전문의약품

국내 최초 복합신약 당뇨병 치료제

다파그린®-지정10/4mg

(다파글리플로진/글리메피리드)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ························ 12.3mg(다파글리플로진으로서 10mg)
글리메피리드(KP) ·· 4.0mg

첨가제(동물유래) : 무수유당(소의 우유)

기타첨가제(공통) : 메타규산알루민산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이II 노란색(85F92582), 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, D-만니톨

【성 상】 노란색의 타원형 필름코팅정제

【효능 · 효과】

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

【용법 · 용량】

이 약은 글리메피리드 4 mg과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 아침 식사 직전 또는 첫 번째 식사 직전에 1일 1회 1정(다파글리플로진/글리메피리드로서 10mg/4mg)을 투여할 수 있다. 이 약 복용 후에 식사를 거르지 않는 것이 매우 중요하다. 글리메피리드의 감량이 필요한 환자는 개별성분의 제제들을 복용하도록 한다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

이 약을 복용하는 동안, 혈당 수준을 규칙적으로 측정해야 하고, 또한 당화혈색소(HbA1c) 수준을 규칙적으로 측정하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하는 동안 저혈당 발생 위험이 높아질 수 있다. 특히 체중감소, 생활방식의 변화 및 혈당 변화 위험성을 증가시킬 만한 기타 요인을 동반하는 경우 저혈당 발생 위험은 더 커질 수 있다. 일반적으로 저혈당은 곧바로 당을 섭취함으로써 즉시 조절될 수 있으나 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 즉각적인 처치 및 추적관찰이 필요하고 때때로 입원 치료가 필요하다(사용상의 주의사항 참조).

특수집단

1) 신장애 환자 : 이 약의 주성분인 다파글리플로진의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 신기능 장애 환자는 글리메피리드에 의한 혈당 강하작용에 더 민감한 반응을 나타낼 수 있다. 따라서, 이 약 투여를 시작하기 전 신기능을 평가하고 투약을 시작한 후에는 신기능 및 혈당 변화를 면밀히 모니터링 해야 한다.
추정사구체여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에게 혈당 조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않으며, 중증 신장애 이상의 환자에게 이 약을 투여하지 않는다(사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

2) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약 투여를 시작하는 경우 주의 깊게 관찰해야 한다. 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여하지 않는다(사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조)

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 및/또는 첨가제 및/또는 설포닐우레아계, 설포닐아미드계 약물에 대한 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 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.

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 혈당강하 작용에 좀 더 민감한 반응을 나타낼 수 있다.)
(7) 간기능장애 환자
(8) 글리메피리드를 과량 복용한 환자
(9) 비대상성 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. 약물 상호작용, 2)글리메피리드항 참고)

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 참고)이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.

3. 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 2,295명이 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)에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중간값은 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)에서는 2,149명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험대상자 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 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 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 (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**		

[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 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 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 10mg 군에서 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^2 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/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m^2 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/1.73m^2 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/1.73m^2, 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m^{2}였다. 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 eGFR 이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m^2, 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m^{2}였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m^2, 위약군 -8.6 mL/min/1.73m^{2}이었다.

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 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 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	급성 신우신염	–
	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	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, 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 설포닐우레아계 약물에 대한 정보에 의하면, 다음의 이상반응을 고려해야 한다.

(1) 저혈당 : 글리메피리드의 혈당강하 작용의 결과로서 저혈당이 발생하거나 연장될 수 있다. 저혈당의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면, 수면장애, 불안, 공격성, 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, 얕은 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 설포닐우레아계 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/μL 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. 설포닐우레아, 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 환자에게서 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 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. 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)

다파글리플로진은생식기 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 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 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, 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) 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 당화헤모글로빈(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 Deabetes 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 주의하여야 하며 비설포닐우레아계 약물로의 교체를 고려해야 한다.

5. 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 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 리튬배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 하다. 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 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.

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 글리메피리드 과 CYP2C9 유도물질(예, 리팜피신) 또는 억제제(예, 플루코나졸)를 병용투여 할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.

(2) 혈당강하작용을 증가시키는 약물 : 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강하제, 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, 설폰아미드, 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린, 트로포스파미드, 교감신경 억제제

(3) 혈당강하작용을 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, 갑상샘호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드

(4) 혈당강하작용을 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 혈당강하작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.

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

(9) 담즙산 흡착제 : 콜레세브이람(Colesevelam)은 글리메피리드에 결합하여 위장관계에서 글리메피리드의 흡수를 감소시킨다. 콜레세브이람(Colesevelam)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, 굴곡의 골격기형이 나타났다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 유효성분인 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로 신장기능이 감소된 고량자에 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. 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) 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 또는 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대해 인지하고 있어야 하며, 운전 및 기계 사용 시에 주의해야 한다. (4. 일반적주의 2) 글리메피리드 항 참조)

11. 보관 및 취급상 주의 사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 다파글리플로진과 글리메피리드를 복합시킨 약이다.

다파글리플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2(SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 억제한다. 글리메피리드는 설포닐우레아(sulfonylurea) 로서 췌장의 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 증가시키는 작용을 한다.

2) 약동학 정보

이 약(다파글리플로진/글리메피리드 복합제)과 기허가된 의약품(다파글리플로진 단일제 및 글리메피리드 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1건 수행되었다. 시험약인 이 약과 대조약인 포시가정10밀리그램[한국아스트라제네카㈜] 및 아마릴정4밀리그램[㈜한독] 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 남성에게 공복시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 다파글리플로진 및 글리메피리드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

3) 임상시험 정보

글리메피리드 단독요법(4mg/day) 으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진 추가 병용을 위약과 비교한 연구에서 다파글리플로진 투여군은 24주에 위약군 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다 (p〈0.0001)

〈표 4〉 설포닐우레아(글리메피리드)로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진을 추가 병용 비교하는 위약대조 연구에서의 24주 결과(LOCF[a])

유효성 평가변수	설포닐우레아(글리메피리드[1])	
	다파글리플로진 10mg (n=151)[b]	위약 (n=145)[b]
HbA1c(%) 기저치(평균)	8.07	8.15
기저치 대비 차이[c]	-0.82	-0.13
위약 대비 차이[c] (95% CI)	-0.68 (-0.86, -0.51)	
HbA1c 〈 7% 에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대한 보정	31.7*	13.0

[1] 글리메피리드 4mg/day
[a] LOCF ; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value 〈0.0001

공복 시 혈당

다파글리플로진 10 mg을 글리메리드에 추가 병용투여했을 때 위약 대비 통계적으로 유의하게 공복시 혈당을 감소시켰다.

식후 혈당

다파글리플로진10mg을 글리메피리드에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.

4) 독성시험 정보

(1) 다파글리플로진

① 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.

② 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.

③ 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). 하지만, 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.

④ 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 투여 용량에서 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.

⑤ 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 1191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2344배)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.

⑥ 동물 독성학: 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 3200 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 dapagliflozin 3-O-glucuronide 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 dapagliflozin 3-O-glucuronide 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 2100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.

(2) 글리메피리드

① 랫트에 대해 30개월간 완전한 식이상태에서 최대 5,000 ppm의 용량으로 투여한 실험에서(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 췌장 자극의 결과로 판단되는 양성의 췌장선종이 증가하였다. 이 실험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전식이 조건에서 320 ppm 또는 46 ~ 54 mg/kg/day였다. 이는 표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량인 1일 1회 8 mg의 약 35배에 해당한다.

② 글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 돌연변이 실험에서 돌연변이가 없었다.

③ 최대 2,500 mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 〉1,700배) 노출된 수컷 마우스 수태력에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4,000 mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫트의 수태력에 영향을 미치지 않았다.

【포 장 단 위】 28 정/상자(14정/PTPx2), 30 정/병, 300 정/병
【저 장 방 법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
【사 용 기 간】 제조일로부터 24개월
【제조판매자】 진양제약(주) / 강원도 원주시 지정면 신평로 34

※ [최신 제품 정보 확인 방법] 이 첨부문서 작성일자(개정일자(2023.03.29) 이후 변경된 내용은 진양제약 홈페이지(www.jinyangpharm.com)나 고객상담실(02-3470-0350)을 통하여 확인할 수 있습니다.
※ 본 제품을 복용하기 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어야 하며, 사용설명서는 본 제품과 함께 보관하십시오.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

JIN YANG PHARM.CO. 진양제약

WK-2