슈가다파® 정

전문의약품

에보글립틴타르타르산염/
다파글리플로진프로판디올수화물

5/10mg

ccm
소비자중심
공정거래위원회

[제품명] 슈가다파정

[원료약품 및 분량] 이 약 1정(약 200.00mg) 중
· 유효성분 : 에보글립틴타르타르산염(별규) ······ 6.87mg
(에보글립틴으로써 5mg)
다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ······ 12.3mg
(다파글리플로진으로써 10mg)
· 첨가제 : D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 amb II 88A640011 분홍색, 카르나우바납, 크로스포비돈

[성상] 연한 분홍색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]
이 약은 에보글립틴과 다파글리플로진의 병용 투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여합니다.

[용법·용량]
이 약은 에보글립틴 5 mg과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정(에보글립틴/다파글리플로진으로서 5mg/10mg)을 투여할 수 있습니다.
특수 집단
신장애
이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장됩니다. 신장애 환자에서 정상 신기능 환자에 비해 유효성분의 증가된 혈중농도가 지속될 우려가 있어 환자의 상태를 관찰하며 투여합니다.
추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 미만인 경우에는 이 약의 투여는 권장되지 않습니다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).
간장애
경증 및 중등도의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않습니다. 중증의 간장애 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않습니다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

[사용상의주의사항]
1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오
   1) 이 약의 주성분인 에보글립틴이나 다파글리플로진 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 (디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 또는 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 저해제에 의한 아나필락시스 또는 혈관부종 병력이 있는 환자를 포함합니다.)
   2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
   3) 투석 중인 환자
2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오
   1) 심부전 환자: 이 약의 주성분인 에보글립틴은 New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 합니다. NYHA functional class III-IV 환자에서 에보글립틴의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
   2) 체액량 감소 및/또는 신기능 장애 환자
      (1) 건강한 성인에서 에보글립틴에 표지하여 투여한 방사능의 약 46.1%가 뇨를 통해 배설되고, 약 42.8%가 대변을 통해 배설됨을 확인하였습니다. 이는 원체와 대사체를 포함한 것으로, 중등도, 중증 및 혈액투석 중인 말기 신장애 환자에서 정상 신기능을 가진 환자에 비해 원체의 증가된 혈중농도가 지속될 우려가 있기 때문에 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여합니다.
      (2) 다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있습니다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였습니다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m^2 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있습니다. 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 합니다.
      혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다릅니다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m^2 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않습니다. 중등도의 신장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았습니다.
   3) 중증 간장애 환자: 이 약의 주성분인 에보글립틴은 중증의 간장애 환자에 대한 임상시험 경험이 없습니다. 다파글리플로진의 간장애 환자에 대한 임상시험 경험은 제한적이며 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가됩니다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않습니다(용법·용량 항 참조).
   4) 급성 췌장염: 이 약의 주성분인 에보글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염이 보고되었습니다. 따라서 지속적이고 중증의 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 합니다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 에보글립틴의 투여를 중단해야 하며, 다시 투여해서는 안 됩니다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 합니다.
3. 이상반응
   1) 에보글립틴/다파글리플로진 병용
   메트포르민과 다파글리플로진의 병용 투여로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 에보글립틴 5mg 또는 그 위약을 1일 1회 52주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 1.0% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 1과 같습니다.
   표 1. 메트포르민과 다파글리플로진로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 에보글립틴을 추가 병용한 52주간 위약 대조 시험에서 1.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=141 (%)	위약 N=141 (%)
각종 위장관 장애		
변비(Constipation)	3(2.13%)	1(0.71%)
만성 위염(Chronic gastritis)	3(2.13%)	0(0.00%)
대장 용종(Large intestine polyp)	3(2.13%)	0(0.00%)
위 궤양(Gastric ulcer)	2(1.42%)	1(0.71%)
위 식도 역류 질환 (Gastrooesophageal reflux disease)	2(1.42%)	0(0.00%)
치핵(Haemorrhoids)	2(1.42%)	0(0.00%)
소화 불량(Dyspepsia)	1(0.71%)	2(1.42%)
감염 및 기생충 감염		
질 감염(Vaginal infection)	3(2.13%)	0(0.00%)
대상 포진(Herpes zoster)	2(1.42%)	1(0.71%)
방광염(Cystitis)	2(1.42%)	0(0.00%)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통(Arthralgia)	2(1.42%)	3(2.13%)
근육통(Myalgia)	2(1.42%)	1(0.71%)
회전 근개 증후군(Rotator cuff syndrome)	2(1.42%)	2(1.42%)
척추 내 추간판 장애 (Intervertebral disc disorder)	0(0.00%)	2(1.42%)
각종 눈 장애		
당뇨성 망막 병증(Diabetic retinopathy)	0(0.00%)	2(1.42%)
손상, 중독 및 시술 합병증		
인대 염좌(Ligament sprain)	2(1.42%)	1(0.71%)
발 골절(Foot fracture)	0(0.00%)	2(1.42%)
각종 신경계 장애		
어지러움(Dizziness)	2(1.42%)	1(0.71%)
두통(Headache)	1(0.71%)	2(1.42%)
생식계 및 유방 장애		
유방 통증(Breast pain)	0(0.00%)	2(1.42%)
피부 및 피하 조직 장애		
소양증(Pruritus)	0(0.00%)	2(1.42%)
귀 및 미로 장애		
감각 신경 난청(Deafness neurosensory)	2(1.42%)	0(0.00%)
각종 혈관 장애		
고혈압(Hypertension)	1(0.71%)	2(1.42%)

   저혈당
   메트포르민과 다파글리플로진의 병용 투여로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 에보글립틴 5mg 또는 그 위약을 1일 1회 52주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 저혈당은 에보글립틴 5mg 투여군에서 1명(0.71%), 위약 투여군에서 1명(0.71%) 보고되었으며, 모두 무증상 저혈당(asymptomatic hypoglycemia)으로 별다른 조치 없이 임상시험 기간 중 회복되었으며 임상시험용 의약품과의 인과관계는 관련성 있음이었습니다.
   2) 에보글립틴
   (1) 단독요법
   12주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 2.5mg, 5mg, 10mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 에보글립틴에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 2와 같습니다.
   표 2. 12주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 2.5mg N=39	에보글립틴 5mg N=44	에보글립틴 10mg N=38	위약 N=36
위염(gastritis)	2(5.1%)	1(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
치주염(periodontitis)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)
코인두염 (nasopharyngitis)	1(2.6%)	4(9.1%)	1(2.6%)	1(2.8%)
발기부전(erectile dysfunction)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)

   24주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 5mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 3과 같습니다.
   표 3. 24주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=78	위약 N=80
소화불량(dyspepsia)	0(0.0%)	3(3.8%)
코인두염(nasopharyngitis)	5(6.4%)	5(6.3%)
관절통(arthralgia)	3(3.8%)	0(0.0%)

   52주간 에보글립틴 5mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 치통(toothache, 1.3% vs 3.1%), 접촉성 피부염(Dermatitis contact, 1.3% vs 3.1%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(3.1%) 이상에서 발생된 이상반응은 없었습니다.
   (2) 병용요법
   24주간의 활성약 대조 병용요법 시험에서 환자는 메트포르민의 안정된 용량에 에보글립틴 5mg 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여 받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 4와 같습니다.
   표 4. 24주간 활성약 대조 병용요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=111	시타글립틴 100mg N=108
소화불량(dyspepsia)	5(4.5%)	3(2.8%)
설사(diarrhoea)	4(3.6%)	1(0.9%)
코인두염(nasopharyngitis)	8(7.2%)	9(8.3%)
가려움증(pruritus)	4(3.6%)	1(0.9%)

   52주간 메트포르민과 에보글립틴 5mg을 1일 1회 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 위염(gastritis, 0.9% VS 2.2%), 상기도감염(upper respiratory tract infection, 2.7% vs 4.3%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.2%) 이상에서 발생된 이상반응은 좌골신경통(sciatica, 2.2%)이 있었습니다.
   저혈당
   24주간의 단독요법 및 병용요법 시험에서 에보글립틴 5mg을 투여받은 환자의 저혈당은 각각 1명(단독요법 1.3%, 병용요법 0.9%)이 보고되었고, 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 취해진 조치 없이 회복되었습니다.
   활력징후
   에보글립틴을 투여받은 환자에서 활력징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았습니다.
   수포성 유사천포창
   다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다.
   3) 다파글리플로진
   (1) 안전성 프로파일의 요약
   제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았습니다. 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 있습니다.
   제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었습니다. 총 30,623인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었습니다.
   임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었습니다.
   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 중앙값은 18개월이었습니다. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는, eGFR 30 mL/min/1.73m^2 이상의 환자들이 포함되었습니다.
   만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD)에서는 2,149명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었습니다. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25 mL/min/1.73m^2 이상 75 mL/min/1.73m^2 이하의 환자들이 포함되었습니다. eGFR이 25 mL/min/1.73m^2 미만으로 감소되는 경우 투여가 지속되었습니다.
   다파글리플로진의 안전성 프로파일은 연구된 대상 효능·효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났습니다. 당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서만 관찰되었습니다.
   (2) 이상반응 목록
   위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었습니다. 용량과 관련된 이상반응은 없었습니다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였습니다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었습니다: 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 5. 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(푸니에 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 것입니다.
[b] 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고합니다.
[c] 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함합니다: 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 같습니다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
[e] 체액량 감소는 사전 정의된 용어로서 다음을 포함합니다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
[f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것입니다. 빈도는 연간 발생률에 기반합니다.
[g] 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함합니다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
[h] 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였습니다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었습니다.
[i] 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같습니다: 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 보고되었습니다.
** 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 보고되었습니다.

   (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 보고되었습니다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었습니다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았습니다.
   DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였습니다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).
   DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었습니다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었습니다.
   DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었습니다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었습니다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았습니다.
   ② 저혈당
   당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었습니다.
   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 유사하였습니다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았습니다 (모든 군에서 ≤1.8%).
   모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였습니다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았습니다.
   글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었습니다.
   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% 보고되었습니다. 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% 보고되었습니다.
   메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았습니다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었습니다.
   DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났습니다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었습니다.
   DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났습니다.
   DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었습니다.
   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% 보고되었습니다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였습니다.
   DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였습니다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었습니다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였습니다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었습니다.
   DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었습니다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었습니다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었습니다.
   DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었습니다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었습니다.
   ④ 당뇨병성 케톤산증
   DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었습니다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었습니다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었습니다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났습니다 (4. 일반적 주의, 4) 케톤산증 항 참조).
   DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았습니다.
   DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었습니다.
   ⑤ 요로 감염
   임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었습니다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었습니다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았습니다.
   DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았습니다.
   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%)이었습니다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었습니다.
   DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었습니다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었습니다.
   ⑥ 크레아티닌 증가
   크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었습니다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었습니다. 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 보고되었습니다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었습니다 (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 관찰되었습니다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복되었습니다.
   고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m^2 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았습니다.
   DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 –4.3 mL/min/1.73m^2, 위약군이 –1.1 mL/min/1.73m^{2}였습니다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였습니다(다파글리플로진 –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 감소하였습니다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m^2, 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m^{2}였습니다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m^2, 위약군 -8.6 mL/min/1.73m^{2}이었습니다.
   ⑦ 회음부 괴저 (푸니에 괴저)
   시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸니에 괴저의 사례가 보고된 바 있습니다 (4. 일반적 주의, 11) 회음부 괴저(푸니에 괴저) 항 참조).
   제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었습니다.
   (4) 시판 후 조사
   다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응입니다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않습니다.
   - 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
   - 요로성패혈증 및 신우신염
   - 급성신장손상 및 신기능 장애
   - 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함합니다: 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 해당하였습니다.
   (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 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장게실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	-
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경압박	
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 게실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손 골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추골절, 정강뼈골절	-
	눈장애	각막염	-
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	-
	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	심장 장애	협심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	-
	정신질환	우울증, 자살시도	-
	신생물	위선암	-
	방어기전 장애	아나필락시스반응	-
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	감염 및 침습	급성신우신염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-

   또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

		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	옆구리통증, 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	상세불명의뇌하수체 신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	-
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	-
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립성저혈압	
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	-
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭용종	-
	청력 및 전정기관 장애	이명	-

4. 일반적 주의
   1) 중증 및 장애를 동반한 관절통
   다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났습니다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 이 약의 투여를 중지합니다.
   2) 수포성 유사천포창
   다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.
   3) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용
   이 약의 주성분인 다파글리플로진의 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었습니다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있습니다.
   항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 합니다.
   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 권장됩니다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장됩니다.
   4) 케톤산증
   이 약의 주성분인 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었습니다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있습니다.
   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 합니다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 합니다.
   케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있습니다.
   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 때문입니다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함합니다. 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 확인되었습니다.

   이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 합니다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려합니다.
   환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 합니다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장됩니다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 합니다.
   5) 요로성 패혈증과 신우신염
   이 약의 주성분인 다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있습니다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킵니다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료합니다.
   6) 생식기 감염증(진균 포함)
   이 약의 주성분인 다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킵니다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽습니다. 적절히 관찰하고 치료합니다.
   7) 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 높습니다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용됩니다.
   고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높습니다.
   8) 이 약의 주성분인 다파글리플로진의 작용기전으로 인하여 이 약을 투여하는 환자들은 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것입니다.
   9) 이 약의 주성분인 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저 질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있으므로, 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구됩니다.
   10) 하지 절단
   제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었습니다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았습니다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요합니다.
   11) 회음부 괴저(푸니에 괴저)
   이 약의 주성분인 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었습니다 (3. 이상반응, 3) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸니에 괴저) 항 참조). 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었습니다.
   이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 합니다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 합니다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 합니다.
5. 상호작용
   1) 에보글립틴/다파글리플로진 병용: 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 이 약의 주성분인 에보글립틴 5mg과 다파글리플로진 10mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 두 약물의 약동학에 대해 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
   2) 에보글립틴
   (1) 에보글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사됩니다. In vitro 시험에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다. 에보글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)의 기질임과 BCRP의 약한 기질임이 밝혀졌으나, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않았습니다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니었고 및 이들을 저해하지도 않았습니다. 따라서 에보글립틴은 임상용량에서 이들 수송체들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다.
   (2) 에보글립틴과 다른 약물과의 상호작용
   ① 메트포르민: 에보글립틴 5mg과 OCT1 및 OCT2 기질인 메트포르민을 1,000mg 1일 2회 투여로 정상상태에 도달하도록 반복투여했을 때, 에보글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화는 나타내지 않았습니다.
   ② 클래리스로마이신: CYP3A4의 강력한 억제제인 클래리스로마이신을 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 Cmax는 2.1배 증가하고, AUC는 2.0배 증가하였습니다. CYP3A4 억제제와 병용투여시 에보글립틴의 약동학적 노출이 증가할 수 있으므로 주의하여야 합니다.
   ③ 리팜피신: CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신을 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 Cmax는 유의한 변화가 없었으나, AUC는 63% 감소하였습니다.
   ④ 피오글리타존: 에보글립틴 5mg과 CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존 30mg을 병용하여 반복 투여 했을 때, 에보글립틴 또는 피오글리타존의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
   ⑤ 글리메피리드: 에보글립틴 5mg과 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 글리메피리드의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
   ⑥ 다파글리플로진: 에보글립틴 5mg과 UGT1A9의 기질인 다파글리플로진 10mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 다파글리플로진의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
   ⑦ 엠파글리플로진: 에보글립틴 5mg과 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9의 기질인 엠파글리플로진 25mg을 병용하여 반복 투여했을 때, 에보글립틴 또는 엠파글리플로진의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.
   3) 다파글리플로진
   (1) 약력학적 상호작용
   ① 이뇨제 : 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있습니다.
   ② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있습니다.
   (2) 약동학적 상호작용
   ① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어집니다.
   ② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았습니다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않습니다.
   (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 않았습니다.
   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 없었습니다. 용량 조절은 권장되지 않습니다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않습니다.
   ③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었습니다. 용량 조절은 권장되지 않습니다.
   (4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향
   다파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있습니다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 합니다. 혈청 리튬 농도를 관찰하기 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰합니다.
   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 않았습니다. 다파글리플로진 20 mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였습니다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않습니다.
   (5) 기타 상호작용
   흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 에보글립틴, 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다.
   (6) 소아
   상호작용 연구는 성인에서만 수행되었습니다.
   (7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭
   1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않습니다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용합니다.
6. 임부, 수유부에 대한 투여
   1) 임부
   이 약 또는 이 약의 개별성분의 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없습니다. 이 약으로 생식발생독성 시험은 수행되지 않았으나, 각 개별 성분에 대한 동물시험 결과 에보글립틴은 임신한 동물의 태반을 통과하여 태자의 혈액에서 검출되었으며 다파글리플로진을 랫트에 투여하였을 때 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간에 신장 발달 독성이 나타났습니다. 임부에서 이 약의 사용은 권장되지 않으며, 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
   2) 수유부
   이 약 및 이 약의 개별 주성분 및 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않습니다. 동물시험에서 이 약의 개별 주성분인 에보글립틴 또는 다파글리플로진과 그 대사체가 유즙으로 분비되고, 수유를 받는 새끼에서 다파글리플로진의 약리학적으로 매개된 영향이 나타난 것이 확인되었습니다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 수유 중 이 약을 투여하지 않습니다.
7. 소아에 대한 투여
   소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.
8. 고령자에 대한 투여
   에보글립틴과 다파글리플로진 병용 임상 3상 시험에 참여한 환자(총 283명, 무작위배정 기준) 중 65세 이상 고령자는 65명(23.0%)이었습니다. 고령자에서의 투여에 대해서는 충분히 연구되지 않았습니다.
   고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 합니다.
9. 과량투여시의 처치
   1) 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없습니다. 과량 투여가 발생하는 경우, 개별 주성분의 정보를 확인하고 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 합니다.
   2) 에보글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 에보글립틴을 일일 60 mg까지 단회투여한 경험이 있습니다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.
   3) 다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았습니다. 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 없었습니다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였습니다. 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 없었습니다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량 관련된 변화는 없었습니다.
   과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 합니다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았습니다.
10. 보관 및 취급상의 주의사항
   1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
   2) 제품의 품질을 손상시키거나 의약품 오용에 의한 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않습니다. 원래의 용기에 보관하도록 합니다.
11. 전문가를 위한 정보
   1) 약리작용
   이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 에보글립틴과 다파글리플로진을 복합시킨 약입니다. 에보글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킵니다 (인크레틴 효과). 다파글리플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 저해합니다. 두 약물 모두, 혈중 포도당 농도에 의해 그 작용이 조절됩니다.
   2) 약동학적 정보
   이 약(에보글립틴타르타르산염/다파글리플로진프로판디올수화물 복합제)과 기허가된 의약품(에보글립틴타르타르산염 단일제 및 다파글리플로진프로판디올수화물 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1건 수행되었습니다. 시험약인 이 약과 대조약인 슈가논정5밀리그램[동아에스티(주)] 및 포시가정10밀리그램[한국아스트라제네카(주)] 2x2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 시험대상자에게 공복시 단회 경구투여하여 42명의 혈중 에보글립틴과 다파글리플로진을 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.
   3) 임상시험 정보
   메트포르민과 다파글리플로진 병용요법에 대한 에보글립틴의 추가 병용 임상시험
   메트포르민과 다파글리플로진의 병용요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자 (7.0%≤HbA1c≤10.5%) 283명을 대상으로 에보글립틴 5mg 추가 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 위약과 비교평가하기 위한 24주(이후 52주까지 연장)간의 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 배정, 평행 비교 임상시험이 수행되었습니다.
   24주 후 기저치 대비 HbA1c(%) 변화에 대한 최소자승 평균(LSmean)은 에보글립틴 5mg 투여군과 위약 투여군에서 각각 -0.69% , -0.04% 였습니다. 투여군 간 기저치 대비 HbA1c 변화에 대한 차이는 -0.65%(95% CI: -0.79,-0.51)로 위약 투여군 대비 에보글립틴 5mg 투여군에서 더 크게 감소하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 나타내었습니다 (p<0.0001)(표 6 참조). 이후 연장 52주 시점에서 위약 대비 에보글립틴의 HbA1c에 대한 효과가 유지되었습니다.
   표 6. 메트포르민과 다파글리플로진 병용요법에 대한 에보글립틴의 추가 병용 임상시험에서, 24주 시험 결과[1]

	메트포르민 + 다파글리플로진	
	에보글립틴 5 mg N=140	위약 N=141
기저치 대비 HbA1c[2], %	7.79	7.79
기저치 대비 24주 시점의 HbA1c 변화[3], %	-0.69	-0.04
기저치 대비 HbA1c 변화에 대한 투여군 간 차이, % (95% 신뢰구간)	-0.65(-0.79,-0.51)	-
P-value	<0.0001	-

[1] FAS, MMRM(mixed-effect model repeated measure)
[2] Mean
[3] LSmean

   4) 독성시험 정보
   (1) 에보글립틴
   ① 유전독성
   에보글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(AMES)시험, 체외염색체 이상 시험, 마우스에서 평가한 체내소핵시험 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체 이상을 유발하지 않았습니다.
   ② 생식발생독성
   (가) 수태능
   랫트를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능에 대한 무독성량은 100 mg/kg/day 였고, 암컷의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day였습니다. 암수 동물의 생식능에 대한 무독성량에서의 노출량은 인체 최대권장용량 노출에 비해 수컷에서 약 300배, 암컷에서 약 950배에 해당하는 용량입니다.
   (나) 최기형성
   랫트와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 각각 에보글립틴 1,000 및 250 mg/kg 용량까지 투여했을 때, 태아에 기형이나 변이는 나타나지 않았습니다. 태자에 대한 발생독성 무독성량(NOAEL)은 랫트 300 mg/kg/day, 토끼 250 mg/kg/day이었으며, 이는 각각 AUC 기준으로 인체 최대권장용량 노출에 비해 약 950배 및 약 1,100배에 해당하는 용량입니다.
   ③ 발암성
   암수 랫트를 대상으로 에보글립틴 5, 30, 100 mg/kg/day의 용량으로 2년간 수행한 발암성시험결과, 암수 모두에서 어떠한 종양의 발생도 관찰되지 않았습니다. 랫트에서의 100 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량(MRHD) 5 mg에서 나타난 인체 노출의 약 250배에 해당하는 노출량을 갖습니다. 암수 마우스를 대상으로 에보글립틴 10, 30, 100 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대권장용량의 약 90배 이상의 노출을 보이는 100 mg/kg/day 용량에서까지 어떤 장기에서도 약물에 의한 종양의 발생은 관찰되지 않았습니다.
   (2) 다파글리플로진
   ① 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았습니다. 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/일이었습니다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였습니다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였습니다.
   ② 돌연변이원성: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL이상 농도일 때 그러하였습니다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었습니다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침합니다.
   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/kg일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였습니다. 다파글리플로진을 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았습니다 (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 적었습니다.
   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 있습니다. 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 보고되었습니다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD의 15배 이상이었습니다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었습니다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았습니다.
   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 노출되었습니다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었습니다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만이긴 하나 투여받은 어미의 다자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었습니다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었습니다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었습니다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당합니다.
   랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었습니다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았습니다; 180 mg/kg/일은 MRHD의 약 1191배의 전신노출에 해당합니다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았습니다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었습니다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함합니다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함합니다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복입니다. 변이는 주로 골화 감소였습니다.
   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 포함하였습니다. 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 양호하였습니다. 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 형성되었습니다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었습니다(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 없었습니다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위] 30정/상자 (10정/피티피 X3)

[문의전화] 고객만족팀 : 080-920-1001

[부작용(이상반응) 보고 및 피해구제 신청]
피해구제 상담 : 14-3330
의약품 부작용 신고·피해구제 상담 : 1644-6223

Ⓡ 등록상표

※ 이 약을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 오·남용을 피하고 품질을 보호·유지하기 위해 다른 용기에 넣지 마십시오.
※ 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염·손상된 의약품을 구입하였을 때에 는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

SDT-3C001
첨부문서 작성 : 2023.03.16

東亞ST 동아에스티
본사 : 서울특별시 동대문구 천호대로 64
공장 : 충청남도 천안시 서북구 백석공단1로 200-23 (2B, 3, 4B층)
제품상세정보 : www.donga-st.com