

전문 의약품 | 품목기준코드 202300383

에스플로정 10/100밀리그램

(다파글리롤린프로판디올수화물, 시타글립틴안산염수화물)

[원료약품 및 그 분량]

1정(520mg) 중-다파글리롤린중

유효성분 : 다파글리롤린프로판디올수화물(별규) 12.3mg(다파글리롤린으로서 10mg)

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

1정(520mg) 중-시타글립틴중

유효성분 : 시타글립틴안산염수화물(EP) 128.5mg(시타글립틴으로서 100mg)

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

1정(520mg) 중-코팅층

기타첨가제 : 오파드라이 II 85F17438 베이저제

[상징] 베이저제의 타원형의 필름코팅형

[효능·효과]

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

[용법·용량]

이 약은 시타글립틴 100 mg과 다파글리롤린 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회를 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

특수 집단

신장장애자

이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.

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

간장애자

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

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 시타글립틴

(1) 과민반응

시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비특정 피부부전을 포함한다. 이것은 특특정 다수의 인공전단으로부터 자발적으로 보고되었고, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하지 않다. 이 반응의 시점은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발병의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실시한다(2). 다른 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시타글립틴, 2) 시판 후 이상반응 항목 참조.

(2) 혈당영

시타글립틴을 투여한 환자에서 자발적/비자발적 출혈성 또는 과다성 혈당영을 포함하는 급성 혈당영이 보고되었다(4. 이상반응, 2) 시타글립틴 항목 참조). 이 약 투여 시작 후 혈당영 증상이 나타나거나 지속될 수 주의가 관할해야 한다. 만약 혈당영이 있음을 경우 이 약을 다른 의약품과 함께 사용하는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것

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

2) 제형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

3) 투석 중인 환자

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다파글리롤린

(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리롤린은 중증성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 다파글리롤린을 포함한 SGLT-2 제형제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 인공과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m² 미만), 고혈압, 루프이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리롤린의 투여를 시작하기 전 체액량 감소 및 신장 기능에 대해 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 저혈압의 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리롤린의 효능은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장장애 있는 환자에서 혈당 조절 효능성이 감소하여 eGFR 45mL/min/1.73m² 미만 인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적으로 다파글리롤린을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중증도의 신장애 환자 에서, 다파글리롤린을 투여한 환자에서는 위약을 투여한 환자보다 비해 크레아티닌, 인, 부갑상선 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 다파글리롤린은 eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 환자에서 투여를 시작한 경향이 제한적이다.

eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 만성 신부전 환자 및 만성 신장병 환자에서 다파글리롤린의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

2) 시타글립틴

(1) 신장장애자: 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당농도에 도달하기 위해서 시구체여과율(eGFR) < 45 mL/min/1.73m² 을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장병(ESRD)환자에서는 사용량이 권장된다.

4. 이상반응

1) 다파글리롤린

(1) 안전성 프로파일의 요약

제형 당뇨병 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리롤린을 투여받았다.

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

제형 당뇨병 환자에게 다파글리롤린의 실험관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리롤린 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623년(patient-years)의 다파글리롤린 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 상기(가) 항목이었다.

최소혈당 수치가 낮은 저혈당 안전성 환자에서 다파글리롤린의 실험관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA+FI)에서는 2,368명에게 다파글리롤린 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 전에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25 mL/min/1.73m² 이상 75 mL/min/1.73m² 이하의 환자 들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73m² 미만으로 감소되는 경우 투여가 지속되었다.

다파글리롤린의 안전성 프로파일은 연구된 대상 당뇨병 효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. 당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서 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. 별첨 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(이유 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염	외음부염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{1,2} 요로 감염 ^{3,4}	진균감염 ⁵			회음부 괴저(푸르니에 괴저) ⁶
대사 및 영양	저혈당(실포닐유리제 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ⁷	체액량 감소 ^{8,9} 구갈 ^{10,11}	당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우) ¹²		
신장계	허기증	변비 ¹³ 구강건조 ¹⁴			
위장관 이상					
근골격계 및 결합조직	요통				
신경 및 말초기계	배탈통 ¹⁵ 다뇨 ¹⁶	아근노 ¹⁷			
생식기계 및 영양		외음부 가려움증 ¹⁸ 생식기 가려움증 ¹⁹			
실현실적 수치	헤마토크리트 상승 ²⁰ 치료 초기 신장 크레아티닌 강소를 감소 ²¹ 이상지질혈증	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 ²² 혈중 요소 상승 ²³ 체중 감소 ²⁴			

* 이 표는 혈당 구제에 관련되어, 24주(단기)까지의 자료를 나타낸 것이다.

¹ 초기 증상은 아래 해당하는 단백을 참고한다.

² 외음부염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음부 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음부 칸디다증, 외음부염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음순 농양.

³ 요로감염은 매우 이상반응을 포함하며, 빈도보다 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광염, 요도염, 신장염, 전립선염.

⁴ 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

⁵ 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 실험관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

⁶ 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 노 배출량 증가.

⁷ 헤마토크리트의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리롤린 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크리트 수치 >55%의 변화는 다파글리롤린 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

⁸ 다파글리롤린 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%.

⁹ 피하지방의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리롤린 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 위합자에서서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

¹⁰ 연구자에 의해 연관된 것으로(연관이 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피하지방의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리롤린 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 위합자에서서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 위음부염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

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

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 크게 분포하였다(다파글리롤린 및 위약군 각각 2 건).

DAPA+FI 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리롤린에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리롤린에게서 7명(0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA+FI 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리롤린 군에서 3명(0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리롤린군에 3명(0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이 사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

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

다파글리롤린의 단독 투여, 메트포르민(메트포르민) 단독 혹은 병용에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 100주까지 위약을 포함한 투약군 2건에 유사하였다(< 5%). 다파글리롤린과 삭시글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 <18%).

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

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주에서, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리롤린 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 다파글리롤린 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주에서 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주에서 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 실포닐유리제에 대한 추가 요법 시험에서, 24주간 추가 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리롤린 10 mg + 메트포르민 및 실포닐유리제 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 실포닐유리제 투여 시험대상자의 3.7%에서 나타났다.

DECLARE 임상시험에서 위약 대제 다파글리롤린 요법은 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리롤린군에서 58명(0.7%), 위약군에서 83명(1.0%)로 보고되었다.

DAPA+FI 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리롤린군과 위약군 각각 4명(0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서 나타났다.

DAPA+CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리롤린군에서 14명(0.7%), 위약군에서 28명(1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서와 관련 있었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면, 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 사용하는 약물반응은 다파글리롤린 10mg 투여군과 위약 투여군 피합자의 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피합자들 0.2% 미에서 발생한 중대한 반응은 다파글리롤린 10mg군과 위약군 2건에 크게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 사용하는 임상시험에 참여한 환자는 다파글리롤린 213명(2.5%) 및 위약군 207명(2.4%)으로 투여군 2건, 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리롤린군 8명(0.9%) 및 위약군 7명(0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연관, 이차적 사용여부, 알지, 알지오신(신호표지)에 대한 안전도평가(신호표지)에 사용여부 등 하등한 전제에서 알만으로도 투여 군간 크게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 사용하는 중대한 이상사례는 다파글리롤린군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA+FI 임상시험에서 체액량 감소를 사용하는 임상시험이 있었던 환자의 수는 다파글리롤린군 170명(7.2%), 위약군 153명(6.5%)이었다. 체액량 감소를 사용하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 38명(1.6%)보다 다파글리롤린군 23명(1.0%)에서 더 적었다. 연명, 기저 상태에서 당뇨병의 위험, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA+CKD 임상시험에서 체액량 감소를 사용하는 임상시험이 있었던 환자의 수는 다파글리롤린군 120명(5.6%), 위약군 84명(3.9%)이었다. 체액량 감소를 사용하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리롤린군 16명(0.7%), 위약군 15명(0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리롤린 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리롤린 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 모든 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리롤린군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시험에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자전반에 예상된 바와 같이 나타났다(5. 일반적 주의, 1) 다파글리롤린, (3) 케톤산증 항목 참조).

DAPA+FI 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리롤린군 2건에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다. DAPA+CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리롤린군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명도 보고되었다.

⑤ 요로 감염

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

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

DAPA+FI 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 연구 군 간 큰 차이 없이 다파글리롤린군에서 14명(0.6%), 위약군에서 17명(0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리롤린군 2건에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

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

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 강소를 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 시구체여과율 강소를 분류하였다. 임상시험 13건으로부터의 안전

성 통합 자료에 따르면, 이 이상반응들은 다파글리롤린 10mg 및 위약을 투여한 피합자의 각각 3.2%와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피합자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m² 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리롤린 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. (다파글리롤린 10mg일 위약에서 각각 18.5%와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 가진 환자에 대한 항응 응기에서, 대부분의 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 중기된 크레아티닌을 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타내거나 투여중단 후 회복된다.

고혈압 및 신장애 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m² 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리롤린군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리롤린군에서 약간 낮았으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리롤린군과 거의 동등 eGFR이 약간 높았다.

DAPA+FI 임상시험에서 다파글리롤린군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리롤린군에서 ~4.3 mL/min/1.73m², 위약군에서 ~1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리롤린군 ~5.3 mL/min/1.73m², 위약군 ~4.5 mL/min/1.73m²). DAPA+CKD 임상시험에서, 다파글리롤린군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14월) 감소는 다파글리롤린군에서 ~4.0mL/min/1.73m², 위약군에서 ~0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리롤린군 ~7.4 mL/min/1.73m², 위약군 ~8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑦ 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리롤린을 포함한 SGLT2 제형제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다(5. 일반적 주의, 1) 다파글리롤린, (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 다파글리롤린군 1건, 위약군 5건이었다.

(4) 시판 후 조사

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

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)

- 요로생태학적 및 신기능 장애

- 급성신장손상 및 신기능 장애

- 발진: 발진요 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 항원발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 황색대포 및 위약대포 임상 연구 (다파글리롤린군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리롤린군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 '호환제'에 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 제1상 시험을 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 이상사건의 발생률은 인과관계와 상관없이 26.59%(805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 표에 나열하였다.

	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
위장관계 장애	위산도역류성질환, 상복부통, 장폐색, 장정돈, 급성 췌장염, 만성췌장염	
대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
중추 및 말초신경계 장애	각기이상, 신경성 신경병증	-
감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 폐렴, 결핵, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
드물게 (0.01 ~ 0.1%미만)	신상, 중독 및 시술상 합병증	인대염과 도로교통사고와 약물중독, 발목골절, 손 골절, 장골골절, 반발관손상, 흉부골절, 장폐색골절
눈장애	각막염	-
호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 기침	-
혈관 질환	뇌졸중, 말초 동맥 폐색	-
신장 장애	협심증, 심근경색증	-
간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 담로염성간염	-
정신질환	우울증, 자살시도	-
신장물	위산염	-
생식기전 장애	아나필락시스반응	-
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 5.73% (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, 장폐색, 위장자극성기침, 장조장증, 위장염, 대장염증, 장정돈, 항문질환, 기능성위장장애, 미끈장염증, 위장장애, 위장통, 장, 결장염, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 장조장증
	비뇨기계 질환	간기능, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민, 복막염성요실금, 배뇨주조, 요로결석	소변이상, 간기능
	임상 검사	혈중젖산농도, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산농가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸림, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식 불명, 신경병증, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 폐렴, 단순포진, 다제거, 관절염, 허, 후두염, 종양, 결핵, 치주주염, 폐렴, 폐결핵, 폐, 발열, 위음	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 알코올중독, 열풍증, 온감, 독감유사증후군	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성정신분석장애, 유방통, 생식기질환, 월경장애, 다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 위음부질환	월경통증, 생식기부종, 유방부종, 질출혈
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부부, 피부부종, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발발 이상 소진, 종전소진, 습진, 건선, 과민성, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부부, 피부부종, 과민성, 피부병변
	근육-골격계 장애	열근리축증, 근손실증, 사지불편감, 근경련, 근과열증, 골관절증	근위약
	순상, 증독 및 시술상 합병증	타박상, 도포고초진, 약물중독, 발작성골, 근골격질환, 족부질환, 위장관내이물, 손 골절, 정맥결찰, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부창과상, 힘줄파열, 흉부결절, 정강파열, 지치손상	-
	눈장애	건선상, 안염, 망막장애, 시력장애, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈개물부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부류	-
	호흡기계 질환	임단두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 질환, 말초한정, 전맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	흔하지 않게 (0.1~1%미만)	심장 장애	협심증, 심방세동, 인공기장에, 심근경색증
정신질환		불안장애, 우울증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 우울증
간 및 담도계 질환		담관결석, 담관염, 담로염, 담로염성간염, 간농종	-
청력 및 청각기관 장애		현운	-
신생물		위선암, 항문선암, 사지암, 위선종, 신생물, 신생물, 뇌신세포신생물	신생물, 뇌신세포신생물
내분비 질환		남성성선자하증, 갑상선종종, 갑상선종괴	-
방사선 치료 장애		아나필락시스 반응, 음식알러지	음식알러지
혈액 및 림프계 장애		적혈구중간증	-
위장관계 장애		소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위양장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성 질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
비뇨기계 질환		요류, 소변이상	요류
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		비만두염, 사기도감염	-
전신장애 및 투여부위 상태		무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 하기	무력증, 하기
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식민	가려움증
	근육-골격계 장애	관절염, 근육경통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	순상, 증독 및 시술상 합병증	인대파열	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립성저혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
정신질환	불안증	-	
간 및 담도계 질환	지방간, 담낭염증	-	
청력 및 청각기관 장애	이명	-	