



슈글렛® 정 50mg

이프라글리플로진 L-프롤린

원료약품의 분량

이 약 1정(226.6mg)중
 유효성분 : 이프라글리플로진 L-프롤린(별규) 64.3mg 함유
 (이프라글리플로진으로서 50mg)
 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨
 히드록시프로필셀룰로오스
 스테아르산 마그네슘
 오파드라이 03F40025

성상

열은 자주색의 원형 필름코팅정제

효능·효과

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

- 이 약은 단독요법으로 투여한다.
- 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
 - 메트포르민 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여
 - 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여

용법·용량

이 약은 성인에게 단독요법 또는 병용요법 시 권장용량은 1일 1회 50mg 이다. 아침식사 전 또는 후에 경구투여한다.

특수 집단

- 신장에 환자
사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자[또는 CrCl < 60 mL/min] 에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율이 계속적으로 60 mL/min/1.73m²미만[또는 CrCl < 60 mL/min]일 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용해서는 안 된다.
- 간장에 환자
경증 또는 중증간의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 고령자
연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 당뇨병케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자 (수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m² 미만인 환자, 말기 신질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 신장에 환자
사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73m²미만인 환자[또는 CrCl < 60mL/min] 에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율이 계속적으로 60mL/min/1.73m² 미만[또는 CrCl < 60mL/min]일 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

신기능 모니터링

이 약의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 이 약 치료 시 혈청 크레아티닌이 증가되거나 eGFR이 감소될 수 있다. 신기능 검사를 정기적으로 실시해야 하며, 신장애가 있는 환자들은 치료를 실시하는 동안 면밀하게 모니터링해야 한다. 다음의신기능 모니터링이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로 (1년에 1회 이상)
 - 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전
- 심부전
NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
 - 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
 - 다음의 환자 또는 상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
 - 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
 - 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
 - 격렬한 근육운동을 한 환자
 - 과도한 알콜 섭취자
 - 오로감염 및 생식기 감염 환자 : 증상이 악화될 수 있다. [4. 일반적주의 1)항 참조]
 - 탈수를 일으킬 가능성이 있는 환자 (혈당조절이 매우 불충분한 환자, 고령자, 이노제를 병용중인 환자 등): 이 약의 이노작용으로 인해 탈수가 발생할 수 있다. [3. 이상반응, 4. 일반적 주의 2)항, 5. 상호작용 및 8. 고령자에 대한 투여 항 참조]

3. 이상반응

이 약의 안전성을 평가하기 위해 약동학 및 약력학 평가를 위한 2개의 1상 임상시험 및 용량결정을 위한 1개의 2상 임상시험이 실시되었고, 3상 임상시험에서는 16주에서 52주까지의 3개의 단독요법 임상시험과 6개의 병용요법 임상시험(각 메트포르민, 치아졸리딘디온(피오글리타존), 설폰닐우레아, 알파-글루코시다제 저해제, DPP-4 저해제, 메글리타니드(나테글리리드)) 1개의 3제 병용요법 임상시험 (메트포르민과 시타글립틴) 및 신장에 특수환자를 대상으로 한 임상시험이 실시되었다.

실험실적 검사치 이상을 포함한 약물이상반응이 임상시험에서 이 약으로 치료받은 총 1743명의 환자 중 558명 (32.0%)에서 발생되었다. 흔하게 발생된 약물이상반응은 빈도중 146명 (8.4%), 갈증 71명 (4.1%), 변비 53명 (3.0%), 요중 β2 마이크로글로불린 증가 41명 (2.4%), 체중감소 40명 (2.3%)였다.

1) 중대한 약물이상반응

- 저혈당 증상: 이 약을 다른 혈당강화제와 병용투여한 후 저혈당 증상이 발생할 수 있다 (특히, 설폰닐우레아와 속효성 인슐린 분비촉진제). 또한, 다른 혈당강화제와 병용 투여하지 않은 경우에도 저혈당 증상이 보고되었다. 저혈당 증상이 관찰된 경우, 탄수화물이 함유된 음식 섭취와 같은 적절한 처치를 해야 한다.
- 신우신염(0.1%) 및 패혈증(빈도 불명): 패혈증(패혈성쇼크 포함)을 야기시킬 수 있는 신우신염이 발생할 수 있다. 환자의 상태를 면밀하게 관찰해야 하며, 치료 도중 어떠한 이상 소견이라도 관찰되는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 처치를 해야 한다.[4. 일반적주의 1)항 참조]
- 탈수(빈도 불명): 탈수가 일어날 수 있기 때문에, 환자에게 적절한 수분 공급에 대하여 지도해야 하며, 환자의 상태를 면밀하게 관찰 해야 한다. 갈증, 다뇨, 빈뇨증, 혈압 저하 등을 포함하는 임상적인 증상에 의해 탈수가 의심될 경우 약물 투여 중단 및 체액 보충과 같은 적절한 처치가 이루어져야 한다. 탈수에 따른 뇌경색을 포함하는 혈전증 및 색전증 등이 보고되었기 때문에 주의를 기울여야 한다. [4. 일반적주의 2)항 및 8. 고령자에 대한 투여 항 참조]
- 케토산증(빈도 불명): 케토산증(당뇨병케톤산증 포함)이 발생할 수 있다. 환자의 상태를 면밀하게 관찰해야 하며, 치료 도중 어떠한 이상 소견이라도 관찰되는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 처치를 해야 한다.[4. 일반적주의 3)항 참조]
- 아나필락시스반응, 아나필락시스성쇼크 (각각 빈도 불명)

2) 기타 약물이상반응

	≥5%	1% ~ <5%	0.2% ~ <1%	빈도불명
혈액 및 림프계			빈혈	
안과계			당뇨병성망막병증	눈꺼풀부종
소화기계	변비		설사, 위염, 위식도역류질환, 상복부통, 복부팽만	오심, 구토
전신이상 및 투여부위 상태	갈증, 체중감소		배고픔, 권태	무력증, 얼굴부종
간담도계			간기능 이상	

감염		방광염, 외음부질칸디다증	비인두염
신경계			당뇨병성신경병증, 어지러움, 체위성 어지럼증, 두통, 감각저하
신장 및 비뇨기계	빈뇨증	다뇨	요관결석, 아간뇨, 신석증
생식기계 및 유방이상			생식기소양증
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상			상기도감염
피부 및 피하조직계*			습진, 발진, 두드러기
근골격 및 결합조직계			등통증, 근육통
혈관계			고혈압
임상실험실 검사이상	요중 β2 마이크로globولين 증가	요중 β-N-아세틸-D-글루코사미나이드제 증가, 요침혈검사 양성, 요중 단백/크레아티닌 비율 증가, 요중 케톤체 존재, 혈중 케톤체 증가, 요중 α1 마이크로globولين 증가	

* 이러한 약물이상반응은 치료의 초기 단계에서 비교적 자주 발생하기 때문에, 이 약 투여 후 환자의 상태를 면밀하게 관찰해야 한다. 이러한 증상이 관찰되는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 필요에 따라 피부과 전문의와 상의하여 적절한 처치를 해야 한다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 저혈당: 단독투여 및 병용투여 시 저혈당 이상반응 발생률은 다음과 같다.

(가) 단독투여

-3상 이중맹검 비교임상시험: 저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg 및 위약에서 각각 1.6%(1/64명) 및 0%(0/67명)이었다.
-장기 임상시험(52주): 저혈당 이상반응 발생률은 1.6% (3/182명)이었다.

(나) 병용투여 (메트포르민, 피오글리타존 및 설프닐우레아와의 병용투여)

-이중맹검 비교임상시험: 저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg과 위약에서 메트포르민 병용투여 시 각각 0%(0/112명) 및 0%(0/56명), 피오글리타존 병용투여 시 각각 1.0%(1/97명) 및 0%(0/54명), 설프닐우레아 병용투여 시 각각 1.2%(2/166명) 및 1.3%(1/76명)이었다.

-장기 임상시험(52주): 저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg과 위약에서 메트포르민, 피오글리타존 및 설프닐우레아와의 병용투여 시 각각 0%(0/112명), 1.0%(1/97명) 및 4.2%(7/166명)이었다.

(다) 3제 병용투여 (메트포르민과 시타글립틴의 병용투여)

-저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg과 위약에서 3제 병용투여 시 각각 0%(0/74명) 및 1.47%(1/68명)이었다.

(2) 요로감염: 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험 및 3제 병용투여 임상시험 (메트포르민과 시타글립틴의 병용투여)에서 요로감염 이상반응 발생률은 위약군에서 2.5%(11/436명)였고, 이 약 50mg군에서 1.9%(13/702명)이었다. 발생률은 위약군보다 이 약 50mg군에서 보다 낮았다. 하지만, 이 약과 유사한 기전의 약물에서 요로감염 이상반응 발생률은 위약을 복용하는 환자보다 더 증가한다는 보고가 있다. 또한, 일본 2상 및 3상 임상시험 및 3제 병용투여 임상시험 (메트포르민과 시타글립틴의 병용투여)의 이 약 모든 용량 그룹에서 1698명 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 중증 신우신염은 2명의 환자에서 발생하였다 (0.1%).

(3) 생식기 감염: 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험 및 3제 병용투여 임상시험 (메트포르민과 시타글립틴의 병용투여)에서 생식기감염 이상반응 발생률은 위약군에서 0.7%(3/436명)였고, 이 약 50mg군에서 1.9%(13/702명)이었다. 발생률은 위약군보다 이 약 50mg군에서 보다 높았다.

(4) 체액량 감소와 관련된 이상반응: 일본 임상시험에서 이 약 투여 중 헤마토크리트와 혈중 요소질소가 미세하게 증가하였다. 또한, 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험 및 3제 병용투여 임상시험 (메트포르민과 시타글립틴의 병용투여)에서 발생한 체액량 감소와 관련된 이상반응은 갈증, 혈압감소, 혈액요소증가, 요박출량감소, 탈수, 실신직전상태, 실신, 저혈압 및 기립성저혈압이었다. 체액량 감소와 관련된 이상반응 발생률은 위약군에서 1.4%(6/436명)였고, 이 약 50mg군에서 4.1%(29/702명)이었다. 발생률은 위약군보다 이 약 50mg군에서 보다 높았다.

(5) 배뇨증가: 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험 및 3제 병용투여 임상시험 (메트포르민과 시타글립틴의 병용투여)에서 배뇨증가(다뇨, 빈뇨 등)와 관련된 이상반응 발생률은 위약군에서 2.3%(10/436명)였고, 이 약 50mg군에서 7.7%(54/702명)이었다. 발생률은 위약군 보다 이 약 50mg군에서 높았다.

4. 일반적인 의

- 신우신염과 패혈증 등의 중증 감염을 초래 할 수 있는 요로감염이 발생할 수 있다. 또한, 이러한 질칸디다증 등의 생식기 감염이 발생할 수 있다. 요로감염 및 생식기 감염의 발생과 관련하여 환자를 면밀하게 관찰해야 한다. 이러한 감염이 발생 할 경우, 적절한 처치를 해야 하며 환자의 상태에 따라 약물 투여 중단 등을 고려해야 한다. 요로감염과 생식기 감염의 증상 및 이에 대한 처치와 관련된 충분한 정보를 환자에게 제공해야 한다. [3. 이상반응 항 참조]
- 다뇨와 빈뇨증이 이 약의 이뇨작용으로 인해 발생할 수 있다. 또한, 체액량이 감소될

수 있다. 적절한 수분 공급에 대하여 지도해야 하며, 환자의 상태를 면밀하게 모니터링해야 한다. 탈수와 혈압감소 같은 이상이 발생된 경우, 약물 투여 중단 및 체액 보충과 같은 적절한 처치가 이루어져야 한다. 특히, 체액량 고갈 경향이 있는 환자 (고령자, 이뇨제를 병용투여 중인 환자 등)의 경우, 탈수, 당뇨병케톤산증, 고삼투압성 고혈당 증후군 및 뇌경색을 포함한 혈전색전증과 관련하여 주의를 기울여야 한다.

- [3. 이상반응, 5. 상호작용 및 8. 고령자에 대한 투여 항 참조]
- 이 약의 작용기전인 요중 포도당 배설 촉진 작용에 의해 혈당이 충분히 조절되고 있더라도, 지방산 대사의 촉진으로 인해 케토산증을 초래할 수 있는 케톤증이 발생 할 수 있다. 케토산증은 혈당의 심각한 증가 없이도 발생 할 수 있으므로 다음과 같은 증상에 대해 특별한 주의를 기울여야 한다.
 - 오심 및 구토, 식욕감소, 복통, 과도한 갈증, 권태, 호흡곤란 및/또는 의식 장애 등의 증상이 관찰되는 경우 혈액 또는 소변 케톤체 측정을 포함한 검사를 실시해야 한다. 치료 도중 어떠한 이상 소견이라도 관찰되는 경우, 치료를 중단하고 적절한 처치를 해야 한다.
 - 특히 인슐린 분비 감소, 인슐린 제제의 용량 감소 또는 중단, 탄수화물 섭취의 과도한 제한, 식이섭취 불량, 감염 및/또는 탈수가 있는 환자에서 케토산증이 발생할 수 있다. 환자의 상태를 면밀히 관찰해야한다.
 - 환자에게 케토산증의 증상(오심 및 구토, 식욕 감소, 복통, 과도한 갈증, 권태, 호흡곤란 및/또는 의식 장애 등)에 대한 정보를 제공해야 한다. 이러한 증상이 관찰되는 경우 환자에게 즉시 의료기관을 방문하도록 지시해야 한다.
- 이 약과 같은 SGLT-2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT-2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 배뇨곤란, 무뇨, 핏뇨 또는 요저류의 증상을 나타내는 환자들의 경우, 이러한 증상의 치료에 우선순위를 두어야 하며 다른 약물을 이용한 치료를 고려해야 한다.
- 이 약의 치료로 인한 체중 감소가 보고되었다. 과도한 체중 감소에 주의를 기울여야 한다.
- 저혈당 증상이 발생할 수 있다. 높은 곳에서의 작업이나 자동차 운전 등의 활동에 종사하는 경우에는 주의를 기울여야 한다.
- 인슐린 제제 또는 GLP-1 수용체 효능제와 이 약의 병용투여 시 유효성과 안전성은 조사되지 않았다.
- 하지절단: 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.
- 회음부 괴저(푸루니에 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, 치무름, 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.

5. 상호작용

- 약력학적 상호작용
 - 이뇨제: 이프라글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
 - 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설프닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이프라글리플로진과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
 - 다른 경우용 당뇨병 약물과 같이, 이프라글리플로진의 혈당 강하 작용은 β-차단제, 살리실산제, 모노아민산화효소 억제제 및 설프라이드 등의 혈당 강하 작용을 증가시키는 약제에 의해 더욱 증가할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
 - 다른 경우용 당뇨병 약물과 같이, 이프라글리플로진의 혈당 강하 작용은 아드레날린, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬 등의 혈당 강하 작용을 감소시키는 약제에 의해 감소할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 약동학적 상호작용
 - 이 약은 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 2B7(UGT2B7) 효소를 통한 글루쿠론산화 과정을 거쳐 대사된다. 실험실적(in-vitro) 연구에서, 이프라글리플로진은 CYP 동종효소 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A11) 및 UGT 동종효소 (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)를 억제하지 않거나 또는 매우 약하게 억제하였고, CYP1A2 및 CYP3A4에 대해서는 유도 효과를 거의 나타내지 않았다. 따라서, 이프라글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.
 - 이프라글리플로진에 대한 다른 약물의 영향
건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 이프라글리플로진의 약동학은 미글리롤, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드 또는 미티글리나이드에 의해 변하지 않았다.
 - 기타 의약품에 대한 이프라글리플로진의 영향
(가) 건강간 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 이프라글리플로진은 피오글리타존, 시타글립틴 또는 글리메피리드의 약동학을 변화시키지 않았다.
(나) 제2형 당뇨병 환자에게 14일 동안 메트포르민 (850, 1000 또는 1500mg) 1일 2회와 이 약 300mg 1일 1회를 다회 병용투여 시, 메트포르민 단독투여와 비교하여 메트포르민과 이 약 병용투여 시 메트포르민 C_{max} 및 AUC_{0-10h}에 대한 기하평균비 (90% CI)는 각각 1.11 (1.03 ~ 1.19) 및 1.18 (1.08 ~

1.28)이었다. 하지만, 메트포르민의 노출량에 대한 변화는 이 약의 용량 조절을 필요로 하지 않는 것으로 예상된다.

(다) 건강한 남성 피험자에게 이 약 100mg과 미글리톨 75mg을 단회 병용투여 시, 미글리톨 단독투여와 비교하여 미글리톨과 이 약 병용투여 시 미글리톨 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 에 대한 기하평균비 (90% CI)는 각각 0.761 (0.672 ~ 0.861) 및 0.796 (0.719 ~ 0.881)이었다. 하지만, 미글리톨의 노출량에 대한 변화는 이 약의 용량 조절을 필요로 하지 않는 것으로 예상된다.

(라) 건강한 남성 피험자에게 이 약 100mg을 단회 투여하면서 미티글리나이드 10mg을 병용투여 시, 미티글리나이드 단독투여와 비교하여 미티글리나이드와 이 약 병용투여 시 미티글리나이드 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 에 대한 기하평균비 (90% CI)는 각각 0.871 (0.769 ~ 0.986) 및 1.011 (0.994 ~ 1.029)이었다. 하지만, 미티글리나이드의 노출량에 대한 변화는 이 약의 용량 조절을 필요로 하지 않는 것으로 예상된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안 되며, 인슐린 제제와 같은 약물을 사용해야 한다 (임신 중 이 약 투여의 안전성은 확립되지 않았다. 유사약제에 대한 동물 시험 중 랫트에서, 인간의 임신 중기 및 말기에 해당되는 유년기 동물에게 노출 시 신우 및 신세뇨관의 확장이 보고되었다. 이 약에 대한 동물 시험 중 랫트에서 태아의 이행이 보고되었다).

2) 수유부

이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다 (동물 시험 중 랫트에서 이프라글리플로진은 모유를 통해 분비되었고, 새끼의 체중증가 억제가 보고되었다).

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

- 고령자는 일반적으로 생리적 기능이 저하된 상태이다. 이 약은 환자의 상태를 면밀하게 모니터링하면서 주의하여 투여해야 한다.
- 고령자의 경우 탈수 증상 (갈증 포함)이 뒤늦게 인지될 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 고령자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.
- 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

9. 임상검사치에 대한 영향

이 약을 복용중인 환자들은 요당 검사 시 양성을 나타내며, 이 약의 작용기전으로 인해 혈청 1,5-AG (1,5-anhydroglucitol) 감소를 나타낸다. 요당 및 혈청 1,5-AG 검사 결과는 혈당 조절에 대한 기준으로 사용되어서는 안 된다.

10. 과량투여시의 처치

- 증상: 이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 600mg (인체에 대한 권장 용량의 12배)까지의 단회 경구 투여 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 300mg까지의 반복 경구 투여에서 안전하였고, 내약성이 있는 것으로 보고되었다.
- 처치: 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 결정하여 실시해야 한다. 혈액 투석에 의한 이 약 제거에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 적응상의 주의

PTP포장 약제는 PTP시트로부터 꺼내어 복용하도록 한다 (PTP시트를 복용하게 될 경우 단단한 예약부분이 식도점막에 박혀 심할 경우 천공이 생겨 중격동염 등의 중증 합병증을 유발시킨다는 보고가 있다).

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 나트륨포도당 공동수송체2 (SGLT2)의 선택적인 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되는 수송체이며 근위세뇨관에서 포도당 재흡수에 주요 역할을 수행한다. 이 약은 SGLT2를 억제하여 혈액 중 과도한 포도당을 신체 외부로 배출함으로써 혈당강하 효과를 나타낸다. 소화관에서 포도당 흡수에 주요 역할을 수행하는 수송체인 SGLT1과 비교시 이프라글리플로진은 인간 SGLT2를 선택적으로 저해하였고 50% 억제 농도(IC50)는 SGLT1에 대해 1880nmol/L, SGLT2에 대해 7.38nmol/L이었다(생체의 시험).

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

공복 상태에서 건강한 성인 남성 및 여성(14명)에게 이 약 25mg을 1시간 동안 연속 정맥주사 투여대비, 이 약 100mg을 단회 경구 투여시 노출도(AUC_{0-24h})를 계산한 이 약의 절대 생체이용률은 90.2%이었다. 식사 전 제2형 당뇨병 환자(8명)에게 이 약 50mg을 단회 경구 투여 시 미변화체 약물의 약동학적 지표는 표1과 같다.

표1. 제2형 당뇨병 환자에 이 약 50mg 단회 경구투여 후 혈장 약동학 지표

용량	피험자 수	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng · h/mL)
50mg	8	1045 ± 348	1.43 ± 1.86	14.97 ± 4.58	4821 ± 1558

(평균 ± 표준편차)

이 약 50mg을 식후 투여시 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 공복 대비 기하평균비율(GMR) (90% CI)는 각각 0.82 (0.76 ~ 0.89) 및 1.00 (0.97 ~ 1.03)이었다.

(2) 분포

이 약의 혈장 단백질 결합비는 94.6% ~ 96.5%이었고, 주요 결합 단백질은 알부민이었다 (생체의 시험).

(3) 대사

이 약은 주로 글루쿠로니화를 통해 대사되며, 인간의 혈장에서 4개의 글루쿠로나이드(2'-, 3'-, 6'-, 6-O-β-글루쿠로나이드) 및 소량의 황산염(6-O-황산염)이 확인되었다. 주 대사는 UGT2B7에 의해 이루어지며, UGT2B4, UGT1A8, UGT1A9도 이 약의 대사에 기여하는 것으로 확인되었다. 이 약은 간 뿐만 아니라 신장에서도 대사가 되지만, 소장에서는 거의 대사되지 않는다. 황산 대사체는 존재하지 않는다 (생체의 시험).

이 약은 CYP 및 UGT 동중효소를 약하게 억제하였고, CYP1A2 및 CYP3A4에 대해 유도 효과를 거의 나타내지 않았다(생체외 시험).

(4) 배설

이 약의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 공복상태의 건강한 성인 남성에게 1 ~ 300mg 용량범위로 단회 경구투여 시 약 4~13시간이었고, 미변화체 약물의 요중 배설 비는 1%이었다.

공복상태에서 건강한 성인 남성(6명)에게 ¹⁴C-지표된 이 약 100mg을 단회 경구 투여했을 때, 방사능의 대부분 (84.4%)은 투여 후 48시간이 경과된 시점까지 배설되었다. 투여 후 144시간 동안 요중 및 대변 배설 비는 각각 67.9% 및 32.7% (총 100.6%)이었고, 이를 통해 투여된 거의 모든 방사능이 소변 또는 대변으로 배설되었음이 확인되었다. 내신 속에서 방사능은 검출되지 않았다.

따라서 이 약의 경구투여 후 배설의 주된 경로는 신장을 거쳐 소변을 통한 것으로 보이며, 이 약의 대부분은 대사체로서 배설된 것으로 생각된다.

이 약은 P-grp의 기질이었다(생체의 시험).

(5) 신장에 환자

다양한 중증도의 신장장애를 지닌 제2형 당뇨병 환자 (25명)에게 식전에 이 약 50mg을 단회 투여하였을 때, 경증의 신장애 환자 (eGFR, ≥60 ~ <90 mL/min/1.73m²; 9명)와 신기능 정상 환자 (8명)에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균비율(GMR) (90% CI)은 각각 1.12 (0.83 ~ 1.52) 및 0.94 (0.69 ~ 1.26)였고, 중등도 신장애 환자 (eGFR, ≥30 ~ <60 mL/min/1.73m²; 8명)와 신기능 정상 환자에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.17 (0.85 ~ 1.60) 및 1.21 (0.89 ~ 1.65)이었다. 24시간 동안 소변을 통한 포도당 배설의 베이스라인으로부터의 변화는 신기능 정상 환자, 경증 신장애 환자, 중등도 신장애 환자에서 각각 대략 71g, 61g, 38g이었고, 신장애 환자에서 보다 낮았다. 공복상태에서 이 약 100mg을 단회 경구 투여받은 신기능 상태가 다양한 제2형 당뇨병 백인 환자들에서, 중증 신장애 환자 (8명)와 신기능 정상 환자 (8명)에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.05 (0.85 ~ 1.31) 및 1.47 (1.12 ~ 1.92)이었다. 20시간 동안 소변을 통한 포도당 배설은 중증 신장애 환자들에서는 약 12g (베이스라인에서 약 2g)이었으나 신기능 정상 환자들에서는 약 49g (베이스라인에서 약 1g)이었다.

(6) 간장애 환자

공복상태에서 중등도 간장애 환자 (8명; Child-Pugh class B, 점수 7 ~ 9)에게 이 약 100mg을 단회 경구 투여한 후, 중등도 간장애 환자와 건강한 피험자 (8명)에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.27 (0.93 ~ 1.73) 및 1.25 (0.94 ~ 1.66)이었다.

(7) 고령자

건강한 고령자 남성 및 여성(25명)에게 그리고 비교령자 남성 및 여성(24명)에게 식전에 이 약 100mg을 반복 경구 투여한 후, 비교령자 남성에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 에 대한 고령자 남성에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 GMR (90% CI)은 각각 0.99 (0.84 ~ 1.16) 및 1.21 (1.06 ~ 1.38)이었다. 한편, 비교령자 여성에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 에 대한 고령자 여성에서 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.25 (1.06 ~ 1.49) 및 1.45 (1.27 ~ 1.67)이었다.

3) 임상시험 정보

(1) 단독요법

식사요법과 운동요법만으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 16주 이중맹검, 위약대조 연구가 수행되었다. 이 약 1일 1회 투여 시 당화혈색소(HbA1c)가 위약과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다 (P<0.001).

표2. 이 약 단독요법 위약대조 연구에서 16주 시점의 유효성 결과

	위약	이 약 50mg
주 평가변수: 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수	67	62
기저값 평균 (SD)	8.25 (0.678)	8.40 (0.857)
16주 후 기저값 대비 변화 (SD) ^a	0.54 (1.003)	-0.76 (0.697)
위약과의 차이 [95% 신뢰구간] ^b	-	-1.24 [-1.537, -0.950]
P-값	-	P<0.001

¹: 최종관찰 값(구제 치료전 결과) 준용(LOCF)

^a: ANCOVA (모델에 기저 HbA1c 및 스크리닝 기간 시작 전 8주 이내에 혈당강하제를 투여하거나 투여하지 않은 치료군이 요인으로 포함되었다.)

(2) 병용요법

메트포르민 또는 피오글리타존과의 병용요법 시험
메트포르민 또는 피오글리타존 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 24주 동안 이 약 50mg 또는 위약을 1일 1회 투여한 임상시험에서 위약투여군(위약 + 메트포르민 또는 피오글리타존)대비 이 약 50mg 투여군(이 약

+ 메트포르민 또는 피오글리타존의 당화혈색소(HbA1c)값이 통계적으로 유의하게 감소되었음이 입증되었다 (P<0.001).

표3. 메트포르민 또는 피오글리타존으로 적절하게 조절되지 않는 환자에게 이 약 투여시 위약 대비 24주 시점의 유효성 결과

	메트포르민과의 병용요법 시험		피오글리타존과의 병용요법 시험	
	메트포르민 단독	메트포르민과 이 약 50mg 병용	피오글리타존 단독	피오글리타존과 이 약 50mg 병용
주 평가 변수: 당화혈색소 (HbA1c)(%)				
분석 대상자 수	56	112	54	97
기저값 평균 (SD)	8.38 (0.738)	8.25 (0.719)	8.39 (0.644)	8.24 (0.670)
24주 후 기저값 대비 변화 (SD) ¹⁾	0.38 (0.708)	-0.87 (0.655)	0.22 (0.811)	-0.64 (0.609)
위약과의 차이 [95% 신뢰구간] ²⁾	-	-1.30 [-1.501, -1.095]	-	-0.88 [-1.108, -0.648]
P-값	-	P<0.001	-	P<0.001

1: 최종관찰 값(구제 치료전 결과) 준용(LOCF)

2: ANCOVA (모델에 기저 HbA1c 및 치료군이 요인으로 포함되었다.)

(3) 국내 주요 임상시험

시타글립틴과 메트포르민 병용요법으로 적절히 혈당조절이 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 이 약 50mg을 24주 동안 1회로 투여한 임상시험에서 위약투여군(위약 + 메트포르민 + 시타글립틴) 대비 이 약 50mg 투여군(이 약 + 메트포르민 + 시타글립틴)의 당화혈색소(HbA1c)값이 통계적으로 유의하게 감소되었음이 입증되었다 (P<0.0001).

표4. 메트포르민과 시타글립틴 병용요법에도 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 이 약을 투여하였을 때 위약 대비 24주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	메트포르민 + 시타글립틴	메트포르민 + 시타글립틴 + 이 약 50mg 병용
주 평가 변수: 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수	66	70
기저값 평균 (SD)	7.92 (0.79)	7.90 (0.69)
24주 후 기저값 대비 변화 (SD) ¹⁾	0.03 (0.84)	-0.79 (0.59)
위약과의 차이 [95% 신뢰구간] ²⁾	-	-0.83 [-1.07, -0.59]
P-값	-	P<0.001

1: 최종관찰 값(구제 치료전 결과) 준용(LOCF)

2: ANCOVA (모델에 기저 HbA1c 및 치료군이 요인으로 포함되었다)

4) 독성시험 정보

(1) 발암성: 수컷 및 암컷 랫트 (250mg/kg/day 치료군에는 암컷만이 포함됨)에게 12.5, 40, 125, 250 mg/kg/day 용량으로 이 약을 투여한 104주간의 반복 경구투여 발암성 시험에서, 부신수질 크롬친화세포종의 발생빈도 증가가 40mg/kg/day 이상을 투여받은 수컷과 125mg/kg/day 이상을 투여받은 암컷에서 보고되었다. 랫트에게 40mg/kg/day (수컷) 또는 125mg/kg/day (암컷)의 용량으로 이 약을 반복 경구 투여한 후 노출량 (AUC_{24h})은 각각 가장 높은 권장 임상용량 (100mg 1일1회)의 약 10배 또는 60배였다. 단, 이는 랫트에 국한된 종 특이성 크롬친화세포종 증가로 판단된다.

(2) 생식독성: 랫트의 출생 전과 출생 후 발달 및 모체 기능에 대한 시험(투여량 : 0, 30, 100 및 300mg/kg/day)에서는 300mg/kg/day 에서 모체 사망, 전야사망 및 모체 체중증가 억제, 출생아 체중증가 억제가 확인되었다. 모체 생식기능에 대한 무독성량 및 출생아에 대한 무독성량은 모두 100mg/kg/day로 추정(이프라글리플로진 100mg 임상용량 25배 노출도에 해당)되었다.

제 조 자 : **Astellas Pharma Tech Co., Ltd.**
Yaizu Technology Center
 180 Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan

수 입 자 : **한국아스텔라스제약(주)**
 서울시 강남구 테헤란로 521 파르나스타워 7층
 판 매 자 : **(주)한독**
 서울시 강남구 테헤란로 132

포장단위

100 정 (10/PTP X 10) / Box

저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

사용기간

제조일로부터 36개월

- ◆ Foil 개봉 후 되도록 빠른 시일내에 복용하여 주십시오.
- ◆ 용법, 용량 등 제품에 관련된 문의는 (주)한독으로 연락 주십시오.
- ◆ 약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 (주)한독에서 교환하여 드립니다.
- ◆ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 한국아스텔라스제약(주) 홈페이지 (www.astellas.com/kr)에서 확인하실 수 있습니다.
- ◆ 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국약품안전관리원(1644-6223)

작성일 : 2020년 9월 1일

(주)한독 : 02-527-5114