

1) [다파글리플로진/시타글립틴(염변경 포함) 복합제]

사용상의 주의사항(안)

1. 경고

1) 시타글립틴

(1) 과민반응

시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).

(2) 체장염

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 체장염을 포함하는 급성 체장염이 보고되었다 (4. 이상반응, 2) 시타글립틴 항 참조). 이 약 투여 시작 후 체장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 체장염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력[아나필락시스 또는 혈관부종을 포함한다(1. 경고 항 참조)]이 있는 환자

2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

3) 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다파글리플로진

(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애($eGFR < 60 mL/min/1.73m^2$ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 $eGFR < 45 mL/min/1.73m^2$ 미만인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 목적으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중등도의 신장장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

2) 시타글립틴

(1) 신장장애환자: 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한

혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73 m²을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다.

4. 이상반응

1) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨병 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.

다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기(최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.

제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623인-년(patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

(2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응^a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{*,b,c} 요로 감염 ^{*,b}	진균감염 ^{**}		회음부 괴저(푸르니에 괴저) ^b
대사 및 영양	저혈당 (설폰닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^b		체액량 감소 ^{b,e} , 구갈 ^{**}	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자인 경우) ^{b,f}	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비 ^{**} 구강건조 ^{**}		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨 ^{*,g}	야간뇨 ^{**}		
생식기계 및 유방			외음부 가려움증 ^{**} 생식기 가려움증 ^{**}		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^h 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소 ^b 이상지질혈증 ⁱ	치료초기 혈중 크레아티닌 상승 ^{*,b} 혈중 요소 상승 ^{**} 체중 감소 ^{**}		

^a이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.

^b추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

^c외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.

^d요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광상각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

^e체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

^f제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

^g다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

^h헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

ⁱ다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

*시험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 시험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

**연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 시험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 시험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 시험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 시험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 시험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에

따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 $\leq 1.8\%$).

모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.

DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다 (5. 일반적인, 1) 다파글리플로진, (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2%와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m² 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m²이상 60 mL/min/1.73m²

미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (5. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진, (12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).

제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.

(4) 시판 후 조사

다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 황반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진. 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 ‘흔하게’에 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59%(805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	인과관계와 상관없는	인과관계를 배제할 수 없
--	------------	---------------

		중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게 (0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부 통, 장계실, 장천공, 급성췌 장염, 만성췌장염	
	대사 및 영양 질환 중추 및 말초신경계 장애	고혈당증	고혈당증
	감염 및 침습	감각이상, 뇌경색, 신경압박	-
	전신장애 및 투여부위 상태	요로감염, 부비동염, 게실 염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	손상, 중독 및 시술상 합병증	무력증, 통증	-
	눈장애	인대염좌, 도로교통사고, 약 물중독, 발목골절, 손 골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추 골절, 정강뼈골절	-
	호흡기계 질환	각막염	-
	혈관 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	-
	심장 장애	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	간 및 담도계 질환	협심증, 심근경색증	-
	정신질환	담관결석, 담관염, 알코올성 간경화	-
	신생물	우울증, 자살시도	-
	방어기전 장애	위선암	-
	감염 및 침습	아나필락시스반응	-
	전신장애 및 투여부위 상태	급성신우신염	-
흔하지 않게 (0.1 ~ 1%미만)		가슴통증	-

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

		인과관계와 상관없는예상하지 못한 이상사례 15.73%(476/3,027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없 는 예상하지 못한 약물이 상반응3.67%(111/3,027 명, 129건)
드물게 (0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	만성위염, 장계실, 위창자내 공기참, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열 공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌 장염	위염, 위장장애, 복부불 편함, 복통, 식도염, 하 복부통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	간박뇨, 당뇨병성신증, 과민 성방광, 미세알부민뇨, 복압 성요실금, 배뇨주저, 요로결 석	소변이상, 간박뇨
	임상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계	미각이상, 졸림, 긴장성두통,	미각이상

	장애	수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 계실염, 단순포진, 다래끼, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무좀	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 독감유사증후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감	월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	옆구리통증, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관내이물, 손 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상	-
	눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	-
	호흡기계 질환	입인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압

	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유노증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유노증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성 간경화, 간낭종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의 뇌하수체신생물	상세불명의 뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	-
흔하지 않게 (0.1 ~ 1%미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	-
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴 불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립성저혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	-
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭용종	-
	청력 및 전정기관 장애	이명	-

2) 시타클리핀

(1) 임상시험

① 임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.

시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 4). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.

이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 4와 같다.

표 2. 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민))과의 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응[†]

이상반응	환자수 (%)	
	단독요법 (18 또는 24주)	환자수 (%)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	시타글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

[†] ITT (Intent-to treat) 시험자군

24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.

24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다.(이 약 5.2%; 위약 3.3%)

54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계

평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도 감염 (시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%)

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응[†]

이상반응	환자수(%)			
	위약(176명)	시타글립틴 100mg 1일 1회(179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회 [‡] (364명)	시타글립틴 50mg 씩 1일 2회+ 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회 [‡] (372명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

† ITT (Intent to treat) 피험자군

‡ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

시타글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

② 체장염

시타글립틴 100 mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 체장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 체장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. (1. 경고, 1) 시타글립틴, (2) 체장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)

③ TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m²인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다. 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 체장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

④ 저혈당

모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 시타글립틴을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 4 참조).

표 4. 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용 투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
메트포르민과의 병용요법 (24주)	
총 발생수 (%)	27 (12.2)
비율(보고건/환자-년수)‡	0.59
중증의 저혈당 (%)§	4 (1.8)
0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.06
중증의 저혈당 (%)§	25 (7.8)
2 (0.6)	0.51
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.7
중증의 저혈당 (%)§	121 (36.8)
10 (3.0)	3.6
	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
	총 발생수 (%)
	121 (36.8)
	비율(보고건/환자-년수)‡
	3.6
	중증의 저혈당 (%)§
	13 (4.0)

† 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군

‡ 총 발생수에 근거함(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)

§ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).

시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다.

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

⑤ 실험실적 검사

시타글립틴 100 mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/ μ L 차이; 평균기준치 약 6600 cells/ μ L)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애헌자와 37명의 중등도의 신장애헌자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애헌을 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

⑥ 국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

(2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경고 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 체장염을 포함하는 급성 체장염(1. 경고, 1) 시타글립틴, (2) 체장염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 2) 시타글립틴, (2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 2) 시타글립틴, (3) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 실마리정보 분석·평가 결과)

(3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 ‘저혈당’ 0.26%(9명/3,453명)[9건], ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각 0.12% (4/3,453명)[4건], ‘ALT 증가’, ‘AST 증가’, ‘설사’, ‘구역’, ‘두통’이 각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 ‘폐렴’, ‘당뇨합병증’, ‘대사성산증’, ‘낙상’, ‘심장정지’가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 ‘당뇨합병증’ 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, ‘소화불량’ 0.32%(11/3,453명)[12건], ‘어지러움’ 0.23%(8/3,453명)[8건], ‘혈청트리글리세라이드 증가’, ‘위염’이 각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 시타글립틴

과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], ‘혈중트리글리세라이드 증가’, ‘저밀도지질단백증가’, ‘고혈당’이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다.

② 시타글립틴에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위장관계 장애: 소화불량, 위염
- 대사 및 영양 질환: 체중감소
- 일반적 심혈관 질환: 고혈압
- 대사 및 영양 질환: 고나트륨혈증
- 정신질환: 발기부전

5. 일반적 주의

1) 다파글리플로진

(1) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.

(2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용

다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다.

(3) 케톤산증

다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다. 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 체장장애(예: 제 1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.

(4) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 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.

(5) 생식기 감염증(진균 포함)

다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

(6) 고령 환자

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

(7) 뇨 실험실 평가

다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

(8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(9) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

(10) 체중감소

혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상 시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.

(11) 하지 절단

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.

(12) 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 [4. 이상반응, 1) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) 참조]. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

다파글리플로진을 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. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

2) 시타글립틴

(1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응, 2) 시타글립틴 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다.

(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) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 상호작용

1) 다파글리플로진

(1) 약력학적 상호작용

① 이뇨제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며,

탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.

② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

(3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수술체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

(4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 반응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20 mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

(5) 기타 상호작용

흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

(7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법

을 사용한다.

2) 시타글립틴

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.

제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.

사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

디곡신: 시타글립틴 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부:

(1) 다파글리플로진: 임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 다파글리플로진의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.

다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

(2) 시타글립틴: 임신한 여성을 대상으로 한 대조시험 결과가 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부

(1) 다파글리플로진: 다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안된다.

(2) 시타글립틴: 시타글립틴은 랫드에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 시타글립틴

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은

환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

시타글립틴은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 시타글립틴은 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

10. 과량투여시 처치

1) 다파글리플로진

다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

2) 시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 단회투여한 경험이 있다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

11. 적용상의 주의

다파글리플로진은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 다파글리플로진과 설포닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

2) [다파글리플로진프로판디올수화물/제미글립틴타르타르산염1.5수화물 복합제]

사용상의 주의사항(안)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 제미글립틴이나 다파글리플로진, 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 (디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 또는 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT-2) 억제제에 의한 아나필락시스 또는 혈관부종 병력이 있는 환자를 포함한다)

2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

3) 이 약은 유당을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

4) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 제미글립틴

(1) 설포닐우레아제를 투여중인 환자

(2) 심부전 환자

New York Heart Association(NYHA) functional class I의 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class II-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 제미글립틴의 사용이 권장되지 않는다.

(3) 중증 간장애 환자

중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았으므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다.

(4) 급성췌장염

제미글립틴을 포함한 다른 DPP-4 억제제 계열에서 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적인 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 제미글립틴의 투여를 중단해야 하며, 다시 투여해서는 안 된다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.

2) 다파글리플로진

(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m² 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다. 혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m² 미만인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법·용량항 참조). 중등도의 신장장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

3. 이상반응

1) 제미글립틴/다파글리플로진 병용 임상시험

메트포르민 및 다파글리플로진 의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 1.0% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 메트포르민 및 다파글리플로진과 병용요법 임상시험에서 1.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=159 (%)	위약 N=154 (%)
리파아제 증가(Lipase increased)	4 (2.52%)	2 (1.30%)
만성 위염(Chronic gastritis)	3 (1.89%)	0
어지러움(Dizziness)	3 (1.89%)	1 (0.65%)
요로 감염(Urinary tract infection)	3 (1.89%)	0
기침(Cough)	2 (1.26%)	0
당뇨성 신장 병증(Diabetic nephropathy)	2 (1.26%)	2 (1.30%)
위염(Gastritis)	2 (1.26%)	1 (0.65%)
치은염(Gingivitis)	2 (1.26%)	0
대장 용종(Large intestine polyp)	2 (1.26%)	0
두드러기(Urticaria)	2 (1.26%)	0
소화불량(Dyspepsia)	1 (0.63%)	2 (1.30%)

메트포르민과 다파글리플로진에 제미글립틴 50mg을 1일 1회 52주간 추가 병용투여한 임상 시험의 연장기간 (후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중에서 전반 24주 동안에 발생한 이상반응과 비교하여 연장기간에 새롭게 발생한 이상반응 중 2명 (1.30%) 이상에서 보고된 이상반응은 고혈당증 (Hyperglycaemia, 0% vs 1.30%)과 두통 (Headache, 0% vs 1.30%)이었다.

저혈당

메트포르민과 다파글리플로진에 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 저혈당은 제미글립틴 50mg 투여군에서만 1명(0.63%) 보고되었으며, 저혈당 단계는 1단계(주의가 필요한 저혈당, Hypoglycemic alert value)로 임상시험 기간 중 회복되었으며 제미글립틴 50mg 투여와 관련성은 없었다. 이 시험에 대한 후반 28주 연장시험 기간 동안 제미글립틴 50mg을 52주간 추가 병용투여한 군에서 저혈당은 2명 (1.30%)에서 발생하였으며 각각 1단계 1명(1건)과 2단계(임상적으로 명백한 저혈당, Clinically significant hypoglycemia) 1명(1건)으로 2명 모두 임상시험 기간 중에 회복되었고 제미글립틴 50mg 투여와 관련성은 없었다.

2) 제미글립틴

(1) 임상시험

위약대조 단독요법 임상시험 2건을 통합한 분석에서 12~24주간 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 단독투여한 군을 포함하였다. 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 위약대조 단독요법 임상시험에서 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회	위약
-------	------------------	----

	N=126(%)	N=128(%)
관절통(Arthralgia)	6 (4.76)	0 (0)
코인두염(Nasopharyngitis)	4 (3.17)	8 (6.25)
세균뇨(Bacteriuria)	4 (3.17)	1 (0.78)

52주간 제미글립틴 50mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 코인두염(Nasopharyngitis, 4.44% vs 6.1%), 상기도감염(Upper respiratory tract infection, 1.1% vs 6.1%), 혈중 CPK 수치증가(Blood creatine phosphokinase increased, 2.22% vs 4.88%)가 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.44%) 이상에서 발생한 이상반응은 없었다.

24주간 진행된 1건의 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 50mg 1일 1회 또는 25mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회 N=140(%)	제미글립틴 25mg 1일 2회 N=141(%)	시타글립틴 100mg 1일 1회 N=140(%)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	8 (5.71)	4 (2.84)	6 (4.29)
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (5)	11 (7.8)	4 (2.86)
혈중 Amylase 수치증가(Blood amylase increased)	5 (3.57)	0 (0.00)	1 (0.71)
Lipase 수치증가(Lipase increased)	5 (3.57)	6 (4.26)	3 (2.14)
발열(Pyrexia)	3 (2.14)	6 (4.26)	3 (2.14)

52주간 메트포르민과 제미글립틴 50mg 1일 1회를 추가 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 설사(Diarrhoea, 0.71% vs 2.7%), 요로감염(Urinary tract infection, 0.71% vs 1.8%), 저혈당(Hypoglycaemia 0.71% vs 2.7%), 어지러움증(Dizziness, 0.71% vs 3.6%), 구역(Nausea, 1.43% vs 2.7%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(1.8%) 이상에서 발생한 이상반응은 무력증(Asthenia, 1.8%), 근육통(Myalgia, 1.8%)이 있었다.

24주간 진행된 메트포르민과 초기병용 임상 시험에서 제미글립틴 50mg과 메트포르민을 각각 단독 투여로, 제미글립틴 50mg과 메트포르민을 병용투여로 모두 1일 1회 투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 4와 같다.

표 4. 메트포르민과 초기 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg/메트포르민 N=141 (%)	제미글립틴 50mg N=142 (%)	메트포르민 N=150(%)
-------	-------------------------------	-------------------------	-------------------

소화불량(Dyspepsia)	13 (9.22)	7 (4.93)	10 (6.67)
코인두염(Nasopharyngitis)	12 (8.51)	19 (13.38)	18 (12)
어지럼증(Dizziness)	7 (4.96)	3 (2.11)	1 (0.67)
설사(Diarrhoea)	6 (4.26)	0 (0)	11 (7.33)
이상지질혈증(Dyslipidaemia)	4 (2.84)	7 (4.93)	3 (2)
두통(Headache)	4 (2.84)	5 (3.52)	3(2)
변비(Contipation)	1 (0.71)	5 (3.52)	1 (0.67)
요통(Back pain)	0 (0)	1 (0.7)	8 (5.33)

24주간 진행된 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 추가 병용투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 5와 같다.

표 5. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자의 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=107	위약 N=111
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (6.54)	5 (4.50)
저혈당(Hypoglycaemia)	9 (8.41)	3 (2.70)
어지럼증(Dizziness)	4 (3.74)	3 (2.70)

제미글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

12주간 진행된 중등도 및 중증 신장애 환자에게 제미글립틴50mg을 투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 6과 같다.

표 6. 중등도 및 중증 신장애 환자의 단독 또는 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=66 (%)	위약 N=66 (%)
저혈당증(Hypoglycaemia)	7(10.61)	5(7.58)
고혈당증(Hyperglycaemia)	2(3.03)	3(4.55)
고칼륨혈증(Hyperkalaemia)	2(3.03)	1(1.52)
코인두염(Nasopharyngitis)	4(6.06)	4(6.06)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	2(3.03)	1(1.52)
관절통(Arthralgia)	1(1.52)	2(3.03)
등통증(Back pain)	1(1.52)	2(3.03)
어지러움(Dizziness)	0(0)	3(4.55)
두통(Headache)	2(3.03)	0(0)
변비(Constipation)	2(3.03)	2(3.03)
설사(Diarrhoea)	2(3.03)	1(1.52)

52주간 제미글립틴 50mg 1일 1회를 투여한 중등도 및 중증 신장애 환자에서 연장기간(후반 40주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 12주 시험 대비 발생빈도가 (환자 수) 3% 이상 증가한 이상반응은 저혈당(Hypoglycaemia, 8.0% vs. 16.0%), 고혈당증(Hyperglycaemia, 2.0% vs. 6.0%), 코인두염(Nasopharyngitis 6.0% vs. 14.0%), 관절통(Arthralgia, 4.0% vs. 10.0%), 등통증(Back pain, 2.0% vs. 6.0%)이 있었고, 12주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(4.0%) 이상에서 발생한 이상반응은 손발톱진균증(Onychomycosis, 4.0%), 위장염(Gastroenteritis, 4.0%) 근육연축(Muscle spam, 4.0%), 가슴불편감(Chest discomfort, 4.0%), 가려움증(Pruritus, 6.0%)이 있었다.

인슐린 단독 또는 메트포르민과의 병용으로 투여 받은 환자 중 적절히 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용투여한 임상시험에서 3.0% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 7과 같다.

표 7. 인슐린과 병용 또는 인슐린 및 메트포르민과 병용요법 임상시험에서 3.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=192 (%)	위약 N=96 (%)
증상을 동반한 저혈당 (Symptomatic Hypoglycaemia)	11(5.7)	5(5.2)
증상을 동반한 고혈당 (Symptomatic Hyperglycaemia)	10(5.2)	6(6.3)
코인두염(Nasopharyngitis)	9(4.7)	2(2.1)
인두염(Pharyngitis)	7(3.6)	1(1.0)

저혈당

제미글립틴 50mg 1일 1회로 12주~24주간 진행된 단독요법 임상시험 2건에서 저혈당은 2명(1.59%)이 보고되었고, 24주간 진행된 메트포르민과의 추가 병용요법 임상시험에서 1명(0.71%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg을 1일 1회 메트포르민 최대 2000mg과 초기 병용요법 임상시험에서 저혈당은 3명(2.13%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg 1일 1회로 52주간 투여 시 연장기간(후반 28주) 동안 보고된 저혈당은 병용요법 임상시험에서 3명(2.7%)이 있었다. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 1일 1회 추가 병용투여 한 임상시험에서 저혈당은 10명(9.35%)이 보고되었다. 중등도 및 중증 신장장애 환자에서 12주간 진행된 임상시험에서 저혈당 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군에서 9명(13.6%), 위약군에서 6명(9.1%)이 보고되었으며, 위약 투여군을 리나글립틴으로 변경한 총 52주간 활성대조 연장 임상시험 기간 동안 보고된 저혈당은 제미글립틴 50mg 투여군에서 10명(20.0%), 활성대조군에서 15명(28.9%)이었다. 보고된 저혈당은 대부분 경증이었고 모두 회복되었다.

인슐린 단독 또는 메트포르민과 병용투여로 적절히 혈당 조절이 되지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용투여 한 임상시험에서 저혈당 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군에서 29명(15.1%), 위약군에서 15명(15.6%)이 보고되었다. 이 중 증상을 동반한(Symptomatic) 저혈당의 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군 11명(5.7%), 위약군 5명(5.2%)으로 경증 또는 중등증이었고 모두 회복되었고 대부분 제미글립틴과 관련은 없었다. 증상을 동반하지 않은(Asymptomatic) 저혈당의 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군 21명(10.9%), 위약군 10명(10.4%)이었다.

과민반응

24주간 진행된 활성대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 25mg 1일 2회 투여군에서 연장기간(후반 28주) 동안 제미글립틴 50mg 1일 1회로 변경하여 복용한 군에서 과민반응이 2명(1.71%) 보고되었고, 제미글립틴과 관련은 없었다.

수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다.

(2) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제미글립틴(단일제)의 재심사를 위하여 6년 동안 3,036명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.17%(248/3,036명, 총 328건)로

보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다. 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현 빈도	기관계	중대한 이상사례 0.36%(11/3,036명, 15건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	급성체장염
	호흡기계 질환	만성폐쇄성기도질환, 천식악화, 호흡곤란
	전신적 질환	피로, 가슴통증
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증
	투여부위 장애	연조직염
	혈소판, 출혈, 응고 장애	두개강내출혈
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	전신적 질환	전신쇠약

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

발현 빈도	기관계	예상하지 못한 이상사례 3.66%(111/3,036명, 144건)	예상하지 못한 약물이상 반응 0.10%(3/3,036명, 3건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	위창자내공기참, 급성체장염, 위궤양, 잇몸부기, 치아질환, 치주염	
	중추 및 말초신경계 장애	다발신경병증, 감각이상, 눈떨림, 신경통, 척추관협착	
	호흡기계 질환	가래질환, 부비동염, 만성폐쇄성기도질환, 천식악화, 호흡곤란	
	피부와 부속기관 장애	발진, 진균피부염, 피부염, 두드러기, 지루성피부염, 피부질환	발진
	간 및 담도계 질환	간염, 감마-GT증가, 지방간	
	대사 및 영양 질환	전해질이상	
	근육-골격계 장애	골격통, 골다공증, 골관절염, 인대장애	
	비뇨기계 질환	방광염, 혈중크레아티닌증가, 급성신부전, 단백뇨, 신경인성방광, 요도협착	혈중크레아티닌증가
	전신적 질환	피로, 가슴통증, 다리통증, 독감유사증후, 체중증가	
	청력 및 전정기관 장애	멀미, 상세불명의귀질환, 이명	멀미
	시각장애	녹내장, 알레르기결막염	
	자율신경계 장애	식욕부진	

	적혈구 장애	빈혈, 엽산결핍, 철결핍 빈혈	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	
	심장박동 장애	두근거림, 부정맥	
	일반적 심혈관 질환	고혈압악화, 혈압상승	
	정신 질환	불면증	
	투여부위 장애	연조직염	
	혈소판, 출혈, 응고 장애	두개강내출혈, 타박상	
	내분비 질환	갑상샘염	
	백혈구, RES 장애	백혈구증가증	
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증	
	생식기능 장애(여성)	불규칙월경	
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	기타 용어	찢긴상처	
	위장관계 장애	복통, 위식도역류	
	호흡기계 질환	기침, 비염, 기관지염	
	간 및 담도계 질환	ALT증가, AST증가	

3) 시판 후 국내외 자발보고

다음은 제미글립틴(단일제)의 시판 후 추가로 확인된 이상사례(Adverse Event)이다. 이러한 이상사례는 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- 구토, 두드러기, 말초부종, 발진, 스티븐스-존슨증후군, 얼굴부종, 입술부기, 저혈당 반응, 체장염, 폐렴

3) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨병 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.

다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기(최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.

제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

(2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 8. 위약 대조 시험에서의 이상반응a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생	진균감염**		회음부 괴저(푸르니에 괴저) ^b

		식기 감염 ^{a,b,c} 요로 감염 ^b			
대사 및 영양	저혈당 (설포닐 우레아 또는 인 슐린과 함께 사 용할 때) ^b		체액량 감소 ^{b,e} 구갈 ^{**}	당뇨병성 케톤산 증 ^{b,f}	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비 ^{**} 구강건조 ^{**}		
근골격계 및 결 합조직		요통			
신장 및 비뇨기 계		배뇨통 다뇨 ^{*,g}	야간뇨 ^{**} 신장장애 ^{**,b}		
생식기계 및 유 방			외음부 가려움증 ^{**} 생식기 가려움증 ^{**}		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^h 신장 크레아티닌 청소율 감소 ^b 이상지질혈증 ⁱ	중 크레아티닌 상승 ^{**,b} 혈중 요소 상승 ^{**} 체중 감소 ^{**}		

a이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.

b추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

c외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.

d요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

e체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

f제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

g다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

h헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

i다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

**연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피

험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며 (다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 $\leq 1.8\%$).

모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및

설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험 대상자의 3.7%에서 보고되었다.

DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다 (4. 일반적 주의, 2) 다파글리플로진, (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2%와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m² 이상 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5%와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 2) 다파글리플로진, (12) 회음부 괴저(푸르니

에 괴저) 참조).

제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.

(4) 시판 후 조사

다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 황반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진. 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 '흔하게'에 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 다파글리플로진(단일제) 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59% (805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게(0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성체장염, 만성체장염	-
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경압박	-
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 게실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추골절, 정강뼈골절	-
	눈장애	각막염	-
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	-
	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	심장 장애	협심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코	-

		울성간경화	
	정신질환	우울증, 자살시도	-
	신생물	위선암	-
	방어기전 장애	아나필락시스반응	-
흔하지 않게(0.1 ~ 1%미만)	감염 및 침습	급성신우신염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 15.73%(476/3,027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반 응 3.67%(111/3,027명, 129건)
드물게(0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	만성위염, 장계실, 위창자내 공기참, 잦은장운동, 위장 염, 대장용종, 장천공, 명치 불편, 기능성위장장애, 미란 성위염, 잇몸장애, 잇몸통 증, 치질, 열공탈장, 과민성 대장증후군, 흑색변, 급성체 장염, 만성체장염	위염, 위장장애, 복부불편 함, 복통, 식도염, 하복부 통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	간박뇨, 당뇨병성신증, 과민 성방광, 미세알부민뇨, 복압 성요실금, 배뇨주저, 요로결 석	소변이상, 간박뇨
	임상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소 증	체중증가, 혈중젖산증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸림, 긴장성두 통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불 명, 신경압박, 신경통, 말초 신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동 염, 편도선염, 게실염, 단순 포진, 다래끼, 관절농양, 후 두염, 중이염, 골반염, 치관 주위염, 폐렴, 폐결핵, 비 염, 발톱무좀	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부 종, 얼굴통증, 온감, 독감유 사증후	가슴통증, 피로, 통증, 부 종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양 성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식 기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감	월경불순, 생식기부종, 외음 부질불편감
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 양 알레르기피부염, 접촉성피 부염, 당뇨병성족부궤양, 발	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부 병변

		한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	
	근육-골격계 장애	옆구리통증, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관내이물, 손골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상	-
	눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	-
	호흡기계 질환	입인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유뇨증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유뇨증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의 뇌하수체신생물	상세불명의 뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	-
흔하지 않게(0.1 ~ 1%미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	-
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	-

	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립성저혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	-
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭염증	-
	청력 및 전정기관 장애	이명	-

4. 일반적 주의

1) 제미글립틴

(1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여

다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 제미글립틴과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여 시 저혈당이 관찰되었다. 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다.

(2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

다른 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. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

(3) 수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 제미글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 제미글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

(4) 과민반응

시판 후 제미글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 스티븐스-존슨증후군을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 제미글립틴을 중단하고 반응에 대한 다른 잠재적인 원인을 파악하며 다른 당뇨 치료요법을 실시한다.

2) 다파글리플로진

(1) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.

(2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용

다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연

구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다.

(3) 케톤산증

다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다. 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 체장장애(예: 제 1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.

(4) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 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.

(5) 생식기 감염증 (진균 포함)

다파글리플로진은 생식기 감염 (진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염 (진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염 (진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료

한다.

(6) 고령 환자

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

(7) 뇨 실험실 평가

다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

(8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(9) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있으므로, 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

(10) 체중감소

다파글리플로진은 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.

(11) 하지 절단

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계절 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.

(12) 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. (3. 이상반응, 2) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) 참조). 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

다파글리플로진을 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. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

5. 상호작용

1) 제미글립틴/다파글리플로진 병용: 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 이 약의 주성분

인 제미글립틴과 다파글리플로진 간 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다. 이는 두 약물을 함께 복용할 때 제미글립틴이나 다파글리플로진 모두 용량 조절의 필요가 없음을 나타낸다.

2) 제미글립틴

① 제미글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. 제미글립틴과 대사체들은 In vitro 시험에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 제미글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 제미글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)과 같은 기전을 공유하는 CYP3A4를 유도하지 않았고 P-당단백 매개수송을 고농도에서 약하게 저해하였다. 따라서 제미글립틴은 임상용량에서 P-당단백의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.

② 제미글립틴의 다른 약물에 대한 영향

제미글립틴은 약물상호작용 연구에서 메트포르민과 피오글리타존, 글리메피리드, 로수바스타틴, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에 근거하여 제미글립틴은 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 및 유기양이온 수송체 (OCT)의 기질인 약물과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

- 메트포르민: 제미글립틴 50mg과 OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 메트포르민의 최고혈중농도는 13% 감소하였으나, 혈중 AUC는 변하지 않았다.

- 피오글리타존: 제미글립틴 200mg과 CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 피오글리타존의 최고혈중농도는 17%, 혈중 AUC는 15% 감소하였으나, 피오글리타존 활성대사체들의 최고혈중농도와 혈중 AUC는 변하지 않았다.

- 글리메피리드: 제미글립틴 50mg 반복투여 후 정상상태에서 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 단회 병용 투여 하였을 때 글리메피리드의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 제미글립틴 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 로수바스타틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 다파글리플로진: 다양한 UGT isozyme 의 기질인 다파글리플로진 10 mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 다파글리플로진의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 엠파글리플로진: 다양한 UGT 1A9 에 의해 주로 대사되는 엠파글리플로진 25mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 엠파글리플로진의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

③ 제미글립틴에 대한 다른 약물의 영향

메트포르민, 피오글리타존, 로수바스타틴, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토코나졸은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 다른 CYP3A4 저해제들도 제미글립틴과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다. 리팜피신(리팜핀)은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴의 체내노출을 유의하게 감소시켰다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신(리팜핀), 텍사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리

파부틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 메트포르민: OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000mg과 제미글립틴 50mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
- 피오글리타존: CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30mg과 제미글립틴 200mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
- 케토코나졸: CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 1일 1회 400mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50mg을 단회투여 하였을 때, 모약물과 대사체의 약리활성을 고려하여 합성한 약리활성체는 케토코나졸과 병용 시 약 1.9배 증가하였다.
- 리팜피신(리팜핀): CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신(리팜핀)을 1일 1회 600mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50mg을 단회투여 하였을 때, 제미글립틴의 최고혈중농도는 59%, 혈중 AUC는 80% 감소하였다. 제미글립틴 활성대사체의 최고혈중농도는 거의 변하지 않았고 혈중 AUC는 36% 감소하였다.
- 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
- 다파글리플로진: 다양한 UGT isozyme 의 기질인 다파글리플로진 10 mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
- 엠파글리플로진: 다양한 UGT 1A9 에 의해 주로 대사되는 엠파글리플로진 25mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

3) 다파글리플로진

① 약력학적 상호작용

- 이뇨제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

② 약동학적 상호작용

- 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.
- 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

- 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.
- 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투

여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

- 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

④ 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20 mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

⑤ 기타 상호작용

흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

⑥ 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

⑦ 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 제미글립틴

① 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

② 동물시험 결과, 제미글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2시간에 최대 48.1%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 1.6%가 태반을 통과하여 양수에서 검출되었으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

(2) 다파글리플로진

임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 다파글리플로진의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.

다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

2) 수유부

(1) 제미글립틴

제미글립틴은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 동물시험에서 제미글립틴은 랫드에서 혈장과 유즙에서 1: 4~10비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 제미글립틴을 수유부에는 투여하지 않는다.

(2) 다파글리플로진

다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안된다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 제미글립틴

제미글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 제미글립틴 50mg을 일일 600mg까지 10일 반복투여 한 경험이 있다. 제미글립틴 일일 600mg을 단회 투여한 연구에서 심박동 증가가 한 건 관찰되었다. 사람에서 일일 600mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

2) 다파글리플로진

다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

10. 취급상의 주의

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직

하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

3) [다파글리플로진프로판디올수화물/에보글립틴타르타르산염 복합제]

사용상의 주의사항(안)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 에보글립틴이나 다파글리플로진 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 (디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 또는 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 저해제에 의한 아나필락시스 또는 혈관부종 병력이 있는 환자를 포함한다)
- 2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심부전 환자 : 이 약의 주성분인 에보글립틴은 New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서 에보글립틴의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

2) 체액량 감소 및/또는 신기능 장애 환자

- (1) 건강한 성인에서 에보글립틴에 표지하여 투여한 방사능의 약 46.1%가 뇨를 통해 배설되고, 약 42.8%가 대변을 통해 배설됨을 확인하였다. 이는 원체와 대사체를 포함한 것으로, 중등도, 중증 및 혈액투석 중인 말기 신장애 환자에서 정상 신기능을 가진 환자에 비해 원체의 증가된 혈중농도가 지속될 우려가 있기 때문에 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여한다.

- (2) 다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m²미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m²미만인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중등도의 신장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

- 3) 중증 간장애 환자 : 이 약의 주성분인 에보글립틴은 중증의 간장애 환자에 대한 임상시험 경험이 없다. 다파글리플로진의 간장애 환자에 대한 임상시험 경험은 제한적이며 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다(용법·용량 항 참조)

- 4) 급성 췌장염 : 이 약의 주성분인 에보글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적이고 중증의 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 에보글립틴의 투여를 중단해야 하며, 다시 투여해서는 안 된다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.

3. 이상반응

1) 에보글립틴/다파글리플로진 병용

메트포르민과 다파글리플로진의 병용 투여로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 에보글립틴 5mg 또는 그 위약을 1일 1회 52주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 1.0% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 1과 같다

표 1. 메트포르민과 다파글리플로진로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 에보글립틴을 추가 병용한 52주간 위약 대조 시험에서 1.0% 이상의 환자에서 보고된 이상 반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=141 (%)	위약 N=141 (%)
각종 위장관 장애		
변비(Constipation)	3(2.13%)	1(0.71%)
만성 위염(Chronic gastritis)	3(2.13%)	0(0.00%)
대장 용종(Large intestine polyp)	3(2.13%)	0(0.00%)
위 궤양(Gastric ulcer)	2(1.42%)	1(0.71%)
위 식도 역류 질환 (Gastroesophageal reflux disease)	2(1.42%)	0(0.00%)
치핵(Haemorrhoids)	2(1.42%)	0(0.00%)
소화 불량(Dyspepsia)	1(0.71%)	2(1.42%)
감염 및 기생충 감염		
질 감염(Vaginal infection)	3(2.13%)	0(0.00%)
대상 포진(Herpes zoster)	2(1.42%)	1(0.71%)
방광염(Cystitis)	2(1.42%)	0(0.00%)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통(Arthralgia)	2(1.42%)	3(2.13%)
근육통(Myalgia)	2(1.42%)	1(0.71%)
회전 근개 증후군(Rotator cuff syndrome)	2(1.42%)	2(1.42%)
척추 내 추간판 장애 (Intervertebral disc disorder)	0(0.00%)	2(1.42%)
각종 눈 장애		
당뇨성 망막 병증(Diabetic retinopathy)	0(0.00%)	2(1.42%)
손상, 중독 및 시술 합병증		
인대 염좌(Ligament sprain)	2(1.42%)	1(0.71%)
발 골절(Foot fracture)	0(0.00%)	2(1.42%)
각종 신경계 장애		
어지러움(Dizziness)	2(1.42%)	1(0.71%)
두통(Headache)	1(0.71%)	2(1.42%)
생식계 및 유방 장애		
유방 통증(Breast pain)	0(0.00%)	2(1.42%)
피부 및 피하 조직 장애		
소양증(Pruritus)	0(0.00%)	2(1.42%)
귀 및 미로 장애		
감각 신경 난청(Deafness neurosensory)	2(1.42%)	0(0.00%)
각종 혈관 장애		
고혈압(Hypertension)	1(0.71%)	2(1.42%)

저혈당

메트포르민과 다파글리플로진의 병용 투여로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 에보글립틴 5mg 또는 그 위약을 1일 1회 52주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 저혈당은 에보글립틴 5mg 투여군에서 1명(0.71%), 위약 투여군에서 1명(0.71%) 보고되었으며, 모두 무증상 저혈당(asymptomatic hypoglycemia)으로 별다른 조치 없이 임상시험 기간 중 회복되었으며 임상시험용의약품과의 인과관계는 관련성 있음이었다.

2) 에보글립틴

(1) 단독요법

12주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 2.5mg, 5mg, 10mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 에보글립틴에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 12주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에 보 글 립 틴 2.5mg N=39	에 보 글 립 틴 5mg N=44	에 보 글 립 틴 10mg N=38	위약 N=36
위염(gastritis)	2(5.1%)	1(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
치주염(periodontitis)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)
코인두염(nasopharyngitis)	1(2.6%)	4(9.1%)	1(2.6%)	1(2.8%)
발 기 부 전 (e r e c t i l e dysfunction)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)

24주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 5mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 24주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에 보 글 립 틴 5mg N=78	위약 N=80
소화불량(dyspepsia)	0(0.0%)	3(3.8%)
코 인 두 염 (nasopharyngitis)	5(6.4%)	5(6.3%)
관절통(arthralgia)	3(3.8%)	0(0.0%)

52주간 에보글립틴 5mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 치통(toothache, 1.3% vs 3.1%), 접촉성 피부염(Dermatitis contact, 1.3% vs 3.1%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(3.1%) 이상에서 발생된 이상반응은 없었다.

(2) 병용요법

24주간의 활성약 대조 병용요법 시험에서 환자는 메트포르민의 안정된 용량에 에보글립틴 5mg 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여 받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 4와 같다.

표 4. 24주간 활성약 대조 병용요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에 보 글 립 틴 5mg N=111	시 타 글 립 틴 100mg N=108
소화불량(dyspepsia)	5(4.5%)	3(2.8%)
설사(diarrhoea)	4(3.6%)	1(0.9%)
코 인 두 염	8(7.2%)	9(8.3%)

(nasopharyngitis)		
가려움증(pruritus)	4(3.6%)	1(0.9%)

52주간 메트포르민과 에보글립틴 5mg을 1일 1회 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 위염(gastritis, 0.9% VS 2.2%), 상기도감염(upper respiratory tract infection, 2.7% vs 4.3%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.2%) 이상에서 발생한 이상반응은 좌골신경통(sciatica, 2.2%)이 있었다.

저혈당

24주간의 단독요법 및 병용요법 시험에서 에보글립틴 5mg을 투여받은 환자의 저혈당은 각각 1명(단독요법 1.3%, 병용요법 0.9%)이 보고되었고, 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 취해진 조치 없이 회복되었다.

활력징후

에보글립틴을 투여받은 환자에서 활력징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다.

3) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨병 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.

다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기(최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.

제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623인-년(patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

(2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 5. 위약 대조 시험에서의 이상반응^a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{a,b,c} 요로 감염 ^b	진균감염 ^{**}		회음부 괴저(푸니에 괴저) ^b
대사 및 영양	저혈당 (설폰닐		체액량 감소 ^{b,e}	당뇨병성 케톤산	

	우레아 또는 인 슐린과 함께 사 용할 때) ^b		구갈 ^{**}	증 (제2형 당뇨 병 환자인 경 우) ^{b,f}	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비 ^{**} 구강건조 ^{**}		
근골격계 및 결 합조직		요통			
신장 및 비뇨기 계		배뇨통 다뇨 ^{*g}	야간뇨 ^{**}		간질성 신세뇨관 염
생식기계 및 유 방			외음부 가려움증 ^{**} 생식기 가려움증 ^{**}		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^h 치료 초기 신장 크레아티닌 청소 율 감소 ^b 이상지질혈증 ⁱ	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 ^{**b} 혈중 요소 상승 ^{**} 체중 감소 ^{**}		

^a이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.

^b추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

^c외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.

^d요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

^e체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

^f제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

^g다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

^h헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

ⁱ다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

*피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

**연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다(다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 ≤1.8%).

모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.

DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다 (4. 일반적 주의, 4) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증

내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2%와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m²이상 60 mL/min/1.73m²미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5%와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑦ 회음부 괴저 (푸니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 11) 회음부 괴저(푸니에 괴저) 항 참조).

제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.

(4) 시판 후 조사

다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 황반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진. 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 ‘흔하게’에 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59%(805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게 (0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성체장염, 만성체장염	-
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경압박	-
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 게실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추골절, 정강뼈골절	-
	눈장애	각막염	-
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	-
	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	심장 장애	협심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	-
	정신질환	우울증, 자살시도	-
	신생물	위선암	-
흔하지 않게 (0.1 ~	방어기전 장애	아나필락시스반응	-
	감염 및 침습	급성신우신염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-

1 % 미만)			
---------	--	--	--

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 15.73%(476/3,027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.67%(111/3,027명, 129건)
드물게 (0.01 ~ 0.1% 미만)	위장관계 장애	만성위염, 장계실, 위창자내공기참, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복잡성요실금, 배뇨주저, 요로결석	소변이상, 긴박뇨
	임상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸림, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 계실염, 단순포진, 다래끼, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무좀	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 독감유사증후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감	월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	옆구리통증, 근성유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관	-

		내이물, 손 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상	
	눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	-
	호흡기계 질환	입인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유노증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유노증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의뇌하수체신생물	상세불명의뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	-
흔 하 지 않게 (0.1 ~ 1 % 미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	-
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증

관 장애		
근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
눈장애	당뇨병성망막병증	-
호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
혈관 질환	기립성저혈압	
심장 장애	두근거림	두근거림
정신질환	불면증	-
간 및 담도계 질환	지방간, 담낭용종	-
청력 및 전정기관 장애	이명	-

4. 일반적 주의

1) 중증 및 장애를 동반한 관절통

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 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 이 약의 투여를 중지한다.

2) 수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 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.

3) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용

이 약의 주성분인 다파글리플로진의 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

4) 케톤산증

이 약의 주성분인 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 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.

많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다. 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 체장장애(예: 제 1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 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.

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.

5) 요로성 패혈증과 신우신염

이 약의 주성분인 다파글리플로진 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 감염증(진균 포함)

이 약의 주성분인 다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

7) 고령 환자

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

8) 이 약의 주성분인 다파글리플로진의 작용기전으로 인하여 이 약을 투여하는 환자들은 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

9) 이 약의 주성분인 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를

악화시킬 수 있으므로, 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

10) 하지 절단

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.

11) 회음부 괴저(푸니에 괴저)

이 약의 주성분인 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다 (3. 이상반응, 3) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸니에 괴저) 항 참조). 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.

5. 상호작용

1) 에보글립틴/다파글리플로진 병용: 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 이 약의 주성분인 에보글립틴 5mg과 다파글리플로진 10mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 두 약물의 약동학에 대해 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

2) 에보글립틴

(1) 에보글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. In vitro 시험에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 에보글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)의 기질임과 BCRP의 약한 기질임이 밝혀졌으나, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않았다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니었고 및 이들을 저해하지도 않았다. 따라서 에보글립틴은 임상용량에서 이들 수송체들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.

(2) 에보글립틴과 다른 약물과의 상호작용

① 메트포르민 : 에보글립틴 5mg과 OCT1 및 OCT2 기질인 메트포르민을 1,000mg 1일 2회 투여로 정상상태에 도달하도록 반복투여했을 때, 에보글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

② 클래리스로마이신 :CYP3A4의 강력한 억제제인 클래리스로마이신을 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 Cmax는 2.1배 증가하고, AUC는 2.0배 증가하였다. CYP3A4 억제제와 병용투여시 에보글립틴의 약동학적 노출이 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.

③ 리팜피신 : CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신을 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 Cmax는 유의한 변화가 없었으나, AUC는 63% 감소하였다.

④ 피오글리타존 :에보글립틴 5mg과 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존 30mg을 병용하여 반복 투여 했을 때, 에보글립틴 또는 피오글리타존의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

⑤ 글리메피리드 :에보글립틴 5mg과 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 글리메피리드의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

⑥ 다파글리플로진 :에보글립틴 5mg과 UGT1A9의 기질인 다파글리플로진 10mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 다파글리플로진의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

⑦ 엠파글리플로진 :에보글립틴 5mg과 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9의 기질인 엠파글리플로진 25mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 엠파글리플로진의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

3) 다파글리플로진

(1) 약력학적 상호작용

① 이뇨제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.

② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

(3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

(4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

다파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 한다. 혈청 리튬 농도를 관찰하기 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다.

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 반응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20 mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

(5) 기타 상호작용

흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 에보글립틴, 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

(7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과와 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약 또는 이 약의 개별성분의 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없다. 이 약으로 생식 발생독성 시험은 수행되지 않았으나, 각 개별 성분에 대한 동물시험 결과 에보글립틴은 임신한 동물의 태반을 통과하여 태자의 혈액에서 검출되었으며 다파글리플로진을 랫트에 투여하였을 때 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간에 신장 발달 독성이 나타났다. 임부에서 이 약의 사용은 권장되지 않으며, 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부

이 약 및 이 약의 개별 주성분 및 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물시험에서 이 약의 개별 주성분인 에보글립틴 또는 다파글리플로진과 그 대사체가 유즙으로 분비되고, 수유를 받는 새끼에서 다파글리플로진의 약리학적으로 매개된 영향이 나타난 것이 확인되었다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 수유 중 이 약을 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

에보글립틴과 다파글리플로진 병용 임상 3상 시험에 참여한 환자(총 283명, 무작위배정 기준) 중 65세 이상 고령자는 65명(23.0%)이었다. 고령자에서의 투여에 대해서는 충분히 연구되지 않았다.

고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량 투여가 발생하는 경우, 개별 주성분의 정보를 확인하고 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다.

2) 에보글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 에보글립틴을 일일 60 mg까지 단회투여한 경험이 있다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

3) 다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 의약품 오용에 의한 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

4) [다파글리플로진프로판디올수화물/글리메피리드 복합제]

사용상의 주의사항(안)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및/또는 첨가제 및/또는 설폰닐우레아계, 설폰닐아미드계 약물에 대해 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증 및 병력을 가진 환자, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자
- 3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
- 4) 중증 신기능장애 환자
- 5) 중증 간기능장애 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 7) 중증 감염증, 수술 전후, 중증 외상이 있는 환자(인슐린 요법을 적용한다.)
- 8) 설사, 구토 등 위장장애가 있는 환자(음식물의 흡수 부전에 의해 저혈당을 일으킬 우려가 있다)
- 9) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다파글리플로진

(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애($eGFR\ 60\text{mL/min/1.73m}^2$ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 $eGFR\ 45\text{mL/min/1.73m}^2$ 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법·용량항 참조). 중등도의 신장장애 환자에서 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

2) 글리메피리드

투약 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.

- (1) 비협조적 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남) 환자
- (2) 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자
- (3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자

- (4) 식사를 변경했을 경우
- (5) 알코올섭취자, 특히 식사를 거른 환자의 경우
- (6) 신기능장애 환자(이 약의 혈당강화 작용에 좀 더 민감한 반응을 나타낼 수 있다.)
- (7) 간기능장애 환자
- (8) 글리메피리드를 과량 복용한 환자
- (9) 비대칭성 내분비계질환(예, 갑상샘이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전 환자) : 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.
- (10) 고령자
- (11) 기타 약물과의 병용투여(5. 약물상호작용, 2) 글리메피리드항 참조)

이러한 경우 특히 주의 깊게 혈당을 모니터링할 필요가 있으므로, 환자는 의사 또는 약사에게 이러한 요인들 및 저혈당 증상을 겪은 적이 있는지 등에 대해 알려야 한다. 만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전체를 조정할 필요가 있다. 투약도중 기타 질환이 발생한 경우 또는 환자의 생활방식이 바뀐 경우에도 그러하다. 점진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 베타차단제, 클로니딘, 레저르핀, 구아네티딘, 기타 교감신경차단제 등을 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절에 의한 저혈당의 제증상(3. 이상반응 항 참조)이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.

3. 이상반응

1) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨병 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.

다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기(최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.

제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중간값은 48개월이었다. 총 30,623인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

(2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응^a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식	진균감염**		회음부 괴저(푸르니에 괴저) ^b

		기 감염 ^{a,b,c} 요로 감염 ^b			
대사 및 영양	저혈당 (설폰닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^b		체액량 감소 ^{b,e} , 구갈 ^{**}	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자인 경우) ^{b,f}	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비 ^{**} 구강건조 ^{**}		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨 ^{*,g}	야간뇨 ^{**}		간질성 신세뇨관염
생식기계 및 유방			외음부 가려움증 ^{**} 생식기 가려움증 ^{**}		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^h 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소 ^b 이상지질혈증 ⁱ	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 ^{**,b} 혈중 요소 상승 ^{**} 체중 감소 ^{**}		

^a이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.

^b추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

^c외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.

^d요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

^e체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

^f제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

^g다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

^h헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

ⁱ다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

^{*}피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비

해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

**연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 $\leq 1.8\%$).

모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.

DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중간값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다(4. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진 (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지

않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2%와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m²이상 60 mL/min/1.73m²미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진 11) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).

제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중간값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진 군 1건, 위약군 5건이었다.

(4) 시판 후 조사

다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 황반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진. 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 ‘흔하게’에 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59%(805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게(0.01~0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	-
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경압박	-
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 폐실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추골절, 정강뼈골절	-
	눈장애	각막염	-
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	-

	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	심장 장애	협심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	-
	정신질환	우울증, 자살시도	-
	신생물	위선암	-
	방어기전 장애	아나필락시스반응	-
흔하지 않게(0.1 ~ 1%미만)	감염 및 침습	급성신우신염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 15.73%(476/3,027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.67% (111/3,027명, 129건)
드물게(0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	만성위염, 장계실, 위창, 자내공기참, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복합성요실금, 배뇨주저, 요로결석	소변이상, 긴박뇨
	임상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸림, 긴장성 두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 계실염, 단순포진, 다래끼, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무좀	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 독	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감

		감유사증후	
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질 불편감	월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	요구리통증, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관내이물, 손 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상	-
	눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	-
	호흡기계 질환	입인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 홍조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유노증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살 시도	불안장애, 유노증

흔하지 않게(0.1~1%미만)	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의뇌하수체신생물	상세불명의뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	-
	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부 불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	-
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립성저혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	-
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭용종	-
	청력 및 전정기관 장애	이명	-

2) 글리메피리드

글리메피리드의 임상시험 결과 및 기타 설폰닐우레아계 약물에 대한 정보에 의하면, 다음의 이상반응을 고려해야 한다.

(1) 저혈당 : 글리메피리드의 혈당강화 작용의 결과로서 저혈당이 발생하거나 연장될 수 있다. 저혈당의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면, 수면장애, 불안, 공격

성, 집중력 저하, 민첩성 또는 행동력 저하, 우울, 혼란, 언어이상, 실어증, 시각장애, 진전, 불완전마비, 지각이상, 어지럼, 무력감, 자제력 상실, 일시적인 정신착란, 뇌경련, 졸음, 의식상실 및 혼수, 얇은 호흡, 서맥 등이 있다. 또한 아드레날린성 역조절의 징후로서 발한, 차고 습한 피부, 불안, 빈맥, 고혈압, 두근거림, 협심증, 심부정맥 등의 증상이 나타날 수 있다. 중증 저혈당의 임상증상은 뇌졸중과 유사하다. 대부분의 경우 저혈당을 교정하면 임상증상은 없어진다.

(2) 눈 : 특히 투여초기에 혈당치 변화에 따라 조절변화, 시야흐림 등 일시적인 시각이상이 나타날 수 있다.

(3) 위장관계 : 때때로 구역, 구토, 상복부의 포만감 또는 압박감, 복통, 설사 등의 소화기계 증상이 나타나는 경우가 있다.

(4) 간장 : 빈도불명의 간내 효소 증가, 매우 드물게 간기능이상(예, 담즙분비장애, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능부전에 이를 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(5) 혈액계 : 심각한 혈액상의 변화가 나타날 수 있다. 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 범혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 설폰닐우레아계 약물에서 재생불량성 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

시판 후 사용경험에서 빈도는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 $10,000/\mu\text{L}$ 미만 및 혈소판감소성 자반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.

(6) 과민반응 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응(예, 가려움, 두드러기, 발진 등)이 나타나는 경우가 있다.

이런 반응들은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압강하 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행된다. 그러므로 두드러기가 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려야 한다. 설폰닐우레아, 설폰아미드 및 그 유도체와의 교차 알레르기 반응이 일어날 수도 있다.

시판 후 조사에서 글리메피리드로 치료한 환자에서 아나필락시스, 혈관부종 및 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)과 같은 심각한 반응을 포함한 과민반응이 보고되었다. 이러한 반응이 의심되는 경우 글리메피리드를 즉시 중단하고 반응에 대한 다른 잠재적 원인을 평가하고 당뇨병에 대한 다른 치료를 시작한다.

(7) 기타 : 매우 드물게 알레르기 혈관염, 피부의 광민감반응, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다.

위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특정한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다. 시판 후 조사결과, 글리메피리드로 치료한 환자에서 미각장애, 탈모, 체중증가가 보고되었다. (빈도 불명)

(8) 국내에서 6년 동안 12,056명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.2 % (149명/12,056명)로 보고되었다. 저혈당증이 0.75 % (102례, 90명)로 가장 많았고 그 다음은 어지럼 0.08 % (10명), 간기능이상 0.07 % (8명), 복통 0.06 % (7명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운

이상반응으로 관절통, 소화불량, 얼굴부종이 각 2례, 발기불능, 탈모, 안면홍조, 위염이 각 1례씩 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 다파글리플로진

(1) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.

(2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용

다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

(3) 케톤산증

다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 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.

많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다.

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 체장장애(예: 제 1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

다파글리플로진의 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 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성

케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.

(4) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 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.

(5) 생식기 감염증(진균 포함)

다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

(6) 고령 환자

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

(7) 뇨 실험실 평가

다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

(8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(9) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

(10) 체중감소

혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상 시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.

(11) 하지 절단

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.

(12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중

재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 과저가 보고되었다 (3. 이상반응, 1) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 과저 (푸르니에 과저) 참조). 회음부 과저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

다파글리플로진을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 과저 여부를 확인해야 한다. 회음부 과저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

2) 글리메피리드

(1) 최적의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 글리메피리드의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법·운동요법 그리고 필요한 경우 체중감량 등을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분히 이루어지지 않는 상태(고혈당)의 임상징후는 빈뇨, 갈증, 구갈, 피부건조 등이다.

(2) 투약을 시작할 때 의사 또는 약사는 글리메피리드의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법·운동요법과 병행할 때 글리메피리드의 효과 등을 환자에게 알려야 하고, 또한 환자의 적극적인 협력이 중요하다는 것을 강조해야 한다.

(3) 저혈당은 당(글루코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕덩어리, 당이 첨가된 과일주스, 당이 첨가된 차 등)을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20 g 정도의 당을 항상 휴대하여야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생소인을 환자 및 환자가족에게도 설명한다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있다. 인공감미제는 저혈당을 조절하는데 효과가 없다.

(4) 설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 적극적인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다.

(5) 다른 의사 또는 약사에게 치료받을 경우(예, 입원시, 사고 후, 공휴일에 아플 때 등) 환자는 자신의 당뇨상태 및 이전의 투약경험 등을 이들에게 알려야 한다.

(6) 예외적인 스트레스 상태(예, 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환한다.

(7) 투여하는 경우에는 소량부터 시작하며, 혈당, 요당을 정기적으로 검사하여(또한 당화해모글로빈(HbA1c)의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다.). 약물의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.

(8) 특히 투여초기, 투여약물을 변경한 후, 또는 글리메피리드를 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 민첩성장애, 행동성장애 등이 나타날 수 있으며, 이로 인해 운전능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있다.

(9) UGDP(University Group Diabetes Program)의 연구에 따르면, 설포닐우레아계 약물(톨부타미드 1일 1.5 g)을 장기 투여한 경우 식사요법 단독 또는 식사요법과 인슐린 병용투여의 경우와 비교해서 심장혈관계 장애에 의한 사망률이 유의하게 높은 것으로 나타났다.

(10) 용혈성 빈혈 : G6PD 결핍 환자가 설포닐우레아계 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설포닐우레아계에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여시 주의해야 하며 비설포닐우레아계 약물로의 교체를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 다파글리플로진

(1) 약력학적 상호작용

① 이노제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이노제의 이노작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.

② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

(3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

(4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

다파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 한다. 혈청 리튬 농도를 관찰하기 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다.

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 반응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20 mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

(5) 기타 상호작용

흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

(7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과와 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

2) 글리메피리드

글리메피리드 투여 중에 다른 약물을 병용투여하거나 다른 약물 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 글리메피리드 또는 기타 설포닐우레아계 약물의 사용경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.

(1) 글리메피리드는 CYP2C9에 의해 대사된다. 그러므로 글리메피리드와 CYP2C9 유도물질(예, 리팜피신) 또는 억제제(예, 플루코나졸)를 병용투여 할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.

(2) 혈당강화작용을 증가시키는 약물 : 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강화제, 비스테로이드소염진통제(NSAID), ACE억제제, 알로푸리놀, 단백동화스테로이드제, 남성호르몬제, 클로람페니콜, 쿠마린계 항응고제, 시클로포스파미드, 디소피라미드, 펜플루라민, 페니라미돌, 피브레이트계 약물, 플루옥세틴, 구아네티딘, 이포스파미드, MAO억제제, 미코나졸, 플루코나졸, 파라아미노살리실산, 펜톡시필린(고용량을 비경구투여할 경우), 페닐부타존, 아자프로파존, 옥시펜부타존, 프로베네시드, 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 설핀피라존, 클래리트로마이신, 설펜아미드, 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린, 트로포스파미드, 교감신경 억제제

(3) 혈당강화작용을 감소시키는 약물 : 아세타졸아미드, 바르비탈산계 약물, 코르티코스테로이드제, 디아족사이드, 이뇨제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤, 완하제(장기간 복용후), 니코틴산(고용량을 투여할 경우) 및 니코틴산 유도체, 에스트로겐, 프로게스토겐, 경구용피임약, 페노티아진계 약물, 페니토인, 리팜피신, 감삼샘호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드

(4) 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약물 : H₂ 수용체 길항제, 베타차단제, 클로니딘, 레세르핀

(5) 베타차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. 베타차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다(역조절 실패에 기인).

(6) 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약물 : 교감신경 차단제(예, 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레세르핀 등)

(7) 급성 또는 만성 알코올 섭취는 글리메피리드의 혈당강화작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.

(8) 글리메피리드의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

(9) 담즙산 흡착제 : 콜레세브이람(Colestevlam)은 글리메피리드에 결합하여 위장관계에서 글리메피리드의 흡수를 감소시킨다. 콜레세브이람(Colestevlam)을 투여하기 최소 4시간 전에 글리메피리드를 복용했을 때는 상호작용이 관찰되지 않았다. 그러므로 글리메피리드는

콜레세브이람(Colesevelam)을 투여하기 최소 4시간 전에 복용해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 다파글리플로진

(1) 임부

임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 다파글리플로진의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.

다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

(2) 수유부

다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안된다.

2) 글리메피리드

(1) 태아에게 위해를 끼칠 수 있으므로 임부에게는 글리메피리드를 투여하지 않도록 한다. 임부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하는 것이 좋다.

(2) 랫트에 대한 생식시험에서 모체의 혈청 및 유즙과 자손의 혈청에서 유의한 농도의 글리메피리드가 관찰되었다. 설포닐우레아는 사람의 유즙으로 분비되므로 신생아가 모유를 통해 글리메피리드를 섭취하는 것을 방지하기 위하여 수유중의 여성에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

(3) 랫트에 대한 일부 시험에서 임신기간 및 수유기간 동안 고용량의 글리메피리드에 노출된 랫트의 자손이 상완골의 단축, 비후, 골극의 골격기형이 나타났다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 유효 성분인 다파글리플로진 및 글리메피리드 모두 18세 미만 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 유효 성분인 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 약이 배설되므로 신장기능이 감소된 고령자에 투여하는 경우 용량선택에 주의하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 다파글리플로진

다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈

당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

2) 글리메피리드

글리메피리드의 과량투여로 저혈당을 일으킬 수 있다. 글리메피리드의 위장흡수를 막기 위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 약용탄(흡착제) 및 황산나트륨(하제)을 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다. 상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 약용탄 및 황산나트륨은 나중에 사용한다.

과다복용이 심각하여 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축(50 %) 포도당 주사액을 급속 정맥 내 주입해야 한다. 이후 혈당을 100 mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10 %) 포도당 주사액을 연속 주입한다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

10. 적용상의 주의

환자들은 이 약 투여 시 저혈당증의 위험성에 대해 인지하고 있어야 하며, 운전 및 기계 사용 시에 주의해야 한다. (4. 일반적 주의 2) 글리메피리드 항 참조)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품은 원래 용기에 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관한다.

끝.