

시타코피바정10/100밀리그램(다파글리플로진, 시타글립틴)

성분, 함량

이 약 1정 (약 624 mg) 중
유효성분: 다파글리플로진프판디올수화물(별표) 12.3 mg (다파글리플로진으로서 10 mg),
시타글립틴(인산수소화물(EP)) 128.5 mg (시타글립틴으로서 100 mg)

형식제: 만분율, 밀결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴마그나르산스트루름, 오프라다이하노락산(85/9F2582), 인산수소칼슘, 크로스카일메옌오스트루름, 크로스카일

성상

노란색의 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정

효능·효과

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

용법·용량

이 약은 시타글립틴 100 mg과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에서 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

특수 집단

신장에환자

이 약의 유효성과 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/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.

간장애환자

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

사용상의주의사항

1. 경고

① 시타글립틴

② 과민반응

시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스테로이드·중추근육을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 특특성 다수의 입원진료로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생한 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨병 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에서는 투여하지 않 것 4. 이상반응, 2) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).

③ 혈장량

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 혈충성 또는 괴사성 혈장량을 포함하는 급성 혈장량이 보고되었다 (4. 이상반응, 2) 시타글립틴 항 참조). 이 약 투여 시점 후 혈장량 증상이 나타나는 시 주의밀게 관찰하여야 한다. 만약 혈장량의 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

① 이 약의 구성성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력(아나필락시스 또는 혈관부종을 포함한다.(1. 경고 항 참조))이 있는 환자
② 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
③ 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

① 다파글리플로진

(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
다파글리플로진은 중상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국 의 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장상승이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m² 미만), 고혈자, 루프이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에서 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 전신기능 장애에 유의하여 관찰한다.
혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 중요성은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 효용성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m² 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중증도의 신장애 환자 에서, 시타글립틴은 위약을 투여한 환자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상선 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 다파글리플로진은 eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 환자에게 투여를 시작한 경험이 제한적이다.
eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 만성 심부전 환자 및 만성 신장병 환자에서 다파글리플로진의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

② 시타글립틴

(2) 신장애환자: 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서도 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[creatinine clearance (CrCl)]이 45 mL/min/1.73 m²를 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 하는 말기신장애(ESRD) 환자에서는 허용량이 권장된다.

4. 이상반응

① 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약
제2형 당뇨병 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 시험에서 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 신장관계 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.
위장상 흡수 기능이 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. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는, eGFR 30 mL/min/1.73m² 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. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25 mL/min/1.73m² 이상 75 mL/min/1.73m² 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73m² 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), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응*

기관계	매우 흔하게	흔하게 ¹	흔하지 않게 ²	드물게	매우 드물게
감염	외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{3,4,5} 으로 감염 ⁶	진균감염			회음부 괴저(푸르니에 괴저) ⁷
대사 및 영양	저혈당 (설교닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용될 때) ⁸		체액량 감소 ^{9,10} , 구갈 ¹¹	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자인 경우) ¹²	
신경계		한기증			
위장관 이상			변비 ¹³ , 구강건조 ¹⁴		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통, 다뇨 ¹⁵	아간뇨 ¹⁶		
생식기계 및 유방			외음부 가려움증 ¹⁷ , 생식기 가려움증 ¹⁸		
심혈관계 수치		헤마토크릿 상승 ¹⁹ , 치료 초기 신장 크레아티닌 침소율 감소 ²⁰ , 이상지질혈증 ²¹	치료초기 혈중 크레아티닌 상승 ²² , 혈중 요소 상승 ²³ , 체중 감소 ²⁴		

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

* 추가 정보는 아래 해당항을 단락을 참고한다.
① 위음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음부 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음부염 또는 칸디다, 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 사구체염, 사구체염, 음낭염, 음낭염.
② 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다음과 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 요로상 감염, 신우신염, 방광상감염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
③ 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈당증, 저혈압.
④ 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.
⑤ 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
⑥ 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >56%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
⑦ 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%.
⑧ 피하조직의 0% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피하조직에서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
⑨ 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피하조직의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피하조직에서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
⑩ 특정 이상반응에 대한 설명
⑪ 위음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 위음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.6%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도로, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단은 아가지 않은 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 그르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각각 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.

⑫ 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 에피소드 또는 투여 1시간에서 4시간 동안, 위약을 포함한 투여군에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 시타글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 분석 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률은 낮아(다음에 군에서 ≤ 1.8%).

모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건(당뇨병 에피소드 포함), 다파글리플로진 투여군과 위약군 모두에 동등하였다. 설교닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 투여 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24주와 48주에서, 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 104주에서 각각 0.5% 및 1.0%로 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주에서 각각 0.5%와 1.0%로 보고되었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주에서 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설교닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설교닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설교닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.

DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건(다파글리플로진에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건(다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다).

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건(다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다).

⑬ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈당증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에게 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피하조직의 0.2% 미만에서 발생성 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg과 위약군 각각 0.2%로 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군에 비해 유사하였다. 중대한 이상사례는 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었고 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 임상시험에는 경증, 인소제 사용여부, 혈압, 인지요합신전활성소지저해 또는 안지오텐신수용제차지제 사용 여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군 간에 차이가 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자 집단에서 체액량 감소로 치료하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 163명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%]) 보다 다파글리플로진군 (29명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에 있어 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 (6.9%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

⑭ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증 환자 유발 요인은 제2형 당뇨병환자에서 예외된 바와 같이 나타났다 (5. 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.

⑮ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 추가 병용을 아가지 않은 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 104건 (1.3%)보다 빈번하게 나타났다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군 17명 (0.8%)에 비해 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.

⑯ 크레아티닌 증가

고혈자 및 신장애에 대한 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약군 모두 시점 간격에 따라 eGFR로 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR로 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년 이 경과후 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진과 위약군 모두 시점 간격에 따라 eGFR로 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진과 위약군 모두 시점 간격에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑰ 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제 투여 환자에서 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (5. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진, (12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).

제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진 1건, 위약군 5건이었다.

전문약물

(4) 시판 후 조사

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

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로상태혈증 및 신우신염
- 급성신부전증 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 항반발진, 피부진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 혈청성 다발 발진 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 제삼사를 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.

드물게 (0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계와 상관없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
		위식도역류성질환, 상복부통, 장개설, 장천공, 급성세장염, 만성세장염	
대사 및 영양 질환	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경안압	-
감염 및 침습	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 결실염, 골반염, 패배, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
손상, 중독 및 수술상 합병증	손상, 중독 및 수술상 합병증	인대열자, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손 골절, 장골골절, 반발관손, 흉추골절, 정강뼈골절	-
	눈장애	각막염	-
호흡기계 질환	호흡기계 질환	만성폐쇄성질환, 객혈	-
	혈관 질환	뇌졸혈, 말초 동맥 폐색	-
신장 장애	신장 장애	혈심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	-
정신질환	정신질환	우울증, 자살시도	-
	신생물	위선암	-
방어기전 장애	방어기전 장애	아나필락시스반응	-
	감염 및 침습	급성신우신염	-
흔하지 않게 (0.1 ~ 1%미만)	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 상관없는예상하지 못한 이상사례15.73%(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, 장개설, 위장자내공간감, 잦은장운동, 위장염, 대장염, 장천공, 명지불편, 기능성위장장애, 이완성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열갈탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성세장염, 만성세장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복막염요실금, 뇨배추지, 요로결석	소변이상, 긴박뇨
	임상 검사	혈중젖산증기, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증기
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 촉각, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 외식불편, 신경안압, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 개설염, 단순포진, 다래귀, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 패배, 폐결핵, 비염, 발열무증	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 열갈부종, 열갈통증, 온감, 목간사지수축후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질환편함	월경불순, 생식기부종, 외음부질환편함
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부부, 피부부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성피부질환, 발한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과민화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부부, 피부부건조증, 과민화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	연구리통증, 근손실증, 사지불편감, 근건염, 근골격탈원, 골관절소통	근위약
	손상, 중독 및 수술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안과골절, 족부골절, 위장관내이물, 손 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월관손상, 피부파괴상, 혈종파열, 흉추출혈, 정강뼈출혈, 치아손상	-
	눈장애	건선성, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기각막염, 결막염, 녹시, 눈가물증, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부출혈	-
	호흡기계 질환	임인두통, 알레르기비염, 전신, 만성폐쇄성질환, 발상장애, 비출혈, 결핵, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 폐색, 말초한통, 정맥류, 혈관성두통	기림성저혈압
	심장 장애	혈심증, 심방세동, 이원기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유노증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유노증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알콜유성간경화, 간농종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기시가지귀, 위선종, 신경종, 상세포염의뇌하수체신생물	상세포염의뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선나병, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	알러지락시나 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 혈액계 장애	적혈구중독자	-
흔하지 않게 (0.1 ~ 1%미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 식복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요자류, 소변이상	요자류
	임상 검사	알러지아미노산전효소증가, 아스파르트아미노산전효소증가, 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	질본비율, 질경분출	질본비율
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	손상, 중독 및 수술상 합병증	인대염좌	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기림성저혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	-
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭염증	-
	청력 및 전정기관 장애	이명	-

