전문의약품 | AN221107

뉴팜다파글리플로진정
10밀리그램
(다파글리플로진프로판디올수화물)

전문의약품

뉴팜다파글리플로진정 10밀리그램
(다파글리플로진프로판디올수화물)

【성분·함량】 1정 중
- 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ······································ 12.3mg(다파글리플로진으로서 10mg)(10mg 제품)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈, 탭쉴드노란색(21Y045)

【성상】 10mg: 노란색의 양면이 볼록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제

【효능·효과】

제2형 당뇨병: 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

– 단독요법, 병용요법

혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 '사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 항을 참고한다.

【용법·용량】

제2형 당뇨병

단독 요법 및 추가 병용 요법

이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.

초기 병용요법

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.

특수 집단

신장애

– eGFR 45 mL/min/1.73m² 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

– 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.

간장애: 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.

고령자 (≥ 65세): 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.

소아: 만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.

투여방법: 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
4) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

이 약은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 이 약을 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 이 약의 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 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m² 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법 · 용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약은 eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 환자에게 투여를 시작한 경험이 제한적이다. eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 만성 심부전 환자 및 만성 신장병 환자에서 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다(용법 · 용량 항 참조).

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

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

이 약 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; '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보'항 참조)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. 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-HF; '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 18개월이었다. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는, eGFR 30 mL/min/1.73m² 이상의 환자들이 포함되었다. 만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD; '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,149명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25 mL/min/1.73m² 이상 75 mL/min/1.73m² 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73m² 미만으로 감소되는 경우 투여가 지속되었다. 다파글리플로진의 안전성 프로파일은 연구된 대상 효능 · 효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. 당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서만 관찰되었다.

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(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(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 생식기 감염*,b,c 요로 감염b	진균감염**		회음부 괴저(푸르니에 괴저)b
대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)b		체액량 감소b,e, 구갈**	당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우)b,f	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비**, 구강건조**		
근골격계 및 결합 조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통, 다뇨*,g	야간뇨**		간질성 신세뇨관염
생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승h 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소b 이상지질혈증i	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승**,b 혈중 요소 상승** 체중 감소**		

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.
[b] 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
[c] 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.
[d] 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
[e] 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
[f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.
[g] 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
[h] 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 이 약 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
[i] 이 약 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, 이 약 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, 이 약 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 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(이 약 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 위약군, 각 2명). DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진군에서는 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 다파글리플로진군에서 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. 이 약의 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%). 이 약과 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, 이 약 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24주와 48주차에, 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 이 약 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 이 약 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 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg 군과 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 안지오텐신수용체 차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 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, 3) 케톤산증' 항 참조). DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다. DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로감염은 이 약 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 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 10mg 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. 요로감염의 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 이 약 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 이 약 10mg 및 위약을 투여 시 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 (이 약 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/dL 으로 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 다파글리플로진군의 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 -4.0 mL/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, 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 이 약의 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%)과 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, 장게실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	
	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, 손 골절, 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, 장게실, 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, 복압성요실금, 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, 게실염, 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	염구리통증, 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	인인두통, 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, 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, 상세불명의뇌하수체신생물	상세불명의뇌하수체신생물
	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, 담낭용종	
	청력 및 전정기관 장애	이명	

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자에 대한 사용

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

2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용

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

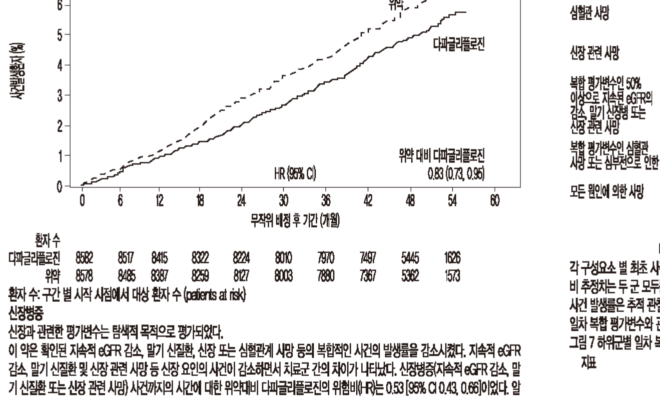
항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

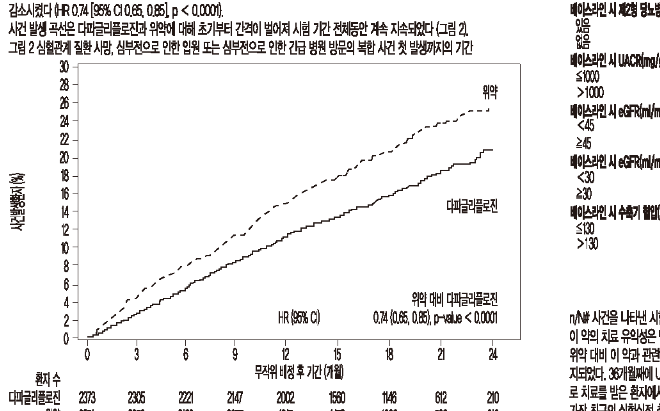
체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환(예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

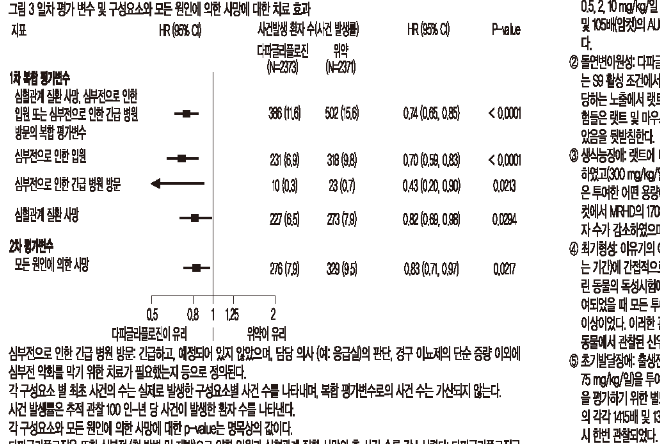
3) 케톤산증

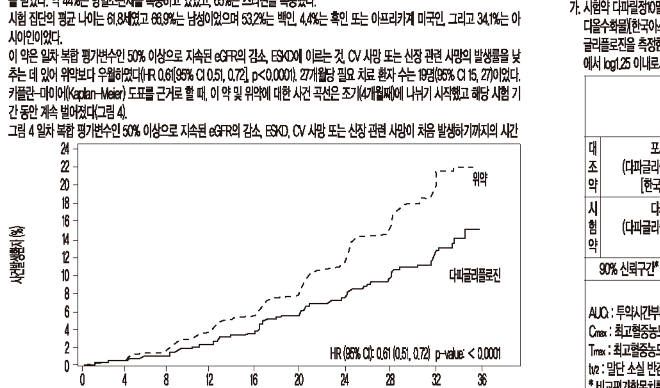
이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 이 약으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

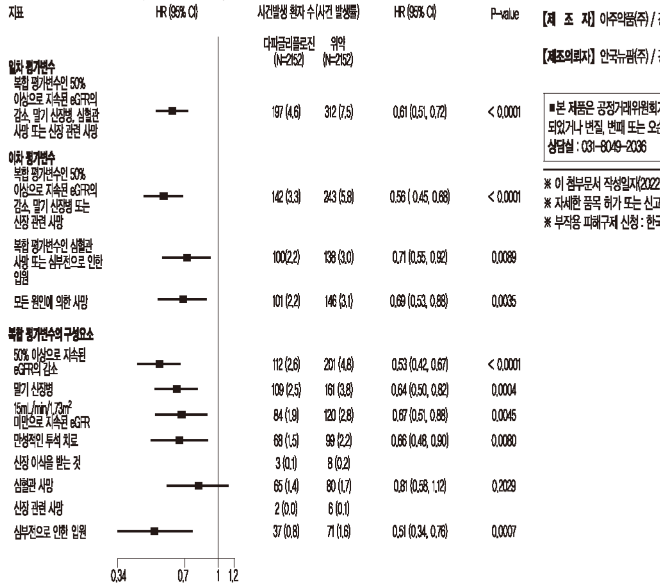
케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 많은 시판 후 보고에서, 특히 제1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다. 이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운

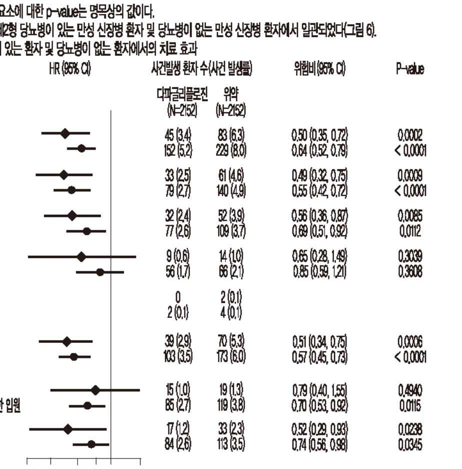


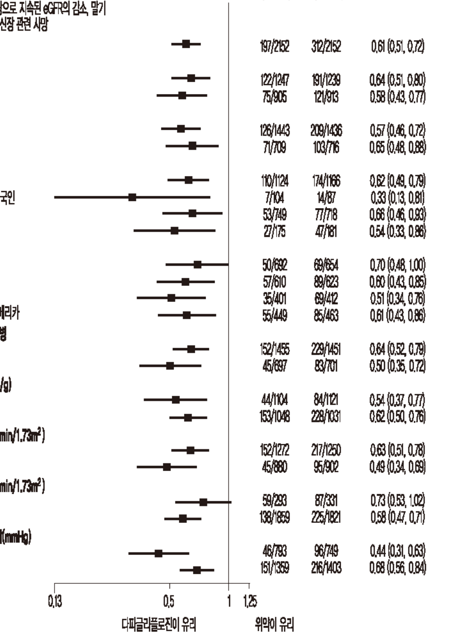












이 약(다파릴정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[아주약품(주)])과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[한국아스트라제네카(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8 에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[한국아스트라제네카(주)]	498.1±117.3	130.2±43.08	1.25 (0.50~3.00)	11.50±2.80
시험약	다파릴정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[아주약품(주)]	506.6±116.0	121.8±32.12	1.00 (0.67~2.00)	11.84±2.75
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9961~ 1.0374	log 0.8724~ 1.0446	–	–

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 30)
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1. 이 약은 아주약품(주)의 다파릴정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 아주약품(주)에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 28정/상자(7정/PTPx4)

【사용기한】 외부포장 참조

【제 조 자】 아주약품(주) / 경기도 평택시 산단로 121번길 23

【제조의뢰자】 안국뉴팜(주) / 경기도 김포시 통진읍 가현로 182-4

AN221107

■본 제품은 공정거래위원회가 고시한 소비자분쟁해결기준에 의거 정당한소비자피해에 대해 보상해 드립니다. 유통도중 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 교환하여 드리오니 담당 사원을 통하여 폐사로 송부하여 주시기 바랍니다. 안국뉴팜(주) ·소비자상담실 : 031-8049-2036

※ 이 첨부문서 작성일자(2022년 11월 07일) 이후 변경된 내용은 안국뉴팜 홈페이지(www.agnewpharm.com)에서 확인할 수 있습니다.
※ 자세한 품목 허가 또는 신고사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 참조
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

안국뉴팜(주)
AHNGOOK NEWPHARM
본사 및 공장 : 경기도 김포시 통진읍 가현로 182-4