※ 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.

전문의약품
2401-00

다파엠듀오서방정 5/500밀리그램, 10/500밀리그램

(다파글리플로진프로판디올수화물 / 메트포르민염산염)

원료약품 및 그 분량 1정 중

〈다파엠듀오서방정 5/500밀리그램〉

■ 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) … 6.15 mg(다파글리플로진으로서 5 mg)
메트포르민염산염 ……………………… 500.0 mg
■ 유효성분 :첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
■ 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈, 스테아르산마그네슘, 히프로멜로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 오파드라이주황색(QX321A130052)

〈다파엠듀오서방정 10/500밀리그램〉

■ 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) … 12.3 mg(다파글리플로진으로서 10 mg)
메트포르민염산염 ……………………… 500.0 mg
■ 유효성분 :첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
■ 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈, 스테아르산마그네슘, 히프로멜로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 오파드라이분홍색(QX321A240026)

성상

〈다파엠듀오서방정 5/500밀리그램〉 주황색의 장방형 서방성 필름코팅정
〈다파엠듀오서방정 10/500밀리그램〉 분홍색의 장방형 서방성 필름코팅정

효능 · 효과

이 약은 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.

혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 다파글리플로진의 영향은 '사용상의 주의사항 13. 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보' 항을 참고한다.

용법 · 용량

이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여, 최대 권장 용량인 다파글리플로진 10mg, 서방성 메트포르민 2000mg을 초과하지 않으면서, 개별화하여야 한다.

이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여한다.

이 약의 최대 용량은 1일 1회 다파글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 2000mg이고, 5mg/1000mg으로 2정으로 투여한다.

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 :

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 초기 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정이다. 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

다파글리플로진과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 다파글리플로진과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.

신장애

경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

추정 사구체 여과율 (eGFR)이 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약에 내약성이 우수한 환자 중 추정 사구체여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m^2 미만이고 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 환자는 이 약의 구성성분 중 메트포르민염산염을 최대 1일 1000 mg으로 투여한다.

추정 사구체여과율 (eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우 이 약 투여를 즉시 중단하여야 한다. 신기능은 3~6개월마다 평가되어야 한다.

고령자

메트포르민은 신장을 통해 배설되고, 고령자는 신기능이 감소하기 쉽기 때문에 이 약은 연령이 증가될수록 주의하여 사용되어야 한다. 다파글리플로진의 체액량 감소 위험을 고려해야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

1) 매우 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. (5. 일반적 주의 항 참조) 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 크레아티닌 청소율 45 mL/min 미만 또는 추정 사구체 여과율 45 mL/min/1.73m^2 미만으로 정의되는 중등도 (stage 3b) 및 중증의 신장애 환자
3) 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈 (쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
4) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다].
5) 당뇨병성 전혼수
6) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
7) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예: 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
8) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
11) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
12) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
14) 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성신장손상 및 신기능 장애

다파글리플로진은 혈관내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65 세 이하 환자에서 발생하였다.

이 약을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신 전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장 손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.

다파글리플로진: 혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다(용법 용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자(추정 사구체 여과율 [eGFR] 60 mL/min/1.73 m^2 미만)에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

다파글리플로진은 eGFR이 60 mL/min/1.73 m^2 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장애(eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 미만) 또는 말기 신질환(ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.

메트포르민염산염: 메트포르민은 신장으로 배설되며, 메트포르민 축적과 유산산증의 위험은 신기능 장애의 정도에 따라 증가한다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 클레아티닌 수치인 환자는 이 약을 투여하면 안 된다.

신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다.:

● 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
● 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
● 중등도 신장애로 진행하는 경우, 매년 2~4회 이상. CrCl < 45 mL/min 또는 eGFR < 45 mL/min/1.73 m^{2}미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

고령자에서 신기능 저하는 빈번하고 증상이 없다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 특히 고령자의 경우, 신기능은 정기적으로 모니터링 되어야 하며, 일반적으로 이 약은 메트포르민의 최대 용량으로 설정하지 않는다. 신기능이 손상될 수 있는 상태인 경우(예를 들면, 항고혈압, 이뇨제 치료 시작 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) 치료 시작), 특별한 주의가 필요하다.

2) 체액량 감소 및/또는 저혈압 위험이 있는 환자에 대한 사용:

다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

심혈관계 질환으로 진단된 환자, 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환(예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다.

체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

3) 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용 시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

4) 심부전

NYHA class IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없다.

4. 이상반응

다파글리플로진과 메트포르민염산염

속방형 또는 서방형 메트포르민과 병용투여한 다파글리플로진에 관한 8개의 위약대조, 임상시험을 통합한 사전 정의된 환자군으로부터 얻은 안전성 분석 결과는 다파글리플로진의 13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석 결과)와 유사하였다(다파글리플로진 안전성 프로파일 요약 참고). 이 8개의 임상시험에서 983명의 피험자가 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민을 투여 받았고, 1,185명이 위약과 메트포르민을 투여 받았다.

다파글리플로진

1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.

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

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(13. 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보 항 참조)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 평균 노출 기간은 48개월이었다. 총 30,623인-년(patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다. 임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응[a]

기관계	매우 흔하게	흔하게[*]	흔하지 않게[**]	드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염[*,b,c] 요로 감염[*,b,d]	진균감염[**]	
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b]		체액량 감소[b,e], 구갈[**]	당뇨병성 케톤산증[b,f]
신경계		현기증		
위장관 이상			변비[**] 구강건조[**]	
근골격계 및 결합조직		요통[*]		
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨[*,g]	야간뇨[**]	
생식기계 및 유방			외음부 가려움증[**] 생식기 가려움증[**]	
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[h] 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증[i]	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승[**,b] 혈중 요소 상승[**] 체중 감소[**]	

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.

[b] 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

[c] 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균 감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.

[d] 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균 요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

[e] 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

[f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

[g] 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

[h] 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 -0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

[i] 이 약 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

[*] 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

[**] 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

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

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진군 및 위약군, 각각 2명).

② 저혈당

저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 메트포르민 기저요법 하에 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 ≤ 1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 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 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

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

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 81명 (0.9%), 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례들은 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신 전환효소 저해제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여군 간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중간값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군의 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨 환자집단에서 예상되는 바와 같이 나타났다 ('5. 일반적 주의사항, 7) 케톤산증' 항 참조).

⑤ 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, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^{2}인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR ≥ 30 및 < 60 mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m^2 미만)를 포함한 임상시험(다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가)에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

4) 시판 후 조사

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

- 케톤산증
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 황반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진. 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 '흔하게'에 해당하였다.

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였다.

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 623명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.29%(89/623명, 총 113건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.93%(12/623명, 13건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16%(1/623명, 1건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	신경계 장애	길랑바레증후군	-
	감염 및 침습	세균성폐렴, 침샘염	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	요통, 건염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	열 화상, 손목골절	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	위장관기질종양, 폐 악성 신생물, 자궁근종	-
	심장 장애	심방세동	-
	간담도 장애	급성담낭염	급성담낭염

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 10.11%(63/623명, 79건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.05%(19/623명, 21건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	위장관계 장애	상복부통, 소화불량, 복부불편함, 설사, 복통, 위궤양, 과민성 대장증후군, 침샘종괴, 치통	상복부통, 복부불편함, 설사, 과민성대장증후군, 침샘종괴
	신경계 장애	두통, 얼굴마비, 길랑바레증후군, 말초신경병증, 감각이상, 졸림, 진전	두통, 감각이상, 진전
	감염 및 침습	비인두염, 인두염, 아데노바이러스결막염, 대상포진, 세균성폐렴, 폐렴, 비염, 침샘염	-
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가	알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가
	근골격계 및 결합 조직 장애	건염, 관절통, 근육통, 근막동통증후군, 골관절염, 골연골증, 사지통증, 관절주위염, 건초염, 방아쇠수지	근육통, 근막동통증후군
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 무력증, 피로, 말초부종, 부종, 통증	피로, 부종
	대사 및 영양장애	비타민D결핍, 고혈당증	고혈당증
	신장 및 비뇨기 장애	요도증후군	-
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침, 과호흡	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	피부 찰과상, 열 화상, 손목골절	-
	생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증	양성전립선비대증
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	위장관기질종양, 폐 악성 신생물, 자궁근종	-
	심장 장애	심방세동, 두근거림	두근거림
	정신 장애	불면증	-
	선천, 가족 및 유전 장애	제2a형고지질혈증	-
	귀 및 미로 장애	신경성난청	신경성난청
	간담도 장애	급성담낭염	급성담낭염

5. 일반적 주의사항

1) 유산산증

메트포르민염산염: 유산산증은 이 약 투여 기간 중 메트포르민의 축적으로 발생할 수 있는 매우 드물지만 중대한 대사 합병증이다; 발생시 약 50%에서 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 당뇨병을 포함한 여러 병태생리학적 상태와 연관되어 유의한 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산염 수치의 증가(>5mmol/L), 혈중 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형, 젖산/피루브산염 비의 증가로 특징지어진다. 메트포르민이 유산산증의 원인으로 영향을 끼친 경우, 메트포르민의 혈장 수치는 일반적으로 5ug/mL 초과이다.

메트포르민염산염을 투여 받는 환자에서 유산산증의 보고율은 매우 낮다 (약 0.03 사례/1000명-년, 0.015 치명적 사례/1000 명-년). 임상시험에서 메트포르민에 노출된 20,000명-년 이상에서, 유산산증의 보고는 없었다. 보고된 사례는 내인성 신질환 및 신장 관류저하를 포함한 유의한 신장애가 있거나, 종종 여러 병존하는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병용 약물이 있는 당뇨 환자에서 일차적으로 발생하였다. 약물치료를 필요로 하는 울혈성 심부전이 있는 환자, 특히 불안정 또는 급성 울혈성 심부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산산증의 위험이 증가한다. 유산산증의 위험은 신장애의 정도와 환자의 나이에 따라 증가한다.

또한 메트포르민은 저산소혈증, 탈수 또는 패혈증과 관련된 어떠한 상태가 있는 경우에 즉시 중단하도록 한다. 간기능 부전은 유산 제거 능력을 유의하게 제한할 수 있으므로, 메트포르민은 간질환의 임상적 또는 실험실적 근거가 있는 환자에게 일반적으로 투여를 피하도록 한다. 알코올이 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 메트포르민을 복용 중일 때는 과도한 알코올 섭취를 주의해야 한다.

유산산증의 발현은 종종 포착하기 힘들며, 권태감, 근육통, 호흡곤란, 무력증, 비특이적인 복통 등의 비특이적인 증상들만이 동반된다. 산증이 더 심해질 경우 저체온증, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 가능성 있는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 상황이 명확해질 때까지 메트포르민은 중단해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈중 포도당 및 필요한 경우, 혈중 pH (<7.35), 유산 수치 및 혈중 메트포르민 수치까지도 유용할 수 있다. 일단 환자가 메트포르민 어느 용량 수준에서 안정화되면, 치료 시작시기에 흔한 위장관계 증상은 약물과 관련성이 거의 없다. 추후 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 중대한 질환에 의한 것 일 수 있다.

메트포르민을 복용하는 환자에서 정상 상한치 이상이면서 5mmol/L 미만인 공복상태의 정맥 혈장 젖산 수치는 반드시 유산산증을 나타내기 보다는 잘 조절 되지 않은 당뇨병 또는 비만, 활발한 신체활동, 또는 샘플 처리에 있어 기술적 문제와 같은 다른 기전으로 설명될 수 있다.

유산산증은 케톤산증(케톤뇨증, 케톤혈증)의 근거가 없는 대사 산증이 있는 모든 당뇨병 환자에서 의심되어야 한다. 유산산증은 의학적 응급 상황으로 입원하에 치료되어야 한다. 메트포르민을 복용하는 유산산증이 있는 환자에서, 약물은 즉시 중단되어야 하며 일반적인 지지 요법들이 즉시 시작되어야 한다. 메트포르민염산염은 투석가능하기 때문에(좋은 혈류역학적 상태하에 170mL/min 까지의 청소율로), 신속한 혈액투석이 산증을 교정하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 권고된다. 이러한 조치로 종종 증상을 신속히 제거하고 회복할 수 있다.

2) 기존 조절되던 제2형 당뇨 환자의 임상적 상태 변화

메트포르민염산염: 기존에 이 약으로 잘 조절되던 제 2 형 당뇨환자에서 실험실적 이상 또는 임상적 이상 증상 (특히 모호하고 특징짓기 어려운 증상)이 발생하는 경우는 케톤산증 또는 유산산증의 증거를 찾기 위한 평가가 신속히 이루어져야 한다. 이러한 평가는 혈청 전해질 및 케톤, 혈중 포도당 및 필요에 따라 혈중 pH, 유산, 피브린산, 및 메트포르민 농도를 포함해야 한다. 케톤산증 또는 유산산증이 발생한 경우, 이 약은 즉시 중단되어야 하며 다른 적절한 교정 치료가 시작되어야 한다.

3) 손상된 간기능

간장애 환자에 대한 임상시험 경험은 제한적이다. 이 약의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.

메트포르민염산염: 손상된 간기능은 메트포르민을 투여한 환자에서 유산 산증의 일부 사례와 관련되어 있었으므로, 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않는다.

4) 요오드 조영제 투여

메트포르민염산염: 요오드 조영제의 혈관 내 투여는 신기능의 급격한 변화를 유발할 수 있으며 메트포르민 투여 환자에서 유산산증과 관련된다. 따라서 이 약 투여를 시술시 또는 시술 전에 일시적으로 중단하고 시술 후 48 시간까지 보류한 후 신기능을 재평가하여 정상임이 확인된 다음에 재시작한다.

5) 저산소증 상태

메트포르민염산염: 어떤 원인에 의한 심혈관 허탈(쇽), 급성 울혈성 심부전, 급성 심근 경색, 그리고 저산소증을 보이는 다른 상태들도 유산산증과 관련되어 있으며, 또한 전신성 고질소혈증을 유발할 수도 있다. 이 약 복용 환자에서 이러한 상태가 발생하면, 이 약 투여를 즉시 중단한다.

6) 수술

메트포르민염산염: 이 약은 메트포르민염산염을 함유하고 있으므로, 전신, 척추 또는 경막외 마취제에 의한 외과적 처치 48시간 전에 중단되어야 한다. 이 약은 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

7) 케톤산증

다파글리플로진: 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 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 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

8) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진: 다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.

9) 생식기 감염증(진균 포함)

다파글리플로진: 다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다

10) 비타민 B$_{12}$ 농도

메트포르민염산염: 29 주 메트포르민의 대조 임상 시험에서, 임상적 증상 발현 없이 기존의 정상 혈청 비타민 B$_{12}$ 수치가 정상 이하로 감소하는 것이 약 7%의 환자에서 관찰되었다. B$_{12}$-내인성 인자 복합체로부터 B$_{12}$ 흡수를 방해하여 발생하는 이러한 감소는 아마도 빈혈과 관련되며 메트포르민을 중단하거나 비타민 B$_{12}$ 보충제를 복용함으로서 빠르게 회복된다. 특정 개인들 (비타민 B$_{12}$ 또는 칼슘 섭취 또는 흡수가 부족한 사람)은 비타민 B$_{12}$ 수치가 정상 이하가 되기 쉽다. 이 약 투여 환자는 혈액학적 파라미터를 매년, 비타민 B$_{12}$ 수치를 2~3년 간격으로 측정하고 이상 상태를 관리할 필요가 있다.

11) 알코올 섭취

메트포르민염산염: 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 환자는 이 약을 복용하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량 섭취를 하지 않도록 한다.

12) 혈당 조절의 실패

메트포르민염산염: 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 이 약은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다.

13) 저혈당 유발 약물의 사용

인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

저혈당은 통상적 사용 환경 하에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나, 열량 섭취가 부족하거나, 격렬한 운동 후 열량 보충을 하지 않은 경우 및 다른 혈당저하제(설포닐우레아 및 인슐린 등) 또는 알코올과 병용하는 동안 발생할 수 있다. 고령자, 쇠약자, 또는 영양 부족 환자 및 부신 또는 뇌하수체 부전, 알코올 중독이 있는 환자는 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자 및 β-아드레날린 차단 약물을 복용 중인 환자에서는 인지하기 어려울 수 있다.

14) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

15) 병용 요법

다파글리플로진은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.

16) 뇨 실험실 평가

이 약을 투여하는 환자들은 다파글리플로진 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

17) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

18) 체중감소

혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 다파글리플로진 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.

19) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

6. 상호작용

다파글리플로진

1) 약력학적 상호작용

① 이뇨제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

2) 약동학적 상호작용

① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.

② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 시토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20 mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

5) 다른 상호작용

흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

메트포르민염산염

1) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물: 메트포르민은 유기 양이온 수송체 (Organic cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.

- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.

또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.

2) 글리벤클라미드: 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리벤클라미드의 AUC와 C$_{max}$가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

3) 푸로세미드: 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C$_{max}$를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C$_{max}$와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

4) 니페디핀: 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 C$_{max}$와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T$_{max}$와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

5) 다른 약물과의 사용: 어떤 약물은 고혈당증을 유발시키므로, 혈당 조절 실패에 이르게 할 수도 있다. 이러한 약물은 치아진계 약제 및 다른 이뇨제, 코르티코스테로이드, 페노치아진계 약제, 에스트로겐, 경구피임제, 페니토인, 니코틴산, 교감신경약, 칼슘채널길항제, 이소니아짓이다. 그러한 약물을 메트포르민을 투여 받고 있는 환자에게 투여할 때, 환자의 혈당 조절을 주의하여 관찰하여야 한다. 그러한 약물을 메트포르민을 투여 받고 있는 환자에서 중단할 때, 환자의 저혈당을 주의하여 관찰하여야 한다. 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

6) 메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여: 임신한 여성을 대상으로 적합하고 잘 대조된 임상시험 또는 각 성분에 대한 시험은 없다. 임부에서의 이 약은 사용하지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약에 의한 치료는 중단되어야 한다.

다파글리플로진의 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타냈다. 따라서 다파글리플로진은 임신 2기 및 3기 동안 사용되어서는 안 된다.

다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

2) 수유부에 대한 투여: 이 약은 수유 중 사용해서는 안 된다. 이 약의 복합된 성분으로 수유중인 동물에 대한 연구는 실시되지 않았다. 각 성분으로 실시된 연구에서, 다파글리플로진과 메트포르민 모두 수유중인 랫트의 유즙으로 분비된다. 다파글리플로진의 동물에 대한 약력학 자료에 따르면 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글리플로진 또는 메트포르민이 사람의 유즙에 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 다파글리플로진

고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

2) 메트포르민염산염

80세 이상 환자는 유산산증이 발생하기 쉽기 때문에, 크레아티닌 클리어런스 측정 결과 신기능의 감소가 없음이 확인되지 않는 한 80세 이상의 환자에게 메트포르민을 투여하지 않도록 한다. 고령자에서 신기능 감소의 가능성 때문에 메트포르민 초기 및 유지 용량은 신중해야 한다. 모든 용량 조절은 신기능의 신중한 평가에 근거해야 한다 (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 급성신장손상 및 신기능 장애 항 참조).

10. 과량투여시의 처치

1) 다파글리플로진: 경구로 투여한 다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg(인체에 대한 최대 권장 용량(MRHD)의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생 빈도는 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 최대 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)을 1일 1회 2주동안 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생 빈도는 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 유의한 용량 관련된 변화는 없었다.

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

2) 메트포르민염산염: 50g을 초과하는 양을 섭취한 경우를 포함하여, 메트포르민염산염의 과량 투여가 보고되었다. 유산산증은 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 보고되었다. 메트포르민은 좋은 혈류역학적 상태 하에서 최대 170mL/min의 청소율로 투석가능하다. 따라서 메트포르민 과량 투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물의 제거에 투석이 유용할 수 있다.

11. 적용상의 주의사항

이 약 또는 다파글리플로진이 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치는지에 대한 연구는 수행되지 않았다. 다파글리플로진 또는 메트포르민은 환자들은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 거의 미치지 않을 것이다. 다파글리플로진 임상시험에서 어지러움이 보고된 적이 있으므로 이를 고려해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의 사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 다파글리플로진 작용기전: 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM), 선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2(SGLT2)의 저해제이다.

SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다. 다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선한다. 약물의 최초 투여부터 관찰된 이러한 포도당 배설(glucuretic effect) 은 24시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설(glucuresis) 은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다.

다파글리플로진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배를 초과하여 선택적이다.

2) 임상시험 정보

다파글리플로진과 메트포르민의 초기 병용요법

약물 치료 경험이 없는 제2형 당뇨 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민의 초기 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2건의 24주 활성대조 연구가 수행되었다. 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민 병용 투여 시 각각의 단독투여 대비 HbA1c가 유의하게 감소되었다 (표 2 참조).

표2 약물 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민의 초기 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 XR N = 211[b]	다파글리플로진 10 mg N = 219[b]	메트포르민 XR N = 208[b]
HbA1c (%)			
기저치 (평균)	9.10	9.03	9.03
기저치 대비 차이[c]	-1.98	-1.45	-1.44
다파글리플로진 단독요법과의 차이[c] (95% CI)	-0.53[*] (-0.74, -0.32)		
서방형 메트포르민 단독요법과의 차이[c] (95% CI)	-0.54[*] (-0.75, -0.33)	-0.01[§] (-0.22, 0.20)	
기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이[c]	-2.59[**]	-2.14	-2.05
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)			
기저치에 대해 보정	46.6[**]	31.7	35.2

[a] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료

[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[*] p-value <0.0001

[§] 메트포르민 대비 비열등성

[**] p-value <0.05

메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조군 시험

52주 활성 대조군 비열등성 연구 (52주 및 104주 연장)를 통해 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 (HbA1c 6.5% 초과 10% 미만) 제2형 당뇨 환자들을 대상으로 메트포르민에 다파글리플로진과 설포닐우레아 (글리피지드)를 각각 추가 병용하는 경우를 비교 평가하였다. 그 결과, 다파글리플로진은 글리피지드와 비슷한 수준으로 52주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였다 (표 3 참조). 104주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 다파글리플로진 -0.32%, 글리피지드 -0.14%였다. 1회 이상의 저혈당 사건 발생률은 글리피지드 투여군 (52주, 104주 각각 40.8%, 47.0%)보다 다파글리플로진 투여군 (52주, 104주 각각 3.5%, 4.3%)에서 현저히 낮았다.

표 3 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	다파글리플로진 + 메트포르민 N = 400[b]	글리피지드+ 메트포르민 N = 401[b]
HbA1c (%)		
기저치 (평균)	7.69	7.74
기저치 대비 차이[c]	-0.52	-0.52
글리피지드 + 메트포르민 대비 차이[c] (95% CI)	-0.00[d] (-0.11, 0.11)	

[a] LOCF; Last observation carried forward

[b] 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균

[d] 글리피지드 + 메트포르민 대비 비열등성

다른 혈당강하제와의 추가 병용요법

다파글리플로진을 메트포르민 (표 4 참조), 인슐린과 메트포르민 (표 5 참조), 시타글립틴과 메트포르민 (표 6참조), 메트포르민과 설포닐우레아 (표 7 참조), 메트포르민과 삭사글립틴 (표 8 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다 (p <0.0001).

다파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용한 시험에서 HbA1c 감소 효과는 102주에서도 유지되었다.

표 4 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	메트포르민[1]	
	다파글리플로진 10 mg N = 135[b]	위약 N = 137[b]
HbA1c (%)		
기저치 (평균)	7.92	8.11
기저치 대비 차이[c]	-0.84	-0.30
위약 대비 차이[c] (95% CI)	-0.54[*] (-0.74, -0.34)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)		
기저치에 대해 보정	40.6[**]	25.9

[1] 메트포르민 ≥1,500 mg/day

[a] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료

[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[*] p-value < 0.0001

[**] p-value < 0.05

표 5 인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)에 추가 병용요법[b]	
	다파글리플로진 10 mg N = 194[c]	위약 N = 193[c]
HbA1c (%)		
기저치 (평균)	8.58	8.46
기저치 대비 차이[d]	-0.90	-0.30
위약 대비 차이[d] (95% CI)	-0.60[*] (-0.74, -0.45)	
1일 평균 인슐린 용량 (IU)[f]		
기저치 (평균)	77.96	73.96
기저치 대비 차이[d]	-1.16	5.08
위약 대비 차이[d] (95% CI)	-6.23[*] (-8.84, -3.63)	
인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%)	19.7[**]	11.0

[a] LOCF; Last observation carried forward

[b] 시험대상자의 15%는 인슐린 단독요법; 50%는 인슐린과 1~2종의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다: 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다.

[c] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[e] 인슐린 (속효성, 중간형, 기저 인슐린 포함) 용량 증가는 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 허용됨.

[*] p-value < 0.0001

[**] p-value < 0.05

표 6 시타글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	시타글립틴[1] +메트포르민[2]	
	다파글리플로진 10 mg N = 113[b]	위약 N = 113[b]
HbA1c (%)		
기저치 (평균)	7.80	7.87
기저치 대비 차이[c]	-0.43	-0.02
위약 대비 차이[c] (95% CI)	-0.40[*] (-0.58, -0.23)	

[1] 시타글립틴 100 mg/day, [2] 메트포르민 ≥1,500 mg/day

[a] LOCF; Last observation carried forward

[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[*] p-value < 0.0001

표 7 메트포르민과 설포닐우레아로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	설포닐우레아+ 메트포르민[1]	
	다파글리플로진 10 mg N = 108[a]	위약 N = 108[a]
HbA1c (%) (LRM)[b]		
기저치 (평균)	8.08	8.24
기저치 대비 차이[c]	-0.86	-0.17
위약 대비 차이[c] (95% CI)	-0.69[*] (-0.89, -0.49)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) (LOCF)[d]		
기저치에 대해 보정	31.8[*]	11.1

[1] 시험 대상자 선정 이전 적어도 8주동안, 메트포르민 1일 1,500 mg 이상과 설포닐우레아의 최대 내약성 용량 (1일 최대 용량의 절반 이상이어야 함)

[a] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

[b] 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures)

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[d] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료

[*] p-value < 0.0001

표 8 삭사글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	삭사글립틴[1] + 메트포르민[2]	
	다파글리플로진 10 mg N = 160[a]	위약 N = 160[a]
HbA1c (%) (LRM)[b]		
기저치 (평균)	8.24	8.16
기저치 대비 차이[c]	-0.82	-0.10
위약 대비 차이[c] (95% CI)	-0.72[*] (-0.91, -0.53)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)		
기저치에 대해 보정	38.0[*]	12.4

[1] 삭사글립틴 5 mg/day, [2] 메트포르민 ≥1,500 mg/day

[a] 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자

[b] 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[*] p-value < 0.0001

중등증 신장애 3A기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^2) 환자

다파글리플로진

eGFR이 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨 환자에 한정한 연구에서, 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가하였다. 다파글리플로진은 위약 대비 표 9와 같은 HbA1c의 감소를 나타내었다.

표 9 eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨 환자를 대상으로 다파글리플로진의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	다파글리플로진[a] 10 mg N = 159	위약[a] N = 161
HbA1c (%)		
기저치 (평균)	8.35	8.03
기저치 대비 차이[b]	-0.37[*]	-0.03
위약 대비 차이[b] (95% CI)	-0.34[*] (-0.53, -0.15)	

[a] 기존 요법 중 메트포르민 투여 비율 위약군 및 이 약 투여군 각각 64.0% 및 69.4%

[b] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

[*] p-value < 0.001

공복 시 혈당

다파글리플로진 10 mg을 메트포르민 단독, 메트포르민과 시타글립틴 또는 설포닐우레아 또는 삭사글립틴 또는 인슐린에 추가병용 투여했을 때 위약 대비 통계적으로 유의하게 공복 시 혈당을 감소시켰다. 이 효과는 투여 첫 주부터 104주로 연장된 시험 내내 유지되었다.

다파글리플로진의 eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^{2}인 당뇨 환자를 대상으로 한정한 연구에서 투여 24주 시점 공복 혈당값은 위약 투여 -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) 및 다파글리플로진 투여 -1.19 mmol/L (-21.46mg/dL)였다.

식후 혈당

다파글리플로진 10 mg을 시타글립틴과 메트포르민 병용에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.

다파글리플로진의 심혈관계 및 신장에 대한 영향

DECLARE 연구는 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험으로서, 기존 치료 요법에 다파글리플로진을 추가하였을 때 심혈관계 및 신장에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 영향을 확인하기 위해 수행되었다. 모든 환자는 제2형 당뇨병에 추가적으로 최소 2가지 이상의 심혈관계 위험 인자 (만 55세 이상 남성 또는 만 60세 이상 여성, 이상지질혈증, 고혈압 또는 현재 흡연 중 하나 이상)가 있거나 심혈관계 질환이 있었다.

17,160명 중 심혈관계 질환이 있었던 환자는 6,974명 (40.6%), 심혈관계 질환이 없었던 환자는 10,186명 (59.4%)이었다. 8,582명은 다파글리플로진 10 mg을, 8,578명은 위약을 무작위 배정받았고 추적기간의 중간값은 4.2년이었다.

연구에 참여한 집단의 평균 연령은 63.9세, 이 중 여성은 37.4%였다. 전체 환자의 평균 유병 기간은 11.9년이었고 22.4%는 당뇨 유병기간이 5년 이하였다. 평균 HbA1c는 8.3%, 평균 체질량지수는 32.1kg/m^{2}이었다. 베이스라인에서 10.0%의 환자는 심부전의 병력이 있었다. 평균 eGFR은 85.2 mL/min/1.73m^{2}로 7.4%의 환자는 eGFR가 60 mL/min/1.73m^2 미만이었고, 30.3%의 환자는 미세알부민뇨증 [뇨중 알부민 대 크레아티닌 비 (UACR)가 30 mg/g 이상 - 300 mg/g 이하] 또는 거대알부민뇨증 (UACR 이 300 mg/g 초과)이 있었다.

환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1종 이상의 당뇨 치료를 위한 약제를 투여 받고 있었다. 82%는 메트포르민, 41%는 인슐린, 43%는 설포닐우레아로 치료 중이었다.

환자의 약 81.3%는 안지오텐신 전환효소 저해제 또는 안지오텐신차단제, 75.0%는 스타틴, 61.1%는 항혈소판제, 55.5%는 아스피린, 52.6%는 베타차단제, 34.9%는 칼슘채널차단제, 22.0%는 티아지드계 이뇨제, 10.5%는 루프 이뇨제가 투여되었다.

주요 심혈관계 관련 사건

다파글리플로진 10 mg은 심혈관계 질환 사망, 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중으로 정의되는 심혈관계 관련 사건(MACE)의 복합 평가변수에 대한 위약 대비 비열등성을 입증하였다(단측 p<0.001).

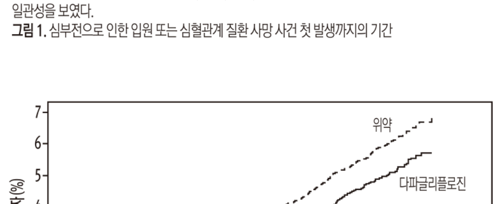
심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망

다파글리플로진 10mg은 일차 복합 평가변수인 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망의 예방에 대해 위약 대비 우월한 효과를 나타냈다 (그림 1).

각 요소에 대한 탐색적 분석에서 심부전으로 인한 입원 발생률의 유의한 감소가 치료 효과의 차이에 기여하였으며, 심혈관계 질환 사망에서는 유의한 차이가 없었다.

다파글리플로진의 위약 대비 치료 유익성은 베이스라인에서의 심혈관계 질환의 유무 및 기저 심부전의 유무와 관계없이 관찰되었고, 연령, 성별, 신기능 (eGFR) 및 지역 등 핵심 하위군 전반에서 일관성을 보였다.

그림 1. 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망 사건 첫 발생까지의 기간



환자 수

다파글리플로진	8582	8517	8415	8322	8224	8010	7970	7497	5445	1626
위약	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

환자 수: 구간 별 시작 시점에서 대상 환자 수 (patients at risk)

신장병증

신장과 관련한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었다.

다파글리플로진은 확인된 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환, 신장 또는 심혈관계 사망 등의 복합적인 사건의 발생률을 감소시켰다. 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환 및 신장 관련 사망 등 신장 요인의 사건이 감소하면서 치료군 간의 차이가 나타났다.

신장병증(지속적 eGFR 감소, 말기 신질환 또는 신장 관련 사망) 사건까지의 시간에 대한 위약대비 다파글리플로진의 위험비(HR)는 0.53 [95% CI 0.43, 0.66]이었다.

알부민뇨증의 병력이 없던 환자에 대해 다파글리플로진은 지속적 알부민뇨증 (UACR 30 mg/g 초과)으로의 새로운 발병을 위약 대비 감소(위험비(HR) 0.79 [95% CI 0.72, 0.87]시켰고, 거대알부민뇨증의 병력이 있던 환자에서의 거대알부민뇨증 감소는 위약군 대비 다파글리플로진군에서 더 크게 나타났다 (위험비(HR) 1.82 [95% CI 1.51, 2.20].

3) 비임상 안전성 자료

다파글리플로진

① 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10 mg/kg/일 이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다.

② 유전독성: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.

③ 생식능장애: 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD의 1708 배 이하 및 998 배). 하지만, 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.

④ 최기형성: 이유기의 어린 랫트에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장발달과 관련하여 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21일째 되는 어린 랫트에게 90일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여 용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD의 15배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다.

⑤ 초기발달장애: 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의 연구에서 모체 랫트는 임신 6일째부터 출산 후 21일 째까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만이긴 하나, 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다.). 모체 독성은 75mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/일은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD의 약 1191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함한다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함한다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복이다. 변이는 주로 골화 감소였다.

⑥ 동물 독성학: 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이뇨제로 인한 뇨량 증가를 포함하였다. 다파글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출의 3200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD에서 다파글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 dapagliflozin 3-O-glucuronide 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 dapagliflozin 3-O-glucuronide 대사체가 형성되었다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었다(MRHD에서 인체 노출에 근거하였을 때 2100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.

메트포르민염산염

① 발암원성: 장기 발암성 시험이 랫트(투약 기간 104 주) 및 마우스(투약 기간 91 주)에서 각각 최대 900mg/kg/일 및 1500mg/kg/일까지 수행되었다. 이 용량들은 체표면적 비교에 근거하였을 때 모두 최대 권장 사람 용량인 2000mg의 약 4 배이다. 메트포르민의 발암성에 대한 근거는 수컷 또는 암컷 마우스 모두에서 발견되지 않았다. 유사하게, 수컷 랫트에서 메트포르민의 발암성의 가능성은 관찰되지 않았다. 그러나 900mg/kg/일 로 투여한 암컷 랫트에서 양성 기질 자궁 용종의 발생률이 증가하였다.

② 유전독성 : 다음의 실험실적 시험에서 메트포르민의 돌연변이 유발 가능성은 없었다: Ames 시험 (S. typhimurium), 유전자 돌연변이 시험(마우스 림프종 세포), 또는 염색체 이상 시험(사람 림프구). 생체내 마우스 소핵 시험 결과 또한 음성이었다.

③ 암 · 수 랫트의 수태능은 600mg/kg/일의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

④ 메트포르민은 최대 600mg/kg/일 의 용량으로 랫트 및 토끼에게 투여시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫트 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자 농도 측정은 메트포르민에 대한 부분적 태반장벽을 입증하였다.

4) 의약품동등성시험 정보

가. 다파글리플로진

시험약 다파엠듀오서방정10/500밀리그램[㈜에이프로젠바이오로직스]과 대조약 직듀오서방정 10/500밀리그램[한국아스트라제네카㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈공복〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	직듀오서방정 10/500밀리그램 [한국아스트라제네카㈜]	431.3±120.6	124.6±45.2	1.00 (0.33~3.00)	10.00±3.58
시험약	다파엠듀오서방정 10/500밀리그램 [㈜에이프로젠바이오로직스]	456.5±121.2	120.6±32.3	1.00 (0.50~4.00)	9.40±2.94
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 1.0363~1.0868	log 0.9094~1.0596	-	-

(AUCt, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=38)
· AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
· C$_{max}$: 최고혈중농도 · T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간 · t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 메트포르민

시험약 다파엠듀오서방정10/500밀리그램[㈜에이프로젠바이오로직스]과 대조약 직듀오서방정 10/500밀리그램[한국아스트라제네카㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 38명(공복) 및 32명(식후)의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈공복〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	직듀오서방정 10/500밀리그램 [한국아스트라제네카㈜]	5102±1553	754.9±170.5	4.00 (2.00~6.00)	4.47±3.24
시험약	다파엠듀오서방정 10/500밀리그램 [㈜에이프로젠바이오로직스]	4972±1437	817.3±216.4	4.00 (2.00~6.00)	3.66±1.30
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0.8949~1.0553	log 0.9966~1.1435	-	-

(AUCt, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=38)
· AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
· C$_{max}$: 최고혈중농도 · T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간 · t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈식후〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	직듀오서방정 10/500밀리그램 [한국아스트라제네카㈜]	6984±1328	604.7±109.5	5.25 (4.00~8.03)	4.22±0.77
시험약	다파엠듀오서방정 10/500밀리그램 [㈜에이프로젠바이오로직스]	6955±1460	633.7±101.6	5.50 (4.00~8.00)	4.23±1.28
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0.9382~1.0518	log 1.0097~1.0964	-	-

(AUCt, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=32)
· AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
· C$_{max}$: 최고혈중농도 · T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간 · t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 다파엠듀오서방정5/500밀리그램[㈜에이프로젠바이오로직스]은 대조약 다파엠듀오서방정10/500밀리그램[㈜에이프로젠바이오로직스]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위

28 정/상자(7정/PTPx4)

취급상의 주의사항

※ 이 첨부문서 개정일자(2024년 01월 18일) 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)의 '의약품검색'에서 확인할 수 있습니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.
※ 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에게만 바꾸실 수 있습니다.
☎ 소비자상담실 (02)561-4011

의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다.
신청방법 ☎ 1644-6223, 14-3330 | karp.drugsafe.or.kr 신청대상 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족
보상범위 사망일시보상금, 장례비, 장애일시보상금, 진료비

첨부문서 최종개정 연월일 : 2024. 01. 18

(주)에이프로젠바이오로직스
경기도 화성시 양감면 두머리길 16