CMG제약

전문의약품

자누포정10/100밀리그램

| 다파글리플로진프로판디올수화물 · 시타글리틴인산염수화물 |

[원료약품 및 분량] 1정 중

· 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ····· 12.3mg(다파글리플로진으로서 10 밀리그램)
시타글리틴인산염수화물(별규) ····· 128.5mg(시타글리틴으로서 100 밀리그램)

· 기타 첨가제 : D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 하드로사프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 85F17428 白(YS색)

[성상] 베이지색의 다층정제 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 시타글리틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

[용법·용량]

이 약은 시타글리틴 100 mg과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다. 정맥는 통째로 삼켜야 한다.

특수 집단

신장애환자

이 약의 유효성및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.

- 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate(eGFR))이 45 mL/min/1.73㎡ 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73㎡ 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.

간장애환자

경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대해서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 시타글리틴

(1) 과민반응

시판 후 시타글리틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스 혈관부종의 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 이약 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생한 다른 잠재적인 원인을 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조].

(2) 췌장염

시타글리틴을 투여한 환자에서 치명적이거나 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 [4. 이상반응, 2) 시타글리틴 항 참조]. 이 약 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 췌장염이 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 병력이 보고된 환자 [3. 다음 항 참조] 에 있는 환자

2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

3) 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다파글리플로진

(1) 제한된 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리플로진은 중상성 저혈압에 의해 혈관내 용적이 감소되었을 때 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈장 체적을 유발할 수 있다. 와 같은 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만, 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈장 체적 또는 저혈압 유형이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 제한된 상태 및 신장 기능에 대한 평가기 필요하며, 투여를 시작한 후 적절한 주의 및 상황에 따른 모니터링 한다.

혈장 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중등도의 신장애 환자에서 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인 부갑상샘 호르몬(PTH)에 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

다파글리플로진은 eGFR 25mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에게 투여를 시작한 경험이 제한적이다.

eGFR 25mL/min/1.73㎡ 미만인 만성 심부전 환자 및 말기신장병 환자에 다파글리플로진의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

2) 시타글리틴

(1) 신장이환자: 시타글리틴은 신장으로 배설된다. 장상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율(eGFR)(45 mL/min/1.73㎡을 기진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장병(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다.

4. 이상반응

1) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

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

다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,338명이 포함된 12개의 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 8574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,652건-년 [patient-years]의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

체중상실 수술기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 [DAPA-HF]에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 18개월이었다. 시험대상이 잡군에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는 eGFR 30 mL/min/1.73㎡ 이상의 환자들이 포함되었다.

만성신장병 환자에 대해 다파글리플로진의 심혈 영향을 평가하기 위한 임상시험 [DAPA-CKD]에서는 2,149명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 잡군에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는 eGFR 25 mL/min/1.73㎡ 이상 75 mL/min/1.73㎡ 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73㎡ 미만으로 감소되는 경우 투여가 지속되었다.

다파글리플로진의 안전성 프로파일은 연구된 대상 요능· 요과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. 당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서만 관찰되었다.

(2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계별SOC에 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 확정할 수 없음)

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응

		안과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.58%(48/3,027명, 52건)	안과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게 (0.01~<0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장폐쇄, 장염, 출혈성 장염, 급성췌장염, 만성췌장염	
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 실신, 현기증	-
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 캔디다증, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
	상처, 중독 및 처치합병증	인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손가락 골절, 갈비뼈골절	-
	눈질환	각막염	-
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 폐렴	-
	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	심장 장애	협심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	-
	정신질환	우울증, 자살시도	-
	신생물	위암	-
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
	혈관계 장애	아나필락시스반응, 혈관부종	-
흔하지 않게 (0.01~<0.1%미만	감염 및 침습	급성신우신염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-

또한, 안과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 안과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음과 표에 나열하였다.

		안과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 1.53%(47/3,027명, 62건)	안과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.07%(11/3,027명, 12건)
드물게 (0.01~<0.1%미만	위장관계 장애	만성췌염, 장폐쇄, 염창성대장염, 장천공, 십이지장궤양, 위궤양, 대장궤양, 장염, 궤양성 직장염, 게실염, 장폐쇄, 장천공, 위궤양, 십이지장궤양, 위출혈, 십이지장궤양, 대장궤양, 직장출혈, 치핵, 대장게실염, 만성췌염	위염, 위장장애, 복부불편감, 복통, 식도염, 하복부통, 장천공, 십이궤양
	배뇨기계 질환	2형당, 당뇨병성신증, 콩팥낭종, 혈뇨, 당뇨병성 망막병증, 복합성요로결, 배뇨장애, 요로결석	소변이상, 2형당뇨
	임상 검사	혈중지질증가, 혈압감소	체중증가, 혈중지질증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	마끼상증, 졸음, 기면상태, 두드러기, 뇌경색, 당뇨병성망막병증, 우측 편마비, 뇌출혈, 뇌경색, 뇌혈관장애, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	마끼상증
	감염 및 침습	기관지염, 뇌막염, 대상포진, 폐렴, 기관지염, 폐렴, 패혈증, 요로감염, 대장염, 편도염, 중이염, 부비동염, 결핵, 폐결핵, 비염, 봉와직염	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 권태감, 오한, 두드러기증후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기계 장애	양성전립선비대증, 여성생식기탈출증, 양성유방질환, 생식기 불만, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 여성생식기염	월경불순, 생식기부종, 외음부질염
	피부와 피하조직 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 전신성피부염, 당뇨병성괴사성 피부염, 당뇨병성피부증후군, 피부궤양, 습진, 두드러움, 습진, 지루피부염, 소양증, 혈소판감소증, 피부염	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과민증상, 피부염
	근육, 골격계 장애	염좌, 근증증, 근섬증통, 시지절통, 근경련, 근골격통, 근육통, 관절염	근육위
	손상, 중독 및 시술상 합병증	대퇴골, 으로고통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관폐쇄, 손 골절, 경골골절, 요추 압박골절, 열상, 안면 찰과상, 시지손상, 비골골절, 상완골 골절, 전완골 골절, 흉부 골절, 치아파절, 늑골골절, 척추골절	-
	혈액 질환	혈소판증가증, 철결핍빈혈, 혈소판감소증	빈혈
	심장 장애	협심증, 심방세동, 심방기절, 심근경색증	-
	장기질환	낭종, 유두종, 양성종, 출혈, 자궁내막증, 자궁경부암	낭종
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간농양	-
	혈액 및 전장기관계 장애	혈뇨	-
	신생물	위암, 췌장암, 직장암, 위암, 신경종, 상세불명의 뇌하수체선종	상세불명의 뇌하수체선종
	내분비 질환	갑상선기능저하증, 갑상선염, 갑상선종	-
	면역계 질환	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증가증	-
	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부팽만감, 변비, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위확장	소화불량, 오심, 설사, 구토
	배뇨기계 질환	요저류, 요변이상	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, 흉통, 부종, 이물감	무력증, 허기
	상처, 중독 및 처치합병증	염좌, 근골계통증, 사지통증, 근막위, 근육통, 골관절염	-
	눈질환	백내장, 시력흐림	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립성저혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	-
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭염증	-
	혈액 및 전장기관 장애	이명	-

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주간(기간까지의 자료를 나타낸 것이다.

[b] 추가 정보는 아래 예정하는 단락을 참고한다.

[c] 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 시판 정맥된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 외음 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음질 세균성 질염, 음경 염증.

[d] 요로감염은 다음 아래한용을 포함하며, 다만으로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 전립선염.

[e] 체액량 감소는 시판 정맥된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈압증, 저혈압.

[f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 [DECLARE]으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

[g] 노는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈노, 다노, 노 배출량 증가.

[h] 에이포엔의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.33%, 위약군에서 0.33%였다. 에이포엔의 수치 ≥6.5%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%.

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

[k] 연구에 앞서 연장된 장으로연장에서 있을 가능성이 있는 경우 포함 보고되었으며, 피험자의 0.2%, 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해서 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

[l] 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 0.8%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 3명 (0.1%)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 있는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례 또한 보고되었다.

② 저혈당

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

다파글리플로진의 단독 투여 (메트포르민 혹은 시타글리틴에 부가적인 다파 혹은 위약을 투여한 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 2명 유사였으며, 9%). 다파글리플로진과 시타글리틴의 병용요법을 평가한 11개월의 연장성 장기를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(또는 군에서 ≤1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 및 시타글리틴을 복용하는 환자들 사이에서 유사하였다.

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 군에서 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 제3형 당뇨병 환자에서만 나타났다.

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (1.7%), 위약군에서 28명 (3.3%) 보고되었으며 제3형 당뇨병 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소증상, 저혈압증, 또는 저혈압 포함을 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.3%, 이전에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진군에서 2명 (0.2%) 보고되었다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 다른 환자와 는 다파글리플로진군 2128 (2.9%) 및 위약군 2078 (2.6%)로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 현증, 어느새 사용여부, 혈압 안지연변소자세에 또는 안지연변소자세동맥저혈압을 포함하여 다양한 용어로 투여 군간 고르게 분포되었다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73㎡ 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19명, 위약군에서 12명 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자와 는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자와 는 위약군 (30명 [1.8%])보다 다파글리플로진군 (29명 [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 환자와 는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자와 는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 2개, 위약군에서 1건 보고되었다. 발생 사점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 2개 중 2건은 시판 이후 조사가 발생한 사례에 의해서 확인 되었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 다양하였다. 일부 사례는 주요 식이 변화 또는 인슐린 투여 중단을 야기한 질병 (예: 췌장염, 담낭염, 폐렴, 독감)과 관련되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군에서 1명 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CKD 임상시험에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 1개 2명 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 3.9%]. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 각각 (0.9%) 보고되어 위약군의 100건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 앞 군 2명 군 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 3명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 앞 군 2명 군 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 3명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응의 사망 크레아티닌 천소을 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% 및 1.8%에서 보고되었다. 장상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73㎡ 이상)인 환자에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73㎡ 이상 60 mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. 트레글리플로진 10mg군 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%.

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.05 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나며, 투여중단 후 회복된다.

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

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에 초기 감소는 다파글리플로진군에서 −4.3 mL/min/1.73㎡, 위약군에서 −1.1 mL/min/1.73㎡였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였으며다파글리플로진 −5.3 mL/min/1.73㎡, 위약군 −4.5 mL/min/1.73㎡)

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에 초기 감소는 다파글리플로진군에서 −4.0mL/min/1.73㎡, 위약군에서 −0.8 mL/min/1.73㎡였다. 2년째에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 −7.4 mL/min/1.73㎡, 위약군 − 0.6 mL/min/1.73㎡이었다.

⑦ 희망부 골折 (푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된바 있다. 장기 치명적인 결과가 있었다.

제2형 당뇨병 환자 (1,780명 대상, 노출 기간 중앙값 2.4년)에 무작위 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.

[4. 이상반응 항 참조].

4) 약력중증증상시험 정보무

가. 시험약 (다파글리정10/100밀리그램[지앵글렉틴]과 대조약 포시가정10밀리그램[다파글리플로진프로판디올수화물][한국아스트라제네카제]) 및 자누비아정100밀리그램[시타글리틴인산염수화물][한국엠에스디제]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 2일간 총 4일간 투여하여 24명의 혈중 다파글리플로진 및 시타글리틴을 측정한 결과, 비교평가항목 AUC0-τ, Cmax를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

[다파글리플로진]

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-τ (ng · hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax[e](hr)	t1/2(hr)
대조약	포시가정10밀리그램 [다파글리플로진프로판디올수화물] [한국아스트라제네카제]	488.6 ± 117.1	171.4 ± 70.2	0.75 (0.50~3.00)	13.41 ± 2.94
시험약	다파글리정10/100밀리그램 [지앵글렉틴]	508.4 ± 115.3	174.4 ± 60.1	0.75 (0.40~4.00)	13.95 ± 3.19
90% 신뢰구간[f] (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 1.0083 ~ log 1.0782	log 0.9044 ~ log 1.1945	-	-

(AUC, Cmax, t1/2 : 평균값 ± 표준편차, Tmax : 중앙값[범위], n = 34)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax: 최고혈중농도
Tmax: 최고혈중농도 도달시간
t1/2: 혈간 소실 반감기
[f] 비교평가항목자를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[시타글리틴]

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-τ (ng · hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax[e](hr)	t1/2(hr)
대조약	자누비아정100밀리그램 (시타글리틴인산염수화물) [한국엠에스디제]	3853 ± 690	536.8 ± 173.8	2.00 (0.50~5.00)	8.36 ± 0.80
시험약	다파글리정10/100밀리그램 [지앵글렉틴]	3807 ± 375	506.9 ± 169.2	2.50 (0.50~5.00)	8.69 ± 0.78
90% 신뢰구간[f] (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 0.9684 ~ log 1.0046	log 0.9704 ~ log 1.0126	-	-

(AUC, Cmax, t1/2 : 평급값 ± 표준편차, Tmax : 중앙값[범위], n = 34)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax: 최고혈중농도
Tmax: 최고혈중농도 도달시간
t1/2: 혈간 소실 반감기
[f] 비교평가항목자를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1. 이 약은 자앵글렉틴정10/100밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전문장을 자앵글렉틴정에 위탁제조하였음.

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염[c], 요로 감염[d]	진균감염[c]		회음부 괴저[푸르니에 괴저][j]
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[f]		체액량 감소[e], 구갈[e]	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자)[f, g]	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비[e], 구강건조[e]		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통, 다뇨[g]	하겨뇨[e]		
생식기계 및 유방			외음부 가려움증[e], 생식기 가려움증[e]		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[a], 지질 조기 상승, 크레아티닌 청소율 감소[a], 이상지질혈증[c]	지질조기 혈중 크레아티닌 상승[e], 혈중 요소 상승[e], 체중 감소[e]		

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주간(기간까지의 자료를 나타낸 것이다.

[b] 추가 정보는 아래 예정하는 단락을 참고한다.

[c] 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 시판 정맥된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 외음 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음질 세균성 질염, 음경 염증.

[d] 요로감염은 다음 아래한용을 포함하며, 다만으로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 전립선염.

[e] 체액량 감소는 시판 정맥된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈압증, 저혈압.

[f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 [DECLARE]으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

[g] 노는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈노, 다노, 노 배출량 증가.

[h] 에이포엔의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.33%, 위약군에서 0.33%였다. 에이포엔의 수치 ≥6.5%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%.

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

[k] 연구에 앞서 연장된 장으로연장에서 있을 가능성이 있는 경우 포함 보고되었으며, 피험자의 0.2%, 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해서 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

[l] 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진