분류번호 : 396 **전문의약품**

제미다파정
Zemidapa Tab.
(제미글립틴타르타르산염1.5수화물 / 다파글리플로진)

[원료약품의 분량] 1정 중
- 유효성분 : 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 (별규) 68.9mg(제미글립틴으로서 50mg), 다파글리플로진(별규) 10.0mg
- 첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소, 우유)
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이II갈색(85F665000)

[성상] 연한 갈색의 원형 필름코팅정

[효능 · 효과]
이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.

[용법 · 용량]
이 약은 제미글립틴 50 mg 과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다.

특수 집단

신장애
이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.
- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 미만인 경우에는 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

간장애
이 약은 경증 및 중등증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다.

[사용상의주의사항]

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 유당분해효소 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/1.73m^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 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m^2 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법 · 용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 다파글리플로진은 eGFR 25mL/min/1.73m^2 미만인 환자에게 투여를 시작한 경험이 제한적이다.

eGFR 25mL/min/1.73m^2 미만인 만성 심부전 환자 및 만성 신장병 환자에서 다파글리플로진의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 제미글립틴/다파글리플로진 병용 임상시험

메트포르민 및 다파글리플로진 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제 2형 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 다파글리플로진 병용요법에 제미글립틴을 추가한 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 임상시험의 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 N=126(%)	위약 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 발생된 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 발생된 이상반응은 무력증(Asthenia, 1.8%), 근육통(Myalgia, 1.8%)이 있었다.

24주간 진행된 메트포르민과 초기병용 임상 시험에서 제미글립틴 50mg과 메트포르민을 각각 단독투여로, 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(Constipation)	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 제미글립틴 50mg을 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 발생된 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	이 약 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 신장애 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	급성췌장염
	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 약물이상반응 0.10%(3/3,036명, 3건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	위창자내공기참, 급성췌장염, 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, 철결핍빈혈	
	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	
	기타 용어	찢긴 상처	
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	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, 췌장염, 폐렴

3) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다. 다파글리플로진10mg을 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. 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-HF) 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/1.73m^2 이상의 환자들이 포함되었다. 만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD) 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/1.73m^2 이상 75 mL/min/1.73m^2 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73m^2 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 8. 위약 대조 시험에서의 이상반응[a]

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*[b,c] 요로 감염[b]	진균감염**		회음부 괴저(푸르니에 괴저)[b]
대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b]		체액량 감소[b,e], 구갈**	당뇨병성 케톤산증[b,f]	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비** 구강건조**		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨*[g]	야간뇨** 신장장애**[b]		
생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[h] 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증[i]	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 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.
g 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
h 헤마토크릿의 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.
i 다파글리플로진 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 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 ≤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/1.73m^2 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, 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/1.73m^2이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m^2이상 60 mL/min/1.73m^2미만인 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/1.73m^2미만)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/1.73m^2, 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m^2였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m^2, 위약군 -4.5 mL/min/1.73m^2). DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m^2, 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m^2였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m^2, 위약군 -8.6 mL/min/1.73m^2이었다.

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(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 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, 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	만성폐색성폐질환, 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, 잦은장 운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장 장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 염증탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성 췌장염, 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, 오감, 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, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안외골절, 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, 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, 아스파르테이트 아미노전이효소증가, 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) 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 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 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 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 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 신장애를 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. 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 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 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. (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 주성분인 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, 2E1및 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)와 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 이 약은 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: 이 약 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 mg과 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), 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 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 이 약 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 약리적활성을 고려하여 합산한 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, 이 약의 최고혈중농도는 59%, 혈중 AUC는 80% 감소하였다. 제미글립틴 활성대사체의 최고혈중농도는 거의 변하지 않았고 혈중 AUC는 36% 감소하였다. – 로수바스타틴 : 이 약 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 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. – 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 및 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. 과량 투여 시의 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 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 제미글립틴과 다파글리플로진을 복합시킨 약이다. 제미글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과). 다파글리플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 저해한다. 두 약물 모두, 혈중 포도당 농도에 의해 그 작용이 조절된다.

2) 약동학적 정보

이약(제미글립틴타르타산염1.5수화물/다파글리플로진)과기허가된 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 단일제(제미글립틴으로서 50mg)와 다파글리플로진프로판디올수화물 단일제(다파글리플로진으로서 10mg) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1건 수행되었다. 총 41명의 건강한 성인에게 기허가된 의약품으로서 제미글립틴 50mg 과 다파글리플로진 10 mg을 공복 시 단회 교차투여하였다(2X2 교차시험). 혈중 제미글립틴과 다파글리플로진 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때 비교평가항목치(AUClast 및 Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 약동학적 동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

메트포르민과 다파글리플로진 병용요법에 대한 제미글립틴의 추가 병용

메트포르민(≥1000 mg/일)과 다파글리플로진(10mg/일)의 병용요법으로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(7.0% ≤ HbA1c ≤ 11.0%)를 대상으로 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 추가 병용 투여한 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 평행설계, 이중 눈가림 24주 임상시험에서 제미글립틴의 유효성과 안전성을 평가하였다. 24주 후 기저치 대비 HbA1c의 평균 변화량은 제미글립틴과 위약 그룹에서 각각 -0.86%, -0.20%였다. 위약 대비 HbA1c 변화량 차이는 -0.66% (95% C I : -0.80%, -0.52%)로 기저치 대비 24주째에 제미글립틴 그룹의 HbA1c가 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다 (p-value 〈0.0001).

4) 독성시험 정보

① 제미글립틴

– 암수 랫드에서 50, 150, 450 mg/kg/day 의 용량으로 2년간 수행된 발암성 시험에서, 암수 모두에서 어떠한 종양 발생도 관찰되지 않았다. 이 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량 50 mg/day 의 거의 129 ~ 170 배에 해당되는 노출량이다. 암수 유전자변형마우스를 대상으로 제미글립틴을 수컷에는 200, 400, 800 mg/kg/day, 암컷에는 200, 600, 1200 mg/kg/day 용량으로 6개월간 투여한 발암성시험을 수행한 결과, 인체 최대권장용량의 약 87배에 해당하는 1200 mg/kg/day에서 어떤 장기에서도 종양 발생이 관찰되지 않았다. – 제미글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 및 마우스에서 평가한 체내소핵시험에서 이상변이를 일으키지 않았다. – 랫드의 수태능은 800 mg/kg까지 영향이 없었다. 랫드에서 200 mg/kg/day, 토끼에서 300 mg/kg/day까지 최기형성이 없고 안전한 것으로 평가되었고 이는 각 인체최대권장용량의 83배, 153배에 해당하는 용량이다. – 랫드에서 800 mg/kg/day (인체최대권장용량의 약 264배)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서 구개열 기형, 신우확장 변이, 흉선 형태 이상 변이가 증가되었다.

② 다파글리플로진

– 발암원성 : 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10 mg/kg/일 이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다. – 돌연변이원성 : 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다. – 생식능장애 : 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg/일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD의 1708 배 이하 및 998 배). 그러나 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다. – 최기형성 : 이유기의 어린 랫트에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장발달과 관련하여 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21일째 되는 어린 랫트에게 90일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD의 15배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다. – 초기발달장애 : 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의 연구에서 모체 랫트는 임신 6일째부터 출산 후 21일 째까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만이긴 하나 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다. – 랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD의 약 1,191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1,441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2,344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함한다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함한다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복이다. 변이는 주로 골화 감소였다. – 동물 독성: 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이뇨제로 인한 뇨량 증가를 포함하였다. 다파글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일 (MRHD에서 인체 노출의 3,200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD에서 다파글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드 대사체가 형성되었다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었다(MRHD에서 인체 노출에 근거하였을 때 2,100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3,200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.

[포장단위] 56정(14정 / PTP X 4) **[저장방법]** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 **[사용기간]** 제조일로부터 36개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 유통 중 사용기간이 경과하였거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국이나 본사 영업부에서 교환하여 드립니다.
※ 첨부문서 내용변경에 대한 자세한 사항은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

고객상담실 080-023-5757
※ 첨부문서 최종 개정연월일 : 2022.06.21
LPIS00108A-1

(주)LG화학
충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명1로 151