

- 6) 생식기 진균감염 : 엠파글리프rozoin은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다. 적절한 관리하고 치료한다.
- 7) 고령 환자 : 75세 이상 환자는 재역량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약물 처방 시 주의하여야 한다(3. 이상반응 참조).
- 8) 온전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향 : 이 약은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 이 약물 설파닐유레아 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 개별 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 임상적인 예방적 관리에 대해 환자와 상담하는 것이 중요하다.
- 10) 회복 후 고체투여에 고자 : SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 사별 후 조사에서 드물기는 하나 신축성 수축적 충체를 필요로 하고 생명을 위협하는 심각한 회복부 고자가 보고되었다. 회복부 고자는 남성고 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 인위 여러 체제의 수술 및 사망이 보고되었다. 이 약물 투여 받는 환자에서 발열 및 불면증과 함께 생식기 또는 회복부 조건의 병적 징후를 동반 또는 부응이 나타나는 경우 회복부 고자 여부를 확인해야 한다. 회복부 고자의 의심되는 경우 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 인공적 질내삽을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.
- 11) 소변의 이상 : 치료상 DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 인슐린 필요도는 감소할 수 있다. 전초검사가 필요되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 또는 일시 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들은 이 약물 복용하는 동안 소변 또는 정유에 이상반응 즉시 의사에게 보고하도록 알아야 한다. 만약 소변의 유산 전초검사가 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 보다 전문적인 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 용량과 투여 방법 및 투여 주기를 변경할 필요가 있다.
- 1) 인슐린 및 설폰닐유레아 : 인슐린 및 설폰닐유레아는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 함께 투여 시 저혈당의 위험을 감소시키기 위하여 인슐린 또는 설폰닐유레아의 용량 감소가 필요할 수 있다.
- 2) 이노제 : 엠파글리플로진은 티로지드와 함께 이노제의 이노 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 혈당 관리에 약하기 때문에, 1.5-AG 수치를 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 혈당 조절을 모니터링 시 다른 방법을 사용한다.
- 4) UGT 저해제 및 유도제 : 엠파글리플로진은 주로 대변으로 배출되는 약물을 형태로 배설되며, 일부 소량이 유산된 5-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제(UGT)를 통해 배설된다. UGT 저해제가 엠파글리플로진에 임상적으로 영향이 있을 것으로 기대되지 않는다. UGT의 유산도 엠파글리플로진에 미치는 영향은 연구되지 않았다. UGT 효소를 유도하는 것으로 알려진 약물과 병용 투여하는 것은 엠파글리플로진의 유효성을 감소시킬 위험이 있으므로 피해야 한다.
- 5) P-gp : 투여는 CYP3A4 isozyme : 리팜핀은 리글리플로진과 병용 투여시 리글리플로진의 노출이 40% 감소하는 것으로 나타났으며 강력한 P-gp 또는 시트크로스 P450 (CYP) isozyme CYP3A4 유도제와 병용투여 시, 특히 장기간 투여 시 리글리플로진의 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 농도를 관찰할 위해 리튬을 처방한 약제사에 환자 진료를 의뢰한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 임부에서의 이 약의 개별 주성분의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험들에서 조자배발생과 관련하여 자간전증으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 엠파글리플로진의 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유한한 영향을 나타내었다. 예방적 조치로, 명확하게 필요한 경우를 제외하고 임신 기간 동안 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다. 수한 태도와 태아에 경구 투여를 할 때 리글리플로진은 태반을 거쳐 태아로 전달되었다.
- 2) 수유부 : 이 약의 개별 주성분이 사람 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엠파글리플로진 및 리글리플로진은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.
- 3) 생식기 : 이 약 및 이 약의 개별 주성분의 임부의 생식기에 대한 영향은 연구된 바 없다. 개별 주성분의 동물시험에서 수태와 관련하여 자간전증으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

- 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 이 약은 18세 미만의 환자에게 사용하는 것이 권장되지 않는다.

8. 과량투여 시의 조치

- 1) 대조임상시험에서 간헐한 피하주사에 엠파글리플로진 최대 800mg (1일 최대 용량)량의 32 배에 해당하는 단회투여 및 제2형 당뇨병 환자에게 최대 100mg(일 최대 권장용량)의 4배에 해당하는 반복투여를 통해 내약성이 확인되었다. 사람에게 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다. 간헐한 대조제를 대상으로 실시한 대조임상시험에서 리글리플로진 최대 600 mg (1일 권장용량)의 120배에 해당하는 단회투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 600 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
- 2) 처치 : 경구 투여되었을 경우 위장관에서 흡수되지 않은 약물을 제거하는 등 환자의 임상 상태에 적절한 처치가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진은 투여에 대하여 연구된 바 없다. 혈액투석 또는 복막투석에 의해 리글리플로진 임상적으로 유의하게 제거될 것으로 예상되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 약제의 손이 묻지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 등 사형인물이 되거나 물질 유출이에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 보관한다.

10. 전신적 영향 정보

1) 약역동성

- ① 엠파글리플로진/리글리플로진 병용 : 인슐린 경로 및 β - 세포 기능에 독립적인 인슐린 민감도의 작용기전은 현재 제2형 당뇨병 치료에 사용되는 α 인슐린과 작용기전이 다르며 보완적인 작용을 한다. 그러므로 엠파글리플로진 병용은 DPP-4 저해제와 함께 다른 작용기전을 가지고 있는 다른 약물들에 추가적인 것으로 발견되었다. 당뇨병 ZDF에서 엠파글리플로진과 리글리플로진 개개의 단일투여 투여하였을 때, 따로 개별적으로 단일요법으로 투여한 경우에 비해 우수한 혈당조절 효과를 나타내었다. 엠파글리플로진과 리글리플로진을 당뇨병 db/db 마우스에 장기간 병용투여시 인슐린 민감도를 유의하게 개선하였다(euglycemic-hyperinsulinemic clamp studies로 평가). 개선된 인슐린 민감도는 각각의 단일요법에서 유의하게 우수하였다.
- ② 엠파글리플로진 : 엠파글리플로진은 가역적이고 강하고 선택적인 INSLT-2 경쟁적 저해제로서 IC50는 1.3nM이다. 위장에서 글루코스 흡수에 관여하는 인제 SGLT1보다 SGLT2에 관여하는 5000배의 선택성(IC50=6278nM)을 가지고 있다. 신장에서 여파된 글루코스는 SGLT-2에 의해 거의 완전히 재흡수되지만 90%보다 나쁘고의 근위세뇨관의 S1 과 S3 섹션의 SGLT-1에 의해서는 보다 적은 양이 재흡수된다. 신장에서 글루코스의 재흡수를 억제하는 엠파글리플로진은 단위 투여당 여파 및 장기 투여 시 글루코스의 노배설을 증가시킴으로써 혈당 강화를 유도한다. 엠파글리플로진은 간의 노배설 효과에 더불어 열량 감소로 통해 체중 감소도 유도한다. 엠파글리플로진은 글루코스의 신장 재흡수를 감소시킴으로써 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 개선한다. 이러한 당의 노배설을 통하여 제거되는 글루코스의 양은 혈청 글루코스 농도에 비해 6~8배에 달하며, 제2형 당뇨병 환자의 SGLT-2 억제제를 통해 과량의 글루코스가 노를 통해 배설된다. 인슐린 대체 독립적으로 작용하는 엠파글리플로진은 저혈당의 위험성없이, 엠파글리플로진과 함께 관찰된 당의 노배설은 경증도의 0.1%효과를 통해 중증도의 혈당 2% 효과에 기여할 수 있다.
- ③ 리글리플로진 : 리글리플로진은 인크레틴 호르몬인 GLP-1 및 GIP (글루카곤인cretin 펩티드 1, 글루코스의 의존 인슐린 친화성 펩티드)의 비활성화제에 관여하는 효소인 DPP-4효소를 억제한다. 리글리플로진은 매우 효율적으로 DPP-4에 가역적으로 결합하여 활성 인크레틴의 양을 증가시키고 혈당을 낮춘다. 리글리플로진은 사람과비인간 DPP-4에 결합하고 DPP-8과 DPP-9 효 활성 대비 약 1000배의 효능의 특성을 나타낸다. GLP-1과 GIP는 정상적으로 혈당 기저유지를 경증 인슐린의 생합성을 증가시키고 해당 배타 세포에서의 분비를 촉진한다. 또한 GLP-1은 혈당 조절에 참여하는 글루카곤 분비를 감소시킴으로써 간의 글루코스 생성을 감소시킨다. 리글리플로진은 글루코스 의존적으로 인슐린의 분비를 증가시키고 글루카곤 분비를 감소시킴으로써 전적으로 글루코스 항상성을 개선시킨다.

2) 약동학적 정보

- 고정용량임상시험의 약동학 : 이 약의 개별 주성분에 대한 흡수와 흡수율은 엠파글리플로진과 리글리플로진 각각의 단일 투여를 투여하였을 때의 생체이용률과 동등하였다. 엠파글리플로진과 리글리플로진의 약동학적 특성은 각각의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 광범위하게 평가되었다. 간헐한 자환자와 제2형 당뇨병 환자 간에 임상적으로 유의한 약동학적 차이가 관찰되지 않았다.
- ① 개별 주성분의 약동학
- ① 엠파글리플로진
- 흡수 : 엠파글리플로진은 경구투여 시 투여 후 최대 혈중농도 tmax중간값이 1.5시간으로 빠르게 흡수되었다. 혈중 농도는 빠른 분포 단계를 거쳐 상대적으로 느린 종말 단계 등의 2단계로 감소되었다. 혈장 농도는 단일 용량 투여에서 용량 비례적으로 증가 및 정상상태를 나타내었으며 시간 대비 전신적 약동학을 나타내었다. 엠파글리플로진 25 mg 을 투여하기 전에 고지방, 고지방식을 섭취하였을 경우 흡수보다 다소 낮은 노출을 나타내었으며, 고 지방은 임상적으로 관련이 있다고 판단되지 않아 엠파글리플로진은 식사여부와 관련없이 투여가 가능하다.
 - 분포 : 집단약동학 분석을 통해 정상상태 분포용적계 apparent Vol은 73.8 L로 측정되었다. 간헐한 대상자에게 [14C]-엠파글리플로진 용액을 투여 한 결과 적절규모 분배는 약 36.8%이었고 혈장 단백질 결합률은 96.2%이었다.
 - 대사 : 인해 혈청에 중요한 대사체는 발견되지 않았고 가장 흔한 대사체는 37지 형태의 글루쿠루리드 결합체(2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide)이었다. 각 대사체의 전신 노출도는 전체 약물의 최대 10% 이하이었다. 실험실시험에서 인제 나 엠파글리플로진의 주요 대사 경로는 유산된 5 -디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9에 의한 글루쿠루닌화 반응이었다.
 - 소설 : 집단약동학분석에서 엠파글리플로진의 알당 소설 반감기는 12.4시간이었고 경구 청소율(apparent oral clearance)은 10.6 L/h이었다. 엠파글리플로진 경구 청소율에 대한 대장시간 및 간류 변동성은 각각 39.1% 및 35.8%이었다. 반감기와 마찬가지로 정상상태에서 혈장 AUC에 대해 최대 22%의 측적이 관찰되었다. 간헐한 대상자에게 [14C]-엠파글리플로진 용액을 투여 한 결과 약을 관련 방사화물의 약 95.6%가 비변(41.2%) 및 56.4%의 용량을 통하여 소변되었다. 반면에서 약물의 약을 관련 방사상의 대부분은 모약물의 비변화체이었다. 노를 통하여 배출된 약물 관련 방사상의 약 절반이 모약물의 비변화체이었다.

② 리글리플로진

- 흡수 : 리글리플로진은 경구투여 시 투여 후 최대 혈중농도 tmax중간값이 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 대장시간 및 대사체 변동 개수는 작았다(각각 12.6% 및 28.5%). 혈장 AUC는 용량 비례 이상성보다 작게 증가하였다. 리글리플로진은 절대 생체이용률이 약 30%이다. 고지방식과 함께 리글리플로진을 투여 시 최고 혈중농도는 도발 시간 2시간 내로 최고 혈중 농도가 15% 낮아졌으나, 임상적으로 관련되는 약동학적 영향은 없을 것으로 예상되나 리글리플로진은 식사여부와 관계없이 투여가 가능하다.
- 분포 : 조직 결합의 결과로써 간헐한 대상자에게 리글리플로진 5mg을 정맥 투여시의 혈장상태 분포 용적(apparent volume of distribution)은 약 110리터이었고 이는 리글리플로진 광범위하게 조직에 분포됨을 나타낸다. 리글리플로진의 혈장 단백질 결합률은 농도-의존적으로 1nmol/L에서 99%이었고 30nmol/L 이상에서는 75-89%로 감소하였다. DPP-4가 완전히 포화됨 고농도에서 리글리플로진 70-80%는 DPP-4가 아닌 다른 혈장 단백질에 결합하였으므로 20-30%는 혈장 중 미결합상태이었다.
- 대사 : 리글리플로진은 부수적인 약학을 한다. [14C]리글리플로진 10mg을 경구투여시 투여량 대비 약 5%가 노에서 방사성이 검출되었다. 정상상태에서 상대적으로 리글리플로진 노출의 13.3%를 나타낸 주대사체는 약물화학적으로 비활성화였으며 따라서 리글리플로진의 혈장 DPP-4 약제에 기여하지 않았다.
- 소설 : 혈장 농도는 1지 중말반감기(100시간) 이상을 포함하여 3개월을 통해 감소되었다. 이는 리글리플로진 DPP-4에 강하게 결합하여 포화되는 것과 관련이 있으나 약물이 측정에 기여하지는 않는다. 리글리플로진 5 mg을 반복 투여함으로써 측정된 측정에 대한 용량 반감기는 약 12시간이었다. 간헐한 대상자에게 [14C]리글리플로진 경구 투여 후 4일 이내에 약 86%의 방사성이 분변(60%) 또는 노(5%)를 통하여 소변되었다. 정상상태에서 신장소율은 약 70 L/min이었다.

특정 약의 진단

- ① 신장
- 엠파글리플로진 : 경증(eGFR: 60 ~ 90 mL/분/1.73 m²) 중등증(eGFR: 30 ~ 60 mL/분/1.73 m²) 중증(eGFR: 30 mL/분/1.73 m²)의 신장에 환자 및 ESRD환자에서 엠파글리플로진과 AUC는 간헐한 대상자와 비교하여 각각 약 18%, 20%, 66% 및 48% 증가하였다. 중등도의 신장(eGFR의 최고 혈중 농도는 간헐한 대상자와 유사하였다. 경증 및 중등도 신장애 환자에서 경구 최고 혈중 농도가 간헐한 대상자에 비해 약 20%가 높았다. 집단 약동학 분석에서 엠파글리플로진의 경구 청소율(apparent oral clearance)은 eGFR이 감소함에 따라 감소되는 경향을 나타내었으며 따라서 약물의 노출을 증가시켰다.
 - 리글리플로진 : 경증(30~<60mL/분 미만), 중등증(30~<60mL/분), 경증(30mL/분)의 신장애 환자 및 혈액투석 중인 ESRD환자의 약동학을 비교하는 임상기 진행되었다. 추가적 중증 신장애(30mL/분) 환자의 제2형 당뇨병환자와 정상 신기능의 당뇨병환자를 비교하였다.

- 정상상태에서 경증의 신장애 환자에서의 리글리플로진 노출은 간헐한 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 리글리플로진의 정상상태 예측 AUC는 중등 증 중증의 신장애 환자의 노출도와 유사하였다. 또한 리글리플로진은 혈액 투석이나 복막 투석에 의해 치료적으로 유의한 정도로 소실되지 않을 것으로 기대된다. 집단약동학분석에서 경증의 신기능 부전을 제2형 당뇨병환자에서 리글리플로진의 약동학에 영향이 없었다.
- ② 간장애 : 간장애 환자에서 이 약에 대한 약동학적 특성을 관찰한 자료는 없다.
- ③ 신체절량지수 : 이 약 투여시 신체절량지수(BMI)에 따라 용량조정할 필요가 없다.
- ④ 집단약동학 분석에 따라 신체절량지수(BMI)에 따라 용량조정할 필요가 없다. 치료용량에서 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.
- ⑤ 성별 : 이 약의 용량 조정이 필요 없다. 집단약동학 분석에 따라 성별은 엠파글리플로진이나 리글리플로진의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.
- ⑥ 인종 : 집단약동학 분석에 의하면 인종은 엠파글리플로진이나 리글리플로진의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 고령의 대상자(65-80세)는 더 젊은 대상자와 유사한 리글리플로진 용량 농도를 나타내었다.
- ⑦ 소아 : 엠파글리플로진이나 리글리플로진 소아 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 수행되지 않았다.
- 임상 상호작용
- ① 사람과나 약물상호작용의 평가 :
- 엠파글리플로진 : 엠파글리플로진은 CYP450 약함을 억제, 비활성화하거나 유도하지 않는다. 시험관내 시험에서 엠파글리플로진의 인제나 주요 대사경로는 유산된 5 -디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9에 의한 글루쿠루닌화였다. 엠파글리플로진은 UGT1A1을 억제하지 않는다. 치료용량에서 엠파글리플로진에 주요 CYP450약물이나 UGT1A1을 가역적으로 억제하거나 비활성화하는 징후는 없었다. 주요 CYP450 약제이나 UGT1A1을 엠파글리플로진과 함께 흡수 대체를 억제하지 않으므로 이들 흡수 대체의 기질들과 약물 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-gp/기질 약물들과 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다.

- 엠파글리플로진인 인제나 흡수 수송체인 OAT3, OATPB1 및 OATPB3의 기질이나 OAT1 및 OCT2의 기질은 아니다. 엠파글리플로진은 임상적 혈장 농도에서 이들 인제 흡수 수송체를 억제하지 않으므로 이들 흡수 수송체의 기질들과 약물 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다.
- 리글리플로진 : 리글리플로진 CYP3A4에 대한 경증도의 경계적이며 경증도에서 중증도의 저량강화에 의한 억제적이지만 다른 CYP 효소효소를 억제하지 않는다. CYP 효소효소의 저량도 아니다. 리글리플로진은 P-당단백의 기질이고 다수의 P-당단백 매개 수송을 위한 정도로 억제한다. 이러한 결과 및 약내내 약물상호작용 연구에서 리글리플로진은 P-gp 기질들과 상호작용을 나타낼 것으로 고려되지 않는다. 리글리플로진은 생체내 시험에서 OATP8B- OCT2- OAT4- OCTN1- 및 OCTN2의 기질이었으며 따라서 OATP8- 매개 간 흡수 OCT2- 매개 신장출을 및 OAT4- OCTN1- 및 OCTN2- 매개 신장 분비 및 재흡수가 될 가능성이 있음을 나타낸다. OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 및 OATP2의 활성은 다소 약하게 리글리플로진에 의해 억제되었다.
- ② 생체내 약물상호작용의 평가
- 엠플리플로진으로 : 엠파글리플로진은 건강한 대상자에게 리나글리핀, 메트포르민, 글리메피리드, 피오리페나진, 시타글리핀, 외페린, 디ாக신, 라미프릴, 이노제 및 경구용 피라피드와 병용투여되었을 때 이들 약물의 약동학에 임상적으로 관련 없는 영향을 나타내지 않았다. 엠파글리플로진에 다음 약물과 병용투여시 엠파글리플로진의 AUC가 감소하였다: 겐비비로칠(59%), 리팜핀(35%), 프로메타시드(53%). 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않았다. 엠파글리플로진은 차이지 및 루프티아(이노제)와 리글리플로진으로 발수증 및 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있다.
 - 리나글리핀 : 리나글리핀은 메트포르민, 글리메피리드, 시바스타틴, 피오리페나진, 외페린, 디ாக신,엠파글리플로진 또는 경구 피라피드와 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않아 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유가(이)모수수체(OCT)의 기질과 약물상호작용을 일으킬 경향이 없을 것으로 고려된다. 리나글리핀의 노배설(혈AUC는 리도나비리약 2배 상승) 및 리팜핀(신AUC는 감소와 병용투여되었을 때 나타났다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.

3) 임상시험 정보

- ① 중 2173명의 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자가 이 약의 안전성과 유효성을 평가하는 임상시험에 참여하였다. 이 중 1005명에서 이 약 5mg 또는 25/50mg제제가 투여되었다. 임상시험에서 대상자수에서 최대 24% 또는 52%가 투여되었다.

- 가. 메트포르민과 이 약의 병용투여 : 메트포르민 투여시 적절한 조절되지 않은 혈당에 대상으로 실시한 요인 설계 임상시험에서 이 약 10/5 mg 및 25/5 mg 용량으로 투여한 투여 시 리글리플로진 5 mg, 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 을 단일요법으로 단독으로 투여한 환자에서 리글리플로진과 함께 투여한 환자에서 리글리플로진 5mg과 비교 시 이 약은 제2형에 대해서도 통계적으로 유의하게 효과적이었다.

표 3 메트포르민 단독요법으로 통제하지 혈당조정이 되지 않았 환자에게 병용 요법으로 이 약 및 이 약의 개개 주성분을 병용 투여하여 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	병용 25/5 mg	이 약 10/5 mg	엠파글리플로진 25 mg	리글리플로진 10 mg	리나글리핀 5 mg
주요개 변수 HbA1c(%) -24주					
분석대상자 수	134	135	140	137	128
베이스라인 평균(SD)	7.90 (0.07)	7.95 (0.07)	7.90 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
메트포르민에 대한 변화 : -조정된 평균(SD)	-1.19 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.62 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)
엠파글리플로진 대비 : -조정된 평균(SD)	-vs. 25 mg -0.58 (0.08)	-vs. 10 mg -0.42 (0.09)	-vs. 25 mg -0.53 -0.25 (0.0001)		
리글리플로진 5mg 대비 : -조정된 평균(SD)	-vs. 25 mg -0.50 (0.09)	-vs. 10 mg -0.39 (0.09)		-	-
-95.0% CI	-0.67, -0.32 (0.0001)	-0.56, -0.21 (0.0001)			

1) 최종 관찰할용 구제부 투여 전 값 중위(LCF)

2) 베이스라인 값 및 최종치에 조정된 평균

베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 이 약 25/5 mg 투여 시 24주 후 베이스라인으로부터 HbA1c 감소는 -1.8% (리글리플로진 5 mg 대비 p<0.001), 엠파글리플로진 25 mg 대비 p<0.001)이었고, 이 약 10/5 mg 투여 시에는 24주에 -1.6% (리글리플로진 5 mg 대비 p<0.01, 엠파글리플로진 10 mg 대비는 유의하지 않았)이었다. 전반적으로, 24주에 관찰된 HbA1c 감소는 52주까지 유지되었다.

- 나. 메트포르민 및 리나글리핀 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 투여 메트포르민 및 리나글리핀 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 엠파글리플로진 25 mg/리글리플로진 5 mg 투여군 및 엠파글리플로진 10 mg/리글리플로진 5 mg 투여군 모두 24주 투여하였을 때 위약리나글리핀 5 mg 투여군 대비 통계적으로 현저하게 효과적이었다. HbA1c, FPG 및 제증 측면에서 개선은 나타내었다. 임상시험 수행 중 모든 환자군에 메트포르민 및 리나글리핀 5mg 투여를 유지하였다. 베이스라인 HbA1c 7% 이상인 환자에서 엠파글리플로진/리나글리핀 두 용량군 모두 위약리나글리핀 5mg 투여군 보다 다소 높은 HbA1c 인 7%미만을 달성한 환자수가 통계적으로 현저하게 나타났다(표 4). 이 약 치료 24주 후 수축기 및 이완기 혈압 모두 감소되었는데 25/5mg 투여군의 경증 -2.6/-1.1mmHg (위약 투여군 대비SSBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않았) 감소/5mg 투여군의 경증 -1.3/-0.1mmHg위약 투여군 대비SSBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음)의 차이가 관찰되었다. 엠파글리플로진 25mg/리나글리핀5mg 을 투여 받은 환자 4명 (3.6%), 리글리플로진 10mg/리나글리핀5mg 을 투여 2명 (1.8%)에 개재환율이 투여된 반면 위약리나글리핀 5mg 투여 환자는 13명(12.0%)에 개재환율이 투여되었다.

표 4. 메트포르민 및 리나글리핀 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 병용 요법으로 이 약을 병용 투여하여 엠파글리플로진과 위약을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+리나글리핀 5mg		
	엠파글리플로진 10mg/리나글리핀 5mg	엠파글리플로진 25mg/리나글리핀 5mg	위약 ?
HbA1c (%) - 24 주			
대상자 수	109	110	106
베이스라인(평균)	7.97	7.97	7.96
베이스라인으로부터의 변화 (조정된 평균)	-0.65	-0.56	0.14
위약대비	-0.79	-0.7	
(조정된 평균)	(-1.02 -0.55)	(-0.93 -0.46)	
(95% CI)	p<0.0001	p<0.0001	
체중 -24주			
대상자 수	109	110	106
베이스라인(평균)	88.4	84.4	82.3
베이스라인으로부터의 변화 (조정된 평균)	-3.1	-2.5	-0.3
위약대비	-2.8	-2.2	
(조정된 평균)	(-3.5, -2.1)	(-2.9 -1.5)	
(95% CI)	p<0.0001	p<0.0001	
베이스라인 HbA1c ≥7% 환자기 HbA1c(7%에 도달하는 환자수) -24주 ¹			
대상자 수	100	107	100
HbA1c 7%에 도달하는 환자수(%)	37	32.7	17
위약대비	37	29	
(혈변비.95%CI) ²	(1.8, 8.7)	(1.4, 6.1)	

¹엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 투여군으로 위약과 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 이 약 10/5mg 또는 25/50mg을 병용 투여함

- 2) 위약 투여군으로 위약과 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 위약/리나글리핀 5mg을 병용 투여함
- 3) FAS(OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG에는 베이스라인 FPG도 포함되었다. 제제에 대해서는 베이스라인이 포함되었다.

- 4) 2차 평가 변수에 대해 순차적 평가 절차에 포함되지 않아 통계적 중요성 평가되지 않음
- 5) FAS (NCF)에 대한 로지스틱 회귀에는 베이스라인에서 HbA1c가 7% 이상인 환자수를 바탕으로 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치 및 치료제가 포함되었다. 베이스라인 HbA1c가 7.5% 이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 엠파글리플로진 25 mg/리나글리핀 5 mg 투여군 24주 후 베이스라인으로부터 HbA1c 감소는 -1.3% (위약/리나글리핀 5 mg 대비 p<0.0001)이었고 엠파글리플로진 10 mg/리나글리핀 5 mg 투여군은 -1.3% (위약/리나글리핀 5 mg 대비 p<0.0001)이었다.
- 다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 메트포르민의 병용상반대로 적절한 조절되지 않은 환자에게 투여한 환자 : 메트포르민과 리나글리핀 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 메트포르민의 병용요법에도 적절한 조절되지 않은 환자에게 리나글리핀 5mg 또는 위약을 24주간 투여한 임상시험에서 두 군(메트포르민+엠파글리플로진 10mg 및 메트포르민+엠파글리플로진 25mg) 모두 리나글리핀 5mg 병용이 위약 대비 HbA1c에 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

- 표 5. 엠파글리플로진 25 mg 또는 10 mg과 메트포르민 병용요법에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 이 약 10/5 mg과 엠파글리플로진 10 mg 투여군을 비교. 모든 이 약 25/5 mg과 엠파글리플로진 25 mg 투여군을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+	메트포르민+		
	엠파글리플로진 10mg/리나글리핀 5mg	엠파글리플로진 25mg/리나글리핀 5mg		
HbA1c (%) - 24 주				
대상자 수	122	125	109	108
베이스라인(평균)	8.04	8.03	7.82	7.88
베이스라인으로부터의 변화 (조정된 평균)	-0.53	-0.21	-0.58	-0.10
위약대비	-0.32-0.52 -0.13	-0.47-0.66 -0.28		
(95% CI)	p<0.0013	p<0.0001		
베이스라인 HbA1c ≥7% 환자기 HbA1c(7%에 도달하는 환자수) -24주 ¹				
대상자 수	116	119	100	107
HbA1c 7%에 도달하는 환자수(%)	25.9	10.9	9.6	15.0
위약대비	3.95(3.77, 8.87)	4.42(3.92, 9.35)		
(혈변비.95%CI) ²	p<0.0008	p<0.0001		

- 1) FAS (OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA1c,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 HbA1c가 7% 이상인 환자수를 바탕으로 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치 및 치료제가 포함되었다.
- ② 실험과제 안전성
- ② 실험과제 안전성 실험과제에 영향 (EMPA-REG OUTCOME)
- EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 중증동맥경색성 실험과제 질환이 있는 제2형 당뇨 성인 환자의 표적치로에 엠파글리플로진을 추가하였을 때 위약 대비 일시 복합 평가변수(실험과제 질환 사망, 비지명적 신장장애 또는 비지명적 뇌졸중)을 감소시키는 데에 유익하였다. 치료 효과는 실험과제 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로, 비지명적 신장장애 및 비지명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.

표 6. 일시 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과

	위약	이 약	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수	2333	4687	
MACE (실험과제 질환 사망, 비지명적 신장장애, 비지명적 뇌졸중) 사건 N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)	0.