg
주평가 변수: HbA$_{1c}$(%)–24주					
분석대상자 수	134	135	140	137	128
베이스라인 평균(SE)	7.90 (0.07)	7.95 (0.07)	8.02 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
24주 후 베이스라인에서의 변화[1]: – 조정된 평균[2](SE)	−1.19 (0.06)	−1.08 (0.06)	−0.62 (0.06)	−0.66 (0.06)	−0.70 (0.06)
엠파글리플로진 대비[1] – 조정된 평균[2](SE) – 95.0% CI – p-값	vs. 25 mg −0.58 (0.09) −0.75, −0.41 <0.0001	vs. 10 mg −0.42 (0.09) −0.59, −0.25 <0.0001	--	--	--
리나글립틴 5mg 대비[1] – 조정된 평균[2](SE) – 95.0% CI – p-값	−0.50 (0.09) −0.67, −0.32 <0.0001	−0.39 (0.09) −0.56, −0.21 <0.0001	--	--	--

[1] 최종 관찰(혈당 구제약 투여 전) 값 준용(LCOF)
[2] 베이스라인 값 및 층화 대비 조정된 평균

베이스라인 HbA$_{1c}$가 8.5%이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 이 약 25/5mg 투여 시 24주 후 베이스라인으로부터 HbA$_{1c}$감소는 −1.8%(리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001, 엠파글리플로진 25 mg 대비 p<0.001)이었고, 10/5 mg 투여 시에는 24주에 −1.6%(리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001, 엠파글리플로진 10 mg 대비는 유의하지 않았음)감소 하였음. 전반적인 24주에 관찰된 HbA$_{1c}$감소는 52주까지 유지되었다.
나. 메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 투여
메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴5 mg 투여군 및 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴5 mg 투여군 모두 24주간 투여하였을 때 위약/리나글립틴 5 mg 투여군 대비 통계적으로 현저하게 HbA$_{1c}$, FPG및 체중 측면에서 개선을 나타내었다. 임상시험 수행 중 모든 환자군은 메트포르민 및 리나글립틴5mg 투여를 유지하였다. 베이스라인 HbA$_{1c}$가 7%이상인 환자에서 엠파글리플로진/리나글립틴 두 용량군 모두 위약/리나글립틴 5mg 투여 군 보다 목표 HbA$_{1c}$인 7%미만을 달성한 환자수가 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다(표 4). 이 약 치료 24주 후 수축기 및 이완기 혈압 모두 감소되었는데 25/5mg 투여군의 경우 −2.6/−1.1mmHg (위약 투여군 대비SBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음) 감소시켰고 10/5mg 투여군의 경우 −1.3/−0.1mmHg(위약 투여군 대비SBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음)의 차이가 관찰되었다.
엠파글리플로진 25mg/리나글립틴5mg을 투여 받은 환자 4명 (3.6%), 엠파글리플로진 10mg/리나글립틴5mg 투여 환자 2명 (1.8%)에게 구제약물이 투여된 반면 위약/리나글립틴 5mg 투여 환자는 13명(12.0%)에게 구제약물이 투여되었다.
표 4. 메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 병용 요법으로 이 약을 병용 투여하여 엠파글리플로진과 위약을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+리나글립틴 5mg		
	엠파글리플로진 10mg[1]	엠파글리플로진 25mg[1]	위약[2]
HbA$_{1c}$ (%) – 24 주[3]			
대상자수	109	110	106
베이스라인(평균)	7.97	7.97	7.96
베이스라인으로부터의 변화 (조정된평균)	−0.65	−0.56	0.14
위약대비	−0.79	−0.7	
(조정된평균)	(−1.02, −0.55)	(−0.93, −0.46)	
(95% CI)[2]	p<0.0001	p<0.0001	
체중–24주[3]			
대상자수	109	110	106
베이스라인(평균)	88.4	84.4	82.3
베이스라인으로부터의 변화 (조정된평균)	−3.1	−2.5	−0.3
위약대비	−2.8	−2.2	
(조정된평균)	(−3.5, −2.1)	(−2.9, −1.5)	
(95% CI)[1]	p<0.0001	p<0.0001	
베이스라인 HbA$_{1c}$ ≥7% 환자가 HbA$_{1c}$<7%에 도달하는 환자수(%)–24주[4]			
대상자수	100	107	100
HbA$_{1c}$ <7% 에 도달하는 환자수(%)	37	32.7	17
위약대비	4.0	2.9	
(확률비,95%CI)[5]	(1.9, 8.7)	(1.4, 6.1)	

[1] 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 이 약 10/5mg 또는 25/5mg을 병용 투여함.
[2] 위약 투여군으로 무작위 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 위약/리나글립틴 5mg을 병용 투여함.
[3] FAS(OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA$_{1c}$,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG에는 베이스라인 FPG도 포함되었다. 체중에 대해서는 베이스라인 체중도 포함되었다.
[4] 2차 평가 변수에 대해 순차적 평가 절차에 포함되지 않아 통계적 중요성 평가되지 않음.
[5] FAS (NCF)에 대한 로지스틱 회귀에는 베이스라인에서 HbA$_{1c}$가 7% 이상인 환자를 바탕으로 베이스라인 HbA$_{1c}$, 베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치 및 치료제가 포함되었다.

베이스라인 HbA$_{1c}$가 8.5%이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴5mg 투여 군은 24주 후 베이스라인으로부터 HbA$_{1c}$감소는 −1.3%(위약/리나글립틴 5mg 대비 p<0.0001)이었고 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴5 mg 투여 군은 −1.3%(위약+리나글립틴 5mg 대비 p<0.0001)이었다.
다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 메트포르민의 병용요법에도 적절히 조절되지 않은 환자에게 리나글립틴 5mg 투여
엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 메트포르민의 병용요법에도 적절히 조절되지 않은 환자에게 리나글립틴 5mg 또는 위약을 24주간 투여한 임상시험에서 두 군(메트포르민+엠파글리플로진 10mg 및 메트포르민+엠파글리플로진 25mg) 모두 리나글리틴 5mg 병용이 위약 대비 HbA$_{1c}$에 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.
표 5. 엠파글리플로진 25 mg또는 10 mg과 메트포르민 병용요법에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 이 약 10/5 mg과 엠파글리플로진 10 mg 투여군을 비교 또는 이 약 25/5 mg 과 엠파글리플로진25mg 투여군을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+ 엠파글리플로진 10mg		메트포르민+ 엠파글리플로진 25mg	
	리나글립틴 5mg	위약	리나글립틴 5mg	위약
HbA$_{1c}$ (%) – 24 주[1]				
대상자수	122	125	109	108
베이스라인(평균)	8.04	8.03	7.82	7.88
베이스라인으로부터의변화 (조정된평균)	−0.53	−0.21	−0.58	−0.10
위약대비(조정된평균)	−0.32 (−0.52, −0.13)		−0.47 (−0.66, −0.28)	
(95% CI)	p=0.0013		p<0.0001	
베이스라인 HbA$_{1c}$ ≥7% 환자가 HbA$_{1c}$<7%에 도달하는 환자수(%)–24주[2]				
대상자수	116	119	100	107
HbA$_{1c}$ <7% 에 도달하는 환자수(%)	25.9	10.9	36.0	15.0
위약대비	3.965 (1.771, 8.876)		4.429 (2.097, 9.353)	
(확률비,95%CI)[3]	p=0.0008		p<0.0001	

[1] FAS (OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA$_{1c}$,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG에는 베이스라인 FPG도 포함되었다.
[2] 2차 평가 변수에 대해 순차적 평가 절차에 포함되지 않아 통계적 중요성 평가되지 않음.
[3] FAS (NCF)에 대한 로지스틱 회귀에는 베이스라인에서 HbA$_{1c}$가 7% 이상인 환자를 바탕으로 베이스라인 HbA$_{1c}$, 베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치 및 치료제가 포함되었다.

② 심혈관계 안전성
엠파글리플로진 심혈관계 영향 연구 (EMPA-REG OUTCOME)
EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서, 확인된 죽상동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제2형 당뇨 성인 환자의 표준치료에 엠파글리플로진을 추가하였을 때 위약 대비 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)를 감소시키는 데에 우월하였다. 치료 효과는 심혈관계 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.
표 6. 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)	172 (3.7)	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 10 mg과 25 mg 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.

리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)
CARMELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨환자 6979명을 대상으로 HbA$_{1c}$와 심혈관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5mg(3494명) 또는 위약(3485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명(17.4%)과 신장질환 환자 4,348명(62.3%)을 포함하고 있다. 사구체 여과율(eGFR)이 45이상 60ml/min/1.73m^{2}미만인 환자는 약 19%, 30이상 45ml/min/1.73m^2 미만인 환자는 약 28%, 그리고 30ml/min/1.73m^{2}미만인 환자는 약 15%였다.
기저 상태에서의 평균 HbA$_{1c}$은 8.0%이었다.
이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다. 신장 복합 평가 변수는 신장질환 사망 또는 지속성 말기신장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의된다.
중앙값으로써 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응 또는 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제2형 당뇨 환자군과 비교하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.
CARMELINA 연구에서의 심혈관계 및 신장 평가변수 결과

	리나글립틴 5mg		위약		위험비 (Hazard Ratio)
	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY*	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY*	(95% CI)
환자 수	3494		3485		
일차 심혈관계 복합 평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02(0.89,1.17)**
심혈관계 질환 사망***	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96(0.81, 1.14)
비치명적 심근경색***	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15(0.91, 1.45)
비치명적 뇌졸중***	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88(0.63, 1.23)
이차 신장 복합 평가변수 (신장 사망, ESRD, eGFR의 40%지속 감소	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04(0.89, 1.22)
모든 원인 사망	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98(0.84, 1.13)
심부전으로 인한 입원	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90(0.74, 1.08)

* PY= 환자년수(patient years)
**비열등성 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험.
*** 대상자 한 명에서 한가지 이상의 사례가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 심혈관계 안전성 연구(CAROLINA)
CAROLINA 연구에서 심혈관계 위험이 높은 제2형 당뇨 성인환자의 표준치료에 추가된 리나글립틴은 글리메피리드 대비 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE) 복합 평가변수의 위험을 증가시키지 않았다 [위험비 (HR)= 0.98; (95% CI 0.84, 1.14); p<0.0001 비열등성]. 전체 연구 기간 동안 중등도, 중증 저혈당증의 발생율은 리나글립틴 투여군에서 6.5%, 글리메피리드 투여군에서 30.9% 였고, (처치가 필요한) 중증 저혈당증 발생율은 리나글립틴 투여군에서 0.3%, 글리메피리드 군에서 2.2% 였다.
4) 독성 정보
엠파글리플로진과 리나글립틴을 함께 랫트에 투여한 최대 13주간의 일반 독성 시험이 수행되었다. 임상적인 AUC 노출의 리나글립틴 3.8배 및 엠파글리플로진 7.8배 높은 노출도에서 독성 징후가 관찰되었다. 이러한 연구들은 엠파글리플로진과 리나글립틴을 함께 복용하였을 때 추가적인 독성이 관찰되지 않음을 나타내었다.
① 발암성
엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 발암성을 평가한 연구는 수행되지 않았다.
엠파글리플로진은 암컷 랫트에 대해 25mg제형의 임상 AUC노출도의 약 72배인 최대 700mg/kg/일의 용량으로 투여하였을 때까지 종양의 발생정도를 증가시키지 않았다. 수컷 랫트의 경우 700mg/kg/일의 용량을 투여하였을 때 장간막 림프절에 치료제 관련성 양성 정맥 증식 병변(혈관종)이 관찰되었으나 300mg/kg/일에서는 관찰되지 않았다. 이는 25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 26배이다. 엠파글리플로진은 암컷 마우스에서 최대 1000mg/kg/일 (25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 62배)까지 종양의 발생정도를 증가시키지 않았다. 수컷 마우스의 1000mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300mg/kg/일(25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 11배)의 용량을 투여하였을 때 신장 종양이 관찰되지 않았다. 수컷 마우스에 엠파글리플로진을 700mg/kg/일(25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 45배) 투여하였을 때 신장 선종 및 암종이 증가되었다. 이러한 종양의 작용기전은 수컷 마우스의 신장 병리 및 대사 경로의 자연적인 성향에 따른 것이며 인체에 적용되지는 않는다. 수컷 마우스 신장 종양은 인체와 무관한 것으로 고려된다.
리나글립틴을 6, 18 및 60mg/kg/일을 수컷과 암컷에게 경구 투여한 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 최대 60mg/kg/일의 용량까지 어떠한 기관에도 종양 발생 정도를 증가시키지 않았다. 이 용량은 AUC를 비교하였을 때 5mg제형의 성인 최대 권장 용량(MRHD)에서의 노출도 보다 약 418배에 해당된다. 수컷 및 암컷 마우스를 대상으로 8, 25 및 80mg/kg/일까지 투여한 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 최대 80mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출도의 약 242배)까지 발암성 위험을 나타낸 증거는 없었다.
② 유전독성
엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제에 대한 유전독성 연구는 수행되지 않았다.
엠파글리플로진과 리나글립틴은 유전독성을 나타내지 않는다.
③ 생식독성
랫트에서의 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.
엠파글리플로진을 출생 후 21일에서 90일까지 투여한 랫트의 발육기 독성연구에서 100 mg/kg/일의 용량(25 mg 제제의 최대 임상용량의 약 11배)에서 유해하지 않으나 극소에서 경등도의 신세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 관찰은 휴약 회복기인 13주차에 소실되었다.
리나글립틴을 임상용량의 900배에 해당하는 양을 노출 시 수태능 또는 초기 배발생에 유해한 반응은 관찰되지 않았다. 기관 형성기에 리나글립틴을 투여 시 최기형성은 관찰되지 않았다. 랫트에서 모체 독성이 나타난 용량에서만 약간의 골화 지연 및 토끼에서 배태자 소실의 증가가 관찰되었다.
리나글립틴의 랫트 출생 전 · 후 독성 시험에서 최대 임상 노출양의 1,500배에 해당하는 모체용량에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 최대 임상 노출양의 49배에 해당하는 용량에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다.
5) 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 알리엠정25/5밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴)[알리코제약(주)]과 대조약 에스글리토정25/5밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 50명의 혈중 엠파글리플로진 및 리나글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
[엠파글리플로진]

구분		비교 평가항목		참고 평가항목	
		AUC$_t$ (ng · h/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	에스글리토정25/5밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)]	2866±599	409.2±87.6	2.50 (1.00~5.00)	7.40±1.59
시험약	알리엠정25/5밀리그램 (엠파글리플로진, 리나글립틴) [알리코제약(주)]	2952±598	414.3±79.9	2.50 (1.00~3.50)	7.59±1.76
90% 신뢰구간* (기준: 80.00% ~ 125.00%)		100.25 ~ 105.83	96.28 ~ 106.89	–	–

(AUC$_t$, C$_{max}$, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n=50)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 소실반감기 (데이터가 허용되는 경우)
* 대조약과 시험약의 기하평균비율의 90%신뢰구간

[리나글립틴]

구분		비교 평가항목		참고 평가항목	
		AUC$_t$ (ng · h/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	에스글리토정 25/5밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)]	138.6±25.8	3.710±0.970	2.50 (1.00~8.00)	57.12±16.08
시험약	알리엠정25/5밀리그램 (엠파글리플로진, 리나글립틴) [알리코제약(주)]	140.0±26.5	3.924±1.527	2.50 (1.00~8.00)	59.96±18.51
90% 신뢰구간* (기준: 80.00% ~ 125.00%)		98.37 ~ 104.75	95.37 ~ 113.17	–	–

(AUC$_t$, C$_{max}$, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n=50)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 소실반감기 (데이터가 허용되는 경우)
* 대조약과 시험약의 기하평균비율의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 알리엠정10/5밀리그램(엠파글리플로진,리나글립틴)(알리코제약(주))은 대조약 알리엠정25/5밀리그램(엠파글리플로진,리나글립틴)(알리코제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

【저장방법 및 사용기간】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

【학술정보문의】 080-585-0004

【포장단위】 30정

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
※ 본 제품은 우수 의약품제조 및 품질관리기준(KGMP)를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 지났거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입하신 약국을 통하여 교환 가능합니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.
※ 의약품 용어설명, 의약품 정보, 첨부문서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

작성(개정)연월일: 2025. 08. 25
01/202508

【제조자】
Arlico
알리코제약|주|
충북 진천군 광혜원면 용소2길 21
www.arlico.co.kr