※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2023년 08월 29일

전문의약품	당뇨병용제
품목기준코드	
10/15mg : 202302547	
10/30mg : 202302548	

트루버디정 | 10/15mg, 10/30mg

(다파글리플로진, 피오글리타존)

1112

원료약품 및 그 분량

10/15mg 1정(290밀리그램) 중 유효성분 : 다파글리플로진(별규) 10mg, 피오글리타존(USP) 15mg
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소, 우유), 유당수화물(소, 우유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스

10/30mg 1정(380밀리그램) 중 유효성분 : 다파글리플로진(별규) 10mg, 피오글리타존(USP) 30mg
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소, 우유), 유당수화물(소, 우유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스

성상 10/15mg : 흰색과 분홍색의 양면이 볼록한 팔각형 이중정 10/30mg : 흰색과 연한 노란색의 양면이 볼록한 팔각형 이중정

효능·효과 이 약은 다파글리플로진과 피오글리타존의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여합니다.

용법·용량 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회, 1회 1정을 투여합니다. 정제는 분할하지 않습니다.
메트포르민과 다파글리플로진으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에게 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 다파글리플로진 10mg/피오글리타존 15mg 입니다.
이 약은 내약성 및 혈당조절 반응에 따라 10/30 mg 1일 1회로 증량할 수 있습니다.
다파글리플로진과 피오글리타존 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량을 투여합니다.
이 약 치료를 시작하거나, 용량을 증가하는 경우, 피오글리타존 투여에서 관찰된 체액저류와 관련된 체중증가, 부종, 울혈성 심부전 증상 및 징후에 대해 주의깊게 관찰하여야 합니다.
특수집단
이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장됩니다.
사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate(eGFR))이 45 mL/min/1.73m² 이상인 경우 신기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않습니다.
사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만인 경우 이 약을 투여하지 않습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
1) 피오글리타존
(1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있습니다. 피오글리타존으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 피오글리타존의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 합니다.
(2) 심부전 환자는 피오글리타존으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 중후성 심부전 환자에서 피오글리타존의 투여는 권장되지 않습니다.
(3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용
피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있습니다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 합니다(일반적 주의 항 환자를 위한 정보 참고). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 피오글리타존의 투여 중단이나 용량 감소가 고려되어야 합니다.
제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 피오글리타존 15 mg 및 30 mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였습니다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였습니다 : 동맥성 고혈압(57.2 %), 말초 신경병증(22.6 %), 관상 동맥질환(19.6 %), 망막증(13.1 %), 심근경색(8.8 %), 혈관질환(6.4 %), 협심증(4.4 %), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작(4.1 %), 및 울혈심부전(2.3 %).
이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15 mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 피오글리타존 30 mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈심부전으로 전개되었습니다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었습니다. 또한, 피오글리타존과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 %(1/345) 및 45 mg 투여군의 0.9 %(3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈심부전을 보고하였습니다.
이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법 시 울혈심부전의 증가 위험을 예측할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았습니다.
제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였습니다. 피오글리타존 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였습니다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았습니다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 합니다.
(4) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)
PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 피오글리타존(2,605명)을 1일1회 45 mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였습니다(이상반응 항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았습니다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생률은 피오글리타존투여군 환자에서 1.5 %(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 %(37명)였습니다. 베이스라인에서 피오글리타존과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 %(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였습니다. 피오글리타존과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 %(94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)이었습니다.
(5) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민반응이 일렀던 환자 2) 심부전 환자 또는 심부전 병력 환자 3) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자 4) 간장애 환자 5) 중증 이상의 신장애 환자 (투석 중인 환자 포함) 6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자 7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자(인슐린 주사에 의한 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적합하지 않습니다.) 8) 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자 9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등 유전적인 문제가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
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 있습니다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였습니다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m² 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있습니다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 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/1.73m²미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않습니다(용법용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자에서 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았습니다.
이 약의 성분 중 피오글리타존은 중증 이상의 신장애 환자에게 금기입니다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 5) 항 참조).
2) 폐경전 여성 3) 부종이 있는 환자 4) 심부전 발병 우려가 있는 심근경색, 협심증, 심근증, 고혈압성 심질환 등의 심질환이 있는 환자(순환혈장량의 증가에 의해 심부전을 발병시킬 우려가 있습니다.) 5) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자 6) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.) 7) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.) 8) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있습니다.) 9) 고령자

4. 이상반응
○ 메트포르민/다파글리플로진/피오글리타존 병용요법
메트포르민과 다파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시험약인 피오글리타존 15mg 또는 30mg을 24주간 1일 1회 1정 투여한 위약대조 시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 374명에서 보고된 약물이상반응은 표1과 같습니다.
표1. 메트포르민과 다파글리플로진 병용투여에 피오글리타존을 추가 병용투여한 임상시험의 주시험 기간(0~24주) 동안 보고된 약물이상반응

약물이상반응	메트포르민 + 다파글리플로진		
	위약(125명), 명(%)	피오글리타존15mg(122명), 명(%)	피오글리타존30mg(127명), 명(%)
감염 및 기생충 감염			
방광염	1(0.8)		2(1.6)
요로 감염	1(0.8)		1(0.8)
생식기 감염	1(0.8)		
외음질 칸디다증	1(0.8)		
전신 장애 및 투여 부위 상태			
말초 부종		1(0.8)	2(1.6)
얼굴 부종			1(0.8)
전신 부종			1(0.8)
부종		1(0.8)	
생식계 및 유방 장애			
외음질 소양증		2(1.6)	
생식기부종			1(0.8)
발기기능 장애		1(0.8)	
생식기 소양증		1(0.8)	
임상 검사			
체중 증가		2(1.6)	3(2.4)
위장관 장애			
소화불량	1(0.8)	1(0.8)	
변비			1(0.8)
신경계 장애			
어지러움		1(0.8)	1(0.8)
호흡기, 흉곽 및 종격장애			
노작성 호흡곤란			1(0.8)
폐기종		1(0.8)	
혈액 및 림프계 장애			
백혈구 감소증			1(0.8)
눈 장애			
안와 주위 부종		1(0.8)	
대사 및 영양계 장애			
탈수			1(0.8)
피부 및 피하조직 장애			
식은땀		1(0.8)	

이 연구의 연장연구 참여에 동의하고 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 274 명에 대해 연장연구기간[24주~48주(시험대상자 별로 최장 52주까지)]중 보고된 약물이상반응은 표2와 같습니다.
표2. 메트포르민과 다파글리플로진 병용투여에 피오글리타존을 추가 병용투여한 임상시험의 연장연구기간[24주~48주(시험대상자 별로 최장 52주까지)] 동안 보고된 약물이상반응[a]

약물이상반응	메트포르민 + 다파글리플로진		
	위약 → 피오글리타존 15mg전환(96명), 명(%)	피오글리타존15mg (83명), 명(%)	피오글리타존30mg (95명), 명(%)
전신 장애 및 투여부위 상태			
말초 부종	1(1.0)		1(1.1)
얼굴 부종			1(1.1)
전신 부종			1(1.1)
감염 및 기생충 감염			
요로 감염	1(1.0)		2(2.1)
임상검사			
체중 증가			1(1.1)
대사 및 영양계 장애			
탈수		1(1.2)	

[a] 주연구(0~24주)에서 피오글리타존을 투여받은 군에게는 연장연구기간 중 이전 투여 용량과 동일한 용량의 피오글리타존이 투여되었고, 위약군은 연장기간 중 피오글리타존 15 mg 으로 전환투여되었습니다.

○ 개개 주성분에 대한 추가정보
본 항에 기재된 정보는 다파글리플로진과 피오글리타존 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것입니다.
1) 다파글리플로진
(1) 안전성 프로파일의 요약
제 2형 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.
제 2형 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.
(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 3. 위약 대조 시험에서의 이상반응[a]

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*,b,c 요로 감염b	진균감염**		회음부 괴저 (푸르니에 괴저)b
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)b		체액량 감소b,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 상승h 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소b 이상지질혈증i	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 선호 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 위약군, 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 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 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/1.73m² 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 연구기간 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 (5. 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 적었고 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/1.73m² 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/1.73m² 이상 60 mL/min/1.73m² 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/1.73m² 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮았으며, 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/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였습니다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였습니다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).
DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였습니다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었습니다.
⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)
시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있습니다 (5. 일반적 주의, 10) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 항 참조).
제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었습니다.
(4) 시판 후 조사
다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응입니다. 이 약물이상반응은 불확정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않습니다.
- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함) - 요로성패혈증 및 신우신염 - 급성신장손상 및 신기능장애
- 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 폐쇄	-
	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, 위장자내공기증, 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 폐쇄, 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, 근골격계통증, 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) 피오글리타존
(1) 외국 임상시험 및 시판후 조사
① PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2,605명의 환자를 포함하여, 8,500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받았습니다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았습니다.
16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험 6건을 통합하였을 때, 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 피오글리타존을 투여 받은 환자의 경우 4.5 %였고, 대조약을 투여 받은 환자의 경우 5.8 %였습니다. 시험 중단을 유발한 가장 흔한 이상 반응은 부적절한 혈당조절과 관련되어 있었으나 이들 이상 반응의 발생률은 위약(3.0 %)에 비해 피오글리타존(1.5 %)에서 더 낮았습니다. PROactive 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 피오글리타존을 투여 받은 환자의 경우 9.0 %였고, 위약을 투여 받은 환자의 경우 7.7 %였습니다. 울혈심부전은 시험 중단을 유발한 가장 흔한 중대한 이상 반응이었으며, 피오글리타존을 투여 받은 환자의 1.3 %, 위약을 투여 받은 환자의 0.6 %에서 발생하였습니다.
② 흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험
피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표4와 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다. 이들 이상반응 중 어떤 것도 피오글리타존의 용량과 관련되지 않았습니다.
표 4. 피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	위약(259명)	피오글리타존(606명)
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비동염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
인두염	0.8	5.1

③ 흔한 이상반응 : 16 ~ 24주 병용요법 임상시험
설포닐우레아에 피오글리타존을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체적인 발생률 및 종류는 표5와 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.
표 5. 설포닐우레아에 피오글리타존을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들

	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	위약 + 설포닐우레아 (187명)	피오글리타존 15mg + 설포닐우레아 (184명)	피오글리타존 30mg + 설포닐우레아 (189명)
부종	2.1	1.6	12.7
두통	3.7	4.3	5.3
복부팽만	0.5	2.7	6.3
체중 증가	0	2.7	5.3

	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아 (351명)	피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아 (351명)
저혈당	13.4	15.7
부종	10.5	23.1
상기도 감염	12.3	14.8
체중 증가	9.1	13.4
요로 감염	5.7	6.8

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
④ 메트포르민에 피오글리타존을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표6과 같습니다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.
표 6. 메트포르민에 피오글리타존을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들

	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 + 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	위약 + 메트포르민 (160명)	피오글리타존 30 mg + 메트포르민 (168명)
부종	2.5	6.0
두통	1.9	6.0

	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 피오글리타존 30 mg + 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 45 mg + 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	이 약 30 mg + 메트포르민 (411명)	피오글리타존 45 mg + 메트포르민 (416명)
상기도 감염	12.4	13.5
부종	5.8	13.9
두통	5.4	5.8
체중 증가	2.9	6.7

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
⑤ 인슐린에 피오글리타존을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표7과 같습니다. 아래 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타냅니다.
표 7. 인슐린에 피오글리타존을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들

	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약+인슐린을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 30 mg + 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	위약 + 인슐린 (187명)	피오글리타존 15 mg + 인슐린 (191명)	피오글리타존 30 mg + 인슐린 (188명)
저혈당	4.8	7.9	15.4
부종	7.0	12.6	17.6
상기도 감염	9.6	8.4	14.9
두통	3.2	3.1	6.9
체중 증가	0.5	5.2	6.4
요통	4.3	2.1	5.3
어지럼증	3.7	2.6	5.3
복부팽만	1.6	3.7	5.3

	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 피오글리타존 30 mg + 인슐린을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 45 mg + 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	피오글리타존 30 mg + 인슐린 (345명)	피오글리타존 45 mg + 인슐린 (345명)
저혈당	43.5	47.8
부종	22.0	26.1
체중 증가	7.2	13.9
요로 감염	4.9	8.7
설사	5.5	5.8
요통	3.8	6.4
혈중 크레아티닌키나아제(CK) 상승	4.6	5.5
부비동염	4.6	5.5
고혈압	4.1	5.5

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
⑥ PROactive 임상시험에서 보고된 흔한 이상 반응의 전체 발생률 및 종류는 표8과 같습니다. 아래 요약된 반응은, 5%를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자들에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상 반응을 나타냅니다.
표 8. PROactive 임상시험: 피오글리타존을 투여 받은 환자의 >5%에서 보고된 이상 반응 및 위약에 비해 더 흔하게 보고된 이상 반응의 발생률 및 종류

	환자 비율(%)	
	위약(2633명)	피오글리타존(2605명)
저혈당	18.8	27.3
부종	15.3	26.7
심부전	6.1	8.1
사지 통증	5.7	6.4
요통	5.1	5.5
흉통	5.0	5.1

평균 환자 추적 기간은 34.5개월이었습니다.
⑦ 울혈심부전 : 16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 표9와 같습니다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었습니다.
표 9. 기타 이상 반응(울혈심부전)

설포닐우레아에 병용하여 피오글리타존 또는 위약을 투여 받은 환자

	환자수(%)				
	위약대조 임상시험(16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 설포닐우레아 (187명)	피오글리타존 15 mg + 설포닐우레아 (184명)	피오글리타존 30mg + 설포닐우레아 (189명)	피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아 (351명)	피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아 (351명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	2(1.1 %)	0	0	1(0.3 %)	6(1.7 %)
입원	2(1.1 %)	0	0	0	2(0.6 %)

인슐린에 병용하여 피오글리타존 또는 위약을 투여 받은 환자

	환자수(%)				
	위약대조 임상시험(16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 인슐린 (187명)	피오글리타존 15 mg + 인슐린 (191명)	피오글리타존 30 mg + 인슐린 (184명)	피오글리타존 30 mg + 인슐린 (345명)	피오글리타존 45 mg + 인슐린 (345명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	0	2(1.0 %)	2(1.1 %)	3(0.9 %)	5(1.4 %)
입원	0	2(1.0 %)	1(0.5 %)	1(0.3 %)	3(0.9 %)

메트포르민에 병용하여 피오글리타존 또는 위약을 투여 받은 환자

	환자수(%)			
	위약대조 임상시험 (16주)		비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 메트포르민 (160명)	피오글리타존 30 mg + 메트포르민 (168명)	피오글리타존 30 mg + 메트포르민 (411명)	피오글리타존 45 mg + 메트포르민 (416명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	0	1(0.6 %)	0	1(0.2 %)
입원	0	1(0.6 %)	0	1(0.2 %)

⑧ 제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 피오글리타존 1일 용량 30 ~ 45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10 ~ 15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여받았습니다. 이 임상시험에서 보고된 울혈심부전 관련 이상반응의 발생률은 표10과 같습니다.
표 10. 피오글리타존 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	피오글리타존(262명)	글리부리드(256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망(판결됨)	5(1.9 %)	6(2.3 %)
울혈심부전 악화로 인한 1박 입원(판결됨)	26(9.9 %)	12(4.7 %)
울혈심부전으로 인한 응급실 방문(판결됨)	4(1.5 %)	3(1.2 %)
시험 기간 동안 울혈심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

⑨ PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈심부전 사례는 표11과 같습니다.
표 11. PROactive 임상시험에서의 기타 이상 반응(울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	위약(2,633명)	피오글리타존(2,605명)
울혈성 심부전 사례로 인한 최소 1회 이상 입원	108(4.1%)	149(5.7%)
치명적	22(0.8 %)	25(1.0 %)
비-치명적 입원	86(3.3 %)	124(4.7 %)

⑩ 심혈관계 안전성 : PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군(n = 2,605), 피오글리타존을 1일 용량 45 mg까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었습니다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE저해제, 안지오텐신수용체 차단제, 칼륨채널차단제, 질산염 제제, 이뇨제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었습니다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)는 8.1 %였습니다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었습니다.
이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었습니다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(MI)을 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 윗부분의 주요 하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었습니다. 피오글리타존을 투여 받은 피험자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 피험자 총 572명(21.7 %)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p = 0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였습니다. 이러한 복합 변수 중 최초 사례에 대한 3년간의 발생률 면에서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었습니다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표12와 같습니다.
표 12. PROactive: 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2,633명		피오글리타존 2,605명	
	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n
모든 사례	572(21.7)	900	514(19.7)	803
모든 원인에 의한 사망	122(4.6)	186	110(4.2)	177
비치명적 심근 경색	118(4.5)	157	105(4.0)	131
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)	92
급성 관상 동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)	65
심혈관 중재술(CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)	195
다리 대절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리 혈관 재건술	57(2.2)	92	71(2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percutaneous intervention)
⑪ 체중 증가 : 피오글리타존을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생하였습니다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으나, 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것입니다.
16 ~ 26주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험, 그리고 PROactive 임상시험에서의 피오글리타존과 위약에 대한 체중 변화는 표 13 및 14와 같습니다.
표 13. 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)

		대조군(위약)	피오글리타존 15 mg	피오글리타존 30 mg	피오글리타존 45 mg
		중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
단독요법 (16 ~ 26주)		-1.4(-2.7/0.0) n = 256	0.9(-0.5/3.4) n = 79	1.0(-0.9/3.4) n = 188	2.6(0.2/5.4) n = 79
병용요법 (16~24주)	설포닐우레아	-0.5(-1.8/0.7) n = 187	2.0(0.2/3.2) n = 183	3.1(1.1/5.4) n = 528	4.1(1.8/7.3) n = 333
	메트포르민	-1.4(-3.2/0.3) n = 160	N/A	0.9(-1.3/3.2) n = 567	1.8(-0.9/5.0) n = 407
	인슐린	0.2(-1.4/1.4) n = 182	2.3(0.5/4.3) n = 190	3.3(0.9/6.3) n = 522	4.1(1.4/6.8) n = 338

표 14. PROactive 임상시험에서 이중 눈가림 치료 기간 동안 피오글리타존을 투여 받은 피험자 vs 위약을 투여 받은 피험자에서의 체중 변화 중앙값

	위약	피오글리타존
	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
최종 방문 시 기저치로부터의 체중 변화(kg)	-0.5 (-3.3, 2.0) n = 2,581	+3.6 (0.0, 7.5) n = 2,560

단: 피오글리타존 및 위약 모두에 대한 노출 기간 중앙값은 2.7년이었습니다.
⑫ 부종 : 피오글리타존 복용으로 유발된 부종은 피오글리타존을 중단할 경우 가역적입니다. 울혈심부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않습니다. 피오글리타존에 대한 임상 연구에서 발생한 부종 관련 이상 반응의 빈도 및 종류는 표15와 같습니다.
표 15. 피오글리타존을 투여 받은 피험자에서의 부종 관련 이상 반응

		피험자 수(%)			
		위약	피오글리타존 15 mg	피오글리타존 30 mg	피오글리타존 45 mg
단독요법 (16 ~ 26주)		3 (1.2 %) n = 259	2(2.5 %) n = 81	13 (4.7 %) n = 275	11 (6.5 %) n = 169
병용요법 (16 ~ 24주)	설포닐우레아	4 (2.1 %) n = 187	3(1.6 %) n = 184	61 (11.3 %) n = 540	81 (23.1 %) n = 351
	메트포르민	4 (2.5 %) n = 160	N/A	34 (5.9 %) n = 579	58 (13.9 %) n = 416
	인슐린	13 (7.0 %) n = 187	24(12.6 %) n = 191	109(20.5 %) n = 533	90 (26.1 %) n = 345

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
표 16. PROactive 임상시험에서 피험자에서의 부종 관련 이상반응

피험자 수(%)	
위약 2,633명	피오글리타존 2,605명
419(15.9 %)	712(27.3 %)

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종"이라는 용어로 통합되었습니다.
⑬ 간에 대한 작용 : 현재까지의 피오글리타존에 대한 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존에 의한 간독성에 대한 근거는 없었습니다. 임상시험의 첫 48주 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 혈청 ALT 수치를 측정하였을 때, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우에 대한 발생률을 평가하기 위해 피오글리타존을 메트포르민 및 인슐린 요법에 병용 투여한 것을 글리부리드와 비교한 한 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 3년 임상시험이 특별히 설계되었습니다. 피오글리타존을 투여 받은 피험자 1,051명 중 총 3명(0.3 %), 글리부리드를 투여 받은 피험자 1,046명 중 총 9명(0.9 %)이 정상범위 상한치의 3배를 초과한 ALT 수치를 나타냈습니다. 현재까지 피오글리타존 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존을 투여 받은 피험자 중 정상범위 상한치의 3배를 초과한 혈청 ALT 수치 및 이에 상응하는 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 총 빌리루빈 수치를 보인(이 둘의 조합은 중증 약물 유발 간 손상 가능성을 암시함) 피험자는 없었습니다.
⑭ 저혈당 : 피오글리타존 임상시험에서 저혈당 이상 반응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사 (fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았습니다.
설포닐우레아에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30 mg의 경우 3.7 %, 위약의 경우 0.5 %였습니다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 15 mg의 경우 7.9 %, 피오글리타존 30 mg의 경우 15.4 %, 위약의 경우 4.8 %였습니다.
설포닐우레아에 병용 투여한 24주 임상시험(15.7 % vs. 13.4 %) 및 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험(47.8 % vs. 43.5 %) 모두에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30 mg에 비해 피오글리타존 45 mg에서 더 높았습니다.
이들 4건의 임상시험에서 3명의 피험자가 저혈당으로 인해 입원하였습니다. 3명의 피험자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 피오글리타존 30 mg(0.9 %)을 투여 받고 있었습니다. 추가로 14명의 피험자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당(피험자의 평상시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였습니다. 이들 피험자들은 설포닐우레아와 병용하여 피오글리타존 45 mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 피오글리타존 30 mg 또는 45 mg(12명)을 투여 받고 있었습니다.
⑮ 방광암 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었습니다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었습니다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났습니다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과관계는 확인할 수 없었습니다.
⑯ 임상검사치에의 영향
· 혈액학 : 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있습니다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 위약을 투여 받은 환자의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1 % ~ +1 %인 것에 비하여, 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 평균 헤모글로빈 수치가 2 % ~ 4 %로 감소하였습니다. 이러한 변화는 치료 시작 후 첫 4 ~ 12주 이내에 주로 발생하였으며 이후에 상대적으로 일정하게 유지되었습니다. 이러한 변화는 피오글리타존 투여와 관련된 혈장용적 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않습니다.
· 크레아틴키나아제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아틴키나아제(CK)를 임상시험 계획서에 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CK 단독 상승이 피오글리타존을 투여 받은 피험자 9명(0.2 %)에서(수치 = 2,150 ~ 11,400 IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여 받은 피험자에서는 관찰되지 않았습니다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 상승이 발견되었으며, 한명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였습니다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었습니다. 이러한 반응과 피오글리타존 요법과의 연관성은 알려지지 않았습니다.
(2) 시판 후 경험
피오글리타존의 시판 후 사용 기간 동안 다음 이상반응들이 확인되었습니다. 이들 이상반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 해당 이상반응의 발생률을 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다.
· 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반부종의 발병 또는 악화
· 치명적 및 비-치명적인 간부전
피오글리타존을 투여 받은, 이전에 심장 질환의 병력이 있거나 없는 환자 모두 및 인슐린을 병용 투여하거나 하지 않은 환자 모두에서 울혈심부전에 대한 시판 후 보고가 보고되었습니다.
시판 후 경험에서 임상시험에서 일반적으로 관찰된 정도를 초과하여 비정상적으로 빠른 체중 증가에 대한 보고가 있었습니다. 이러한 체중 증가를 경험한 환자들은 과도한 부종 및 울혈심부전과 같은 체액 축적 및 용적 관련 사례에 대하여 평가되어야 합니다.
(3) 국내 시판 후 조사
① 국내에서 재심사를 위하여 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.80 % (377/13,454명, 445건)로 보고되었고, 이 중 심혈관계 유해사례는 1.37 %(184/13,454명)였습니다. 피오글리타존과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 1.58 %(212명/13,454명, 236건)로 조사되었으며, 부종 0.54%(73명/13,454명, 74건), 체중증가 0.46 %(62명/13,454명, 62건), 저혈당증 0.13%(17명/13,454명, 17건), 어지럼 0.07 %(9명/13,454명, 9명), 상기도감염 0.03 %(4명/13,454명, 4건), 혈당증가 0.04 %(6명/13,454명, 6건), ALT/AST 상승 0.03 %(4명/13,454명), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통, 두통 0.02 %(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 호흡곤란, 가려움 0.01 %(2명/13,454명, 2건), 가슴불편, 떨림, 오한, 위장자질환, 복통, 명치불편, 저린감, 떨림, 근육경직, 머리불편, 간효소 증가, 간질환 악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎아픔, 팔힘없음증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 심장가능상실, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸증, 성기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났습니다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질환악화, 무릎이상, 뇌졸중이 각 0.01 %(1명/13,454명, 1건)이었습니다. 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41 %(55명/13,454명, 63건)으로 어지럼0.07 %(9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통이 0.0%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 가려움, 떨림 0.01 %(2명/13,454명, 2건), 가슴불편, 위장자질환, 복통, 명치불편, 복부팽만, 저린감, 오한, 근육경직, 머리불편, 간질환악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎아픔, 팔 힘없음증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸증, 성기능이상, 심근경색증, 복통, 심장가능상실이 각 1건으로 보고되었습니다(재심사결과 반영).
② 티아졸리딘디온계 약물의 심혈관계 위험과 관련한 분석 결과, 전체 환자 13,454명 중 심혈관계 동반질환(뇌혈관 장애 포함)이 있는 환자는 3,224명(23.96 %)이었으며, 심혈관계 동반질환이 없는 환자는 10,230명(76.04 %)이었습니다. 심혈관계 유해사례, 부종의 발현율이 심혈관계 동반질환이 있는 환자에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다(표17 참고).
표 17. 심혈관계 동반질환 유무에 따른 심혈관계 유해사례 및 심혈관계 이외의 유해사례

	심혈관계 동반질환이 있는 환자 (3,224명)	심혈관계 동반질환이 없는 환자 (10,230명)
심혈관계 유해사례	2.48 %(80명)	1.02 %(104명)
부종	1.15 %(37명)	0.44 %(45명)
심혈관계 이외의 유해사례	2.67 %(86명)	1.22 %(125명)
어지럼	0.25 %(8명)	0.08 %(8명)

③ 신장애 환자에서의 발현율(19.39 %, 19/98명)은 신장애가 없는 환자에서의 발현율(2.68 %, 358/13,356명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다(p <0.0001, odds ratio = 4.787).
④ 간장애 환자에서의 발현율(8.33 %, 23/276명)은 간장애가 없는 환자에서의 발현율(2.69 %, 354/13,178명)보다 통계적으로 유의하게 높았습니다(p <0.0001, odds ratio = 1.719).

5. 일반적 주의
1) 방광암 : 이 약의 성분인 피오글리타존은 방광암 위험 증가와 관련이 있을 수 있습니다. 피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족합니다. 따라서 이 약은 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안 되며 이 약을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안 됩니다.
2) 간에 대한 작용
이 약의 성분인 다파글리플로진의 간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적입니다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가합니다. 이 약의 성분인 피오글리타존을 복용하는 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전에 대한 시판 후 보고가 있으나, 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았습니다. 피오글리타존에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없습니다. 제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있으며 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있습니다. 따라서 이 약으로 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, ALP 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장됩니다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 합니다. 피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행합니다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 합니다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다. 다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있습니다.
3) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용
이 약의 성분인 다파글리플로진은 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 성분인 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었습니다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있습니다. 혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 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 평가하며, 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 결핍, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인을 고려해야 합니다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생한 경우 이 약을 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 인체 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장됩니다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 합니다.
5) 요로성패혈증과 신우신염
이 약의 성분인 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 성분인 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) 뇨 실험실 평가
이 약을 투여하는 환자들은 이 약의 성분인 다파글리플로진의 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것입니다.
8) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있습니다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제가 포함된 약을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구됩니다.
9) 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.
10) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)
SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었습니다 (4. 이상반응, ○ 개개 주성분에 대한 추가 정보, 1) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 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 항생제로 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행해야 합니다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 합니다.
11) 부종 : 이 약의 성분인 피오글리타존의 임상시험에서, 피오글리타존을 투여한 환자에서 위약을 투여한 환자에 비해 부종이 더 흔하게 보고되었고 용량과 관련이 있었습니다. 시판 후 사용에서, 부종의 새로운 발현 또는 악화가 보고되었습니다. 이 약은 부종 환자에서 주의하여 사용해야 합니다(이상반응 항 참조).
피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온은 체액 저류를 일으킬 수 있고 이로 인해 울혈성 심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 울혈성 심부전의 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 합니다. 이 약을 투여한 환자들은 울혈성 심부전의 징후 및 증상에 대해 모니터링 되어야 합니다.
12) 배란 : 피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 일부 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있습니다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 임상시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않습니다.
13) 황반부종 : 피오글리타존의 시판 후 조사에서 황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었습니다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았습니다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈습니다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었습니다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 합니다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 합니다(이상반응항 참고).
14) 골절 : 피오글리타존의 PROactive시험에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자가 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존(n = 2,605), 피오글리타존 용량을 1일 45 mg까지 강제 적정 또는 위약(n = 2,633)군에 무작위 배정되었습니다. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5 %(23/905)였는데 비해, 피오글리타존의 경우 5.1 %(44/870)였습니다. 이러한 차이는 치료 첫 해 후에 관찰되었으며, 시험 기간 동안 지속되었습니다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 하지와 원위 상지(distal upper limb)를 포함한 비척추 골절이었습니다. 피오글리타존(1.7 %)로 치료 받은 남성에서는 위약(2.1 %) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았습니다. 시판 후 조사 결과, 남성과 여성 모두에게 골절이 보고되었습니다. 피오글리타존으로 장기간 치료 시, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 합니다.
15) 대혈관 합병증 : 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았습니다.

6. 상호작용
1) 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 이루어진다.
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 관찰하여야 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 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다.
(6) 소아
상호작용 연구는 성인에서만 수행되었습니다.
(7) 1,5-무수글루시톨 검사와의 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.
2) 피오글리타존
(1) 강력한 CYP2C8 저해제
CYP2C8 저해제(예, 겜피브로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 겜피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있습니다.
(2) CYP2C8 유도제
CYP2C8 유도제(예, 리팜핀)은 피오글리타존의 노출(AUC)를 유의하게 감소시킨다. 따라서 이 약으로의 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료법을 변경할 필요가 있을 수 있습니다.
(3) 약물-약물 상호작용
표 18. 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향

피오글리타존 투여 용량(mg)*	병용 투여된 약물	AUC변화†		Cmax변화†	
	약물명 및 투여 용량				
45 mg (n = 12)	와파린				
	매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치 = 35 ± 5 %	R-와르파린	↓3 %	R-와르파린	↓2 %
		S-와르파린	↓1 %	S-와르파린	↑1 %
45 mg (n = 12)	디곡신				
	1일 2회 0.200 mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250 mg 투여(유지 용량, 7일)	↑15 %		↑17 %	
21일 동안 1일 45 mg 투여 (n = 35)	경구용 피임약				
	21일 동안 [에티닐 에스트라디올(EE) 0.035 mg + 노르에틴드론(NE) 1 mg] 투여	EE	↓11 %	EE	↓13 %
		NE	↑3 %	NE	↓7 %
45 mg (n = 23)	펙소페나딘				
	7일 동안 1일 2회 60 mg 투여	↑30 %		↑37 %	
45 mg (n = 14)	글리피지드				
	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓3%		↓8%	
8일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 16)	메트포르민				
	8일째에 1,000mg 단회 투여	↓3 %		↓5 %	
45 mg (n = 21)	미다졸람				
	15일째에 7.5 mg 단회 투여	↓26 %		↓26 %	
45 mg (n = 24)	라니티딘				
	7일 동안 1일 2회 150 mg 투여	↑1 %		↓1%	
4일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 24)	니페디핀 서방형				
	4일 동안 1일 1회 30 mg 투여	↓13 %		↓17 %	
45 mg (n = 25)	아토르바스타틴 칼슘				
	7일 동안 1일 1회 80 mg 투여	↓14 %		↓23 %	
45 mg (n = 22)	테오필린				
	7일 동안 1일 2회 400 mg 투여	↑2 %		↑5 %	

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여
† % 변화(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우 = 0 %); ↑ 및 ↓ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

표 19. 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향

병용 투여된 약물 및 투여 용량	피오글리타존		
	투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax 변화†
겜피브로질 600 mg 1일 2회, 2일간 투여(n = 12)	30 mg 단회 투여	↑3.4배‡	↑6 %
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 28)	45 mg	↑34 %	↑14 %
리팜핀 600mg 1일 1회, 5일간 투여(N=10)	30 mg 단회 투여	↓54 %	↓5 %
펙소페나딘 60 mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 23)	45 mg	↑1 %	0 %
라니티딘 150 mg 1일 2회, 4일간 투여(n = 23)	45 mg	↓13 %	↓16 %
니페디핀 서방형 30 mg 1일 1회, 7일간 투여(n = 23)	45 mg	↑5 %	↑4 %
아토르바스타틴 칼슘 80 mg 1일 1회, 7일간 투여 (n = 24)	45 mg	↓24 %	↓31 %
테오필린 400 mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 22)	45 mg	↓4 %	↓2 %

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
† 평균비(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우= 1배); % 변화(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 0 %); ↑ 및 ↓ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존의 반감기는 겜피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약 및 이 약의 개별 성분에 대한 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없습니다. 이 약의 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다. 투여 중 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단합니다. 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.
(1) 다파글리플로진
임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없습니다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었습니다. 임부에서의 다파글리플로진의 사용은 권장되지 않습니다. 임신이 확인되면, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 합니다.
다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았습니다.
(2) 피오글리타존
피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80 mg/kg까지 경구 투여량에서 또는 토끼에 160 mg/kg까지 투여했을 때 기형발생이 없었습니다(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 17 배 및 40 배). 분만 지연 및 배자독성(착상후 손실 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소)이 경구 투여량 40 mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 10 배) 이상을 투여한 랫트에서 관찰되었습니다. 랫트의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견되지 않았습니다. 토끼에서 160 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 40배)의 경구 투여량에서 배자독성이 관찰되었습니다. 10 mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 랫트 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생 후 발육의 지연이 임신 후기와 수유기 동안 관찰되었습니다. 임신 여성에 대한 적절하고 잘 대조된 임상시험은 없습니다. 동물실험에서 최대 사람 권장 용량의 10배~40배 용량에서 착상 후 손실률 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소 및 분만 지연이 나타났습니다. 잠재적 유익성이 태자에 대한 잠재적 위험을 정당화하는 경우에만 임신 중에 이 약을 사용하여야 합니다. 임신 중 비정상적인 혈당치는 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있습니다. 임신중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장합니다.
2) 수유부
이 약의 성분이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫트에서 유즙으로 분비되는 것으로 알려져 있습니다. 수유 중에는 이 약을 투여하지 않습니다. 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.
(1) 다파글리플로진
다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않습니다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났습니다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없습니다. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안됩니다.
(2) 피오글리타존
피오글리타존이 인체의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않습니다. 피오글리타존은 수유 중인 랫트의 유즙으로 분비됩니다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 이행되고 피오글리타존이 수유 중인 영아에게 중대한 이상반응을 유발할 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 피오글리타존 투여의 중요성을 고려하여, 수유를 중단할 지 또는 이 약을 중단할 지를 결정하여야 합니다.
8. 소아에 대한 투여 : 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.
9. 고령자에 대한 투여
메트포르민과 다파글리플로진으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 피오글리타존을 추가 병용투여한 위약대조 임상시험에 참여한 65세 이상 고령자는 총 81명이었습니다(위약군 포함). 이 임상시험에서 65세 이상의 고령자와 65세 미만의 환자 간에 유효성 및 안전성의 유의한 차이는 관찰되지 않았습니다. 이 연구에서 75세 이상 고령자에 대한 투여 경험은 제한적입니다. 고령자에 대한 개별 성분의 정보를 고려하여 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.
1) 다파글리플로진
고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제1형 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.
약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않습니다.
2) 피오글리타존
피오글리타존의 16 ~ 26주 이중 눈가림, 위약대조, 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 환자 총 92명(15.2 %)이 65세 이상이었고, 2명(0.3 %)이 75세 이상이었습니다. 설포닐우레아에 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 201명(18.7 %)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.8 %)이 75세 이상이었습니다. 메트포르민에 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 155명(15.5 %)의 환자가 65세 이상이었고, 19명(1.9 %)이 75세 이상이었습니다. 인슐린에 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험 2건을 통합하였을 때, 피오글리타존을 투여 받은 272명(25.4 %)의 환자가 65세 이상이었고, 22명(2.1 %)이 75세 이상이었습니다.
PROactive 임상시험에서는 피오글리타존을 투여 받은 1,068명(41.0 %)의 환자가 65세 이상이었고, 42명(1.6 %)이 75세 이상이었습니다.
피오글리타존에 대한 약동학 시험에서 노인 환자와 젊은 환자 간에 약동학 변수 면에서 유의한 차이는 관찰되지 않았습니다. 75세 이상 환자에 대한 표본 수가 작아 결론이 제한되긴 하지만, 이러한 임상 경험에서 고령 환자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성 면에서의 차이는 확인되지 않았습니다.
10. 과량투여시의 처치 : 이 약의 과량 투여 경험은 없습니다. 이 약 과량 투여 시의 처치 방법은 개별 성분에 대한 정보를 참고합니다.
1) 다파글리플로진
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 환자에서 100mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상시험에서, 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 용량과 관련된 변화는 없었습니다.
과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시하여야 합니다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았습니다.
2) 피오글리타존
비교 임상시험 중에, 피오글리타존을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었습니다. 남성 환자가 4일간 120 mg/day씩 복용하였고, 다음 7 일간은 180 mg/day씩 복용하였습니다. 그 환자는 이 기간 동안 어떤 임상적인 증상도 보이지 않았습니다.
과량투여 사건이 발생하면, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 시작하여야 합니다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않습니다. 원래의 용기에 보관하도록 합니다.
12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 목적으로 다파글리플로진프로판디올수화물과 피오글리타존염산염을 복합시킨 고정용량 복합제입니다. 다파글리플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 저해합니다. 피오글리타존은 PPARγ(Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma)에 작용하는 티아졸리딘디온계 약물로 췌장의 insulin 분비를 증가시키지 않고 말초와 간에 작용하여 인슐린 매개성 포도당 이용을 증가시키고 포도당 생성을 감소시키는 등 인슐린 저항성을 개선하여 혈당 감소 효과를 나타냅니다.
2) 약동학적 정보
시험약 트루버디정10/30밀리그램[(주)보령]과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[한국아스트라제네카(주)] 및 액토스정30밀리그램(피오글리타존염산염)[(주)셀트리온제약]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 42명의 혈중 다파글리플로진과 피오글리타존을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.
3) 임상시험 정보
메트포르민과 다파글리플로진 병용요법에 대한 피오글리타존 추가 병용
메트포르민(≥1000 mg/일)과 다파글리플로진(10mg)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(7.0%≤HbA1c≤10.5%)를 대상으로 피오글리타존 15mg 또는 30mg 추가 병용투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 24주간 위약 대조 연구에서 피오글리타존 15mg 또는 30mg 1일 1회 투여는 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타내었습니다(표20). 24주 시점에 관찰된 HbA1c 감소 효과는 연장시험에서 48주까지 지속되는 것이 관찰되었습니다.
표 20. 메트포르민과 다파글리플로진으로 혈당 조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 피오글리타존 추가 병용을 위약과 비교한 24주간 시험결과(LOCF[a])

	메트포르민/다파글리플로진[1]		
	위약 N=124	피오글리타존 15mg N=118	피오글리타존 30mg N=124
HbA1c %			
기저값 평균(표준편차)	7.91(0.68)	7.89(0.67)	7.98(0.73)
24주 시점 기저값 대비 변화량(표준편차)	0.03(0.70)	-0.35(0.87)	-0.81(0.79)
위약 대비 차이[b] [95% CI]		-0.38[-0.58, -0.19]	-0.83[-1.02, -0.65]
p-value		0.0002	<0.0001

[1] 메트포르민 ≥ 1000 mg/day, 다파글리플로진 10mg/day [a] LOCF; Last observation carried forward [b] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

4) 독성시험 정보
이 약에 대해 수행된 독성시험은 없습니다. 개별 성분에 대해 알려진 독성은 다음과 같습니다.
(1) 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/일 이었습니다. 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 이상 유발에 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/kg/일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였습니다. 다파글리플로진은 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 다 자란 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(새끼의 노출은 [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. 모체독성은 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.
(2) 피오글리타존
① 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45 mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었습니다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았습니다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4 mg/kg/day 이상(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 발견되었습니다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었습니다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았습니다. 피오글리타존염산염은 복귀돌연변이시험, 포유류세포 염색체이상시험(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 나타나지 않았습니다. 교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존염산염을 경구용량으로 40 mg/kg까지(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았습니다.
② 동물 독성
피오글리타존염산염을 경구 투여한 마우스(100 mg/kg), 랫트(4 mg/kg 이상), 개(3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었습니다(마우스, 랫트, 개에서 mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 조기 사망이 160 mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35배)의 경구 투여량에서 발생하였습니다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8.9 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았습니다.

저장방법 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위 30정

※ 만약 구입 당시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.
※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기관(14-3330/1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.
※ 사용(유효)기한이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

소비자상담실 수신자부담전화 : 080-708-8088

첨부문서 작성일자 : 2023년 08월 29일

BORYUNG
제조 및 판매자 : (주)보령 충청남도 예산군 웅봉면 충서로 254