포사리나® 정 10/5mg

3018418-0

전문의약품

포사리나® 정 10/5mg

• 다파글리플로진프로판디올수화물(다파글리플로진 10mg)
• 리나글립틴(미분화) 5mg

■ **원료약품의 분량 :** 1정 중
- 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규)…12.30mg(다파글리플로진으로서 10mg), 리나글립틴(미분화)(별규)…5.00mg
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(QX321A620000), 전분글리콜산나트륨, 코포비돈, D-만니톨, L-아르기닌

■ **성상 :** 노란색의 원형 필름코팅정

■ **효능 · 효과 :**

이 약은 다파글리플로진과 리나글립틴의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

■ **용법 · 용량 :**

이 약은 다파글리플로진 10mg과 리나글립틴 5mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있습니다.

특수 집단

신장애 환자

이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장됩니다.

- 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45mL/min/1.73m^{2} 이상인 경우 신기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않습니다.
- eGFR 45mL/min/1.73m^{2} 미만인 경우 이 약을 투여하는 것은 권장하지 않습니다.

간장애 환자

경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자

2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨성 케톤산증 환자

3) 투석 중인 환자

4) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자(L-아르기닌 함유 제제)

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

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 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였습니다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m^{2} 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있습니다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 합니다.

혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다릅니다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m^{2} 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적만으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않습니다. 중등도의 신장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았습니다.

2) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자

인슐린 및 설포닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있습니다. 리나글립틴을 설포닐우레아와 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 설포닐우레아와 병용투여된 위약보다 증가되었습니다. 중증의 신장애 환자에게 리나글립틴을 인슐린과 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 증가되었습니다. 따라서 리나글립틴과 병용하여 투여 시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있습니다.

3) 심부전

New York Heart Association(NYHA) functional class I–II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 합니다. NYHA functional class III–IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 리나글립틴의 사용이 권장되지 않습니다.

4) 췌장염

리나글립틴을 복용하는 환자에게서 급성 췌장염이 관찰되었습니다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 췌장염의 개선이 관찰되었습니다. 리나글립틴을 복용하는 환자에게 급성 췌장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 췌장염이 의심되면 리나글립틴의 복용을 중단해야 합니다.

5) 유사천포창

리나글립틴을 복용하는 환자에게서 유사천포창이 관찰되었습니다. 만약 유사천포창이 의심되면 리나글립틴의 복용을 중단해야 합니다.

3. 이상반응

1) 메트포르민/다파글리플로진/리나글립틴 병용요법

메트포르민과 리나글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 시험약인 다파글리플로진 10mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 투여한 위약대조시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 235명에서 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

표 1. 메트포르민과 리나글립틴 병용투여에 다파글리플로진을 추가 병용투여한 임상시험의 주 시험기간 24주간 보고된 약물이상반응

약물이상반응	메트포르민 + 리나글립틴	
	다파글리플로진 10mg(117명), 명(%)	위약(118명), 명(%)
대사 및 영양 장애		
과혈당증	0(0.00)	2(1.69)
각종 위장관 장애		
변비	0(0.00)	1(0.85)
설사	1(0.85)	0(0.00)
각종 신경계 장애		
어지러움	1(0.85)	1(0.85)
각종 심장 장애		
두근거림	1(0.85)	0(0.00)
임상 검사		
체중 감소	0(0.00)	1(0.85)
생식계 및 유방 장애		
외음질 소양감	1(0.85)	0(0.00)
피부 및 피하 조직 장애		
다한증	1(0.85)	0(0.00)

이 연구의 연장연구 참여에 동의하고 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 193명에 대해 연장연구기간(24주~52주) 중 보고된 약물이상반응은 표 2와 같습니다.

표 2. 메트포르민과 리나글립틴 병용투여에 다파글리플로진을 추가 병용투여한 임상시험의 연장연구기간(24주~52주) 동안 보고된 약물이상 반응[a]

약물이상반응	메트포르민 + 리나글립틴	
	다파글리플로진 10mg(96명), 명(%)	위약→다파글리플로진 10mg 전환(97명), 명(%)
감염 및 기생충 감염		
방광염	0(0.00)	1(1.03)
요로감염증	0(0.00)	1(1.03)
임상 검사		
체중 감소	0(0.00)	1(1.03)
대사 및 영양 장애		
과혈당증	0(0.00)	1(1.03)

[a] 주연구(0~24주)에서 배정된 군에 상관없이 주 연구에 이어 연장연구에 참여한 모든 시험대상자에게는 다파글리플로진 10mg이 투여되었습니다.

2) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

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

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

제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10mg, 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 감염[b]	진균감염**		회음부 괴저(푸르니에 괴저)[b]
대사 및 영양	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b]		체액량 감소[b,e], 구갈**	당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우)[b,f]	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비** 구강건조**		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨*[g]	야간뇨**		간질성 신세뇨관염
생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[h] 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증[i]	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승**[b] 혈중 요소 상승** 체중 감소**		

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 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 위약 군, 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었습니다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명(0.3%)이 있었고 위약군에는 없었습니다. DELIVER 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 각 군에서 1명(< 0.1%)씩 보고되었습니다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 3명(0.1%)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 1,169명의 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 24주와 48주차에, 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 10mg + 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. DELIVER 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 6명(0.2%), 위약군에서 7명(0.2%) 보고되었습니다. 주요 저혈당 사건은 제 2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었습니다.

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 60mL/min/1.73m^{2}미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었습니다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명(7.2%), 위약군 153명(6.5%)이었습니다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군(38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군(23명 [1.0%])에서 더 적었습니다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었습니다.

DELIVER 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 35명(1.1%), 위약군 31명(1.0%)이었습니다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명(5.6%), 위약군 84명(3.9%)이었습니다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명(0.7%), 위약군 15명(0.7%)이었습니다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험(다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었습니다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었습니다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었습니다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났습니다('4. 일반적 주의, 3) 케톤산증' 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았습니다. DELIVER 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군에서 제2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았습니다.

DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제2형 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 10mg 투여군에서 79건(0.9%) 보고되어 위약군의 109건(1.3%)보다 빈도가 낮았습니다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명(0.6%), 위약군에서 17명(0.7%)이었습니다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명(0.2%)이었습니다. DELIVER 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자수는 다파글리플로진군에서 41명(1.3%), 위약군에서 37명(1.2%)이었습니다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에서 13명(0.4%), 위약군에서 9명(0.3%)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 60mL/min/1.73m^{2}이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었습니다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73m^{2}이상 60mL/min/1.73m^{2}미만인 환자에서 더 많이 보고되었습니다(다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

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

고령자 및 신장애 환자(eGFR 60mL/min/1.73m^{2}미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았습니다.

DAPA-HF 임상시험 및 DELIVER 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. DAPA-HF 임상시험에서 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 −4.3mL/min/1.73m^{2}, 위약군이 −1.1mL/min/1.73m^{2}였습니다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였습니다(다파글리플로진군 −5.3mL/min/1.73m^{2}, 위약군 −4.5mL/min/1.73m^{2}). DELIVER 임상시험에서 1개월에 평균 eGFR 감소는 다파글리플로진군이 −3.7mL/min/1.73m^{2}, 위약군이 −0.4mL/min/1.73m^{2}였습니다. 24개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였습니다(다파글리플로진군 −4.2mL/min/1.73m^{2}, 위약군 −3.2mL/min/1.73m^{2}).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 평균 eGFR의 초기(14일차) 감소는 다파글리플로진군이 −4.0mL/min/1.73m^{2}, 위약군이 −0.8mL/min/1.73m^{2}였습니다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 −7.4mL/min/1.73m^{2}, 위약군 −8.6mL/min/1.73m^{2}이었습니다.

⑦ 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있습니다('4. 일반적 주의, 12) 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 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않습니다.

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

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59%(805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

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

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 15.73%(476/3,027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.67%(111/3,027명, 129건)
드물게(0.01~0.1% 미만)	위장관계 장애	만성위염, 장게실, 위장자내공기참, 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, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	–
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 홍조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	–
	정신질환	불안장애, 유뇨증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유뇨증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종	–
	청력 및 전정기관 장애	현훈	–
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의뇌하수체신생물	상세불명의뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	–
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	–
흔하지 않게(0.1~1% 미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	–
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
	감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	–
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
	생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	–
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	–
	눈장애	당뇨병성망막병증	–
	호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	–
	혈관 질환	기립성저혈압	
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불면증	–
	간 및 담도계 질환	지방간, 담낭용종	–
	청력 및 전정기관 장애	이명	–

3) 리나글립틴

(1) 단독 요법 및 병용요법

리나글립틴의 안전성은 제2형 당뇨병 환자 중 리나글립틴 5mg이 투여된 환자를 통해 평가되었습니다. 위약-대조군 시험에서 10,963명의 피험자 중 6,580명의 피험자에 대하여 치료용량인 리나글립틴 5mg이 투여되었습니다. 위약-대조군 시험에서 발췌 분석한 결과, 위약 투여군과 리나글립틴 5mg 투여군의 전체적인 이상반응 발현률이 유사하였습니다(63.4% 대 59.1%). 이상반응에 의해 치료를 중단한 피험자는 리나글립틴 5mg 투여군(3.4%)에 비해 위약 투여군(4.3%)이 높았습니다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 저혈당으로 리나글립틴, 메트포르민, 설포닐우레아의 삼제 병용 요법 하에서 22.9%, 위약에서 14.8%였습니다. 위약대조 임상시험에서 저혈당(10.9%, 471명)은 중증도에 따라 경증(80%, 384명), 중등증(16.6%, 78명) 또는 중증(1.9%, 9명)이었습니다. 임상시험에서의 단독요법, 초기 병용 용법 또는 추가 병용요법으로 리나글립틴 5mg이 투여된 이중눈가림시험에서 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응을 아래 표에 정리하였습니다(표 4). 모든 이상반응은 각 발현부위 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었습니다; 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), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

표 4. 리나글립틴을 1일 5mg씩 임상시험에서 단독 또는 추가 병용 요법으로 투여한 피험자에게 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응

계통분류	이상반응	빈도수
감염(infections & infestations)	비인두염	흔하지 않게
각종 면역계 장애	과민성	흔하지 않게
	혈관부종[1]	드물게
	두드러기[1]	드물게
대사 및 영양 장애	저혈당증(메트포르민 및 설포닐우레아와 병용투여 시)	매우 흔하게
	고중성지방혈증(설포닐우레아와 병용투여 시)	알 수 없음
	고지질혈증(피오글리타존과 병용투여 시)	알 수 없음
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	흔하지 않게
각종 위장관 장애	췌장염	흔하지 않게
	변비(인슐린과 병용투여 시)	흔하지 않게
	구강 궤양[1]	드물게
피부 및 피하 조직 이상	발진[1]	흔하지 않게
	유사천포창[1,4]	드물게
근골격계 및 결합조직 이상	중증 및 장애를 동반하는 관절통[1]	알 수 없음
	횡문근융해[1]	알 수 없음
임상검사(Investigation)	체중증가(피오글리타존과 병용투여 시)	흔하게
	지질분해효소 증가[2]	흔하게
	아밀라제 증가[3]	흔하지 않게

[1] 시판 후 경험에 근거한 약물이상반응

[2] 임상시험에서 관찰된 정상 상한치의 3배 초과 증가

[3] 리나글립틴과 활성 대조약인 글리메피리드를 비교한 CAROLINA 연구('임상시험정보'항 참조)에 따르면, 아밀라제의 실험실적 분석에서 리나글립틴 환자군의 0.99%에서, 그리고 글리메피리드 환자군 0.54%에서 정상상한치의 3배 초과 증가를 보였습니다.

[4] 리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)('임상시험정보'항 참조)를 참조

(2) 저혈당

위약대조 임상시험에서 리나글립틴 5mg을 투여받은 총 4,302명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 471명(10.9%)이었으며, 반면 위약투여군 총 2,364명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 275명(11.6%) 이었습니다.

(3) 실험실적 검사

리나글립틴 투여군과 위약 투여군 비교 시 실험실적 검사수치에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았습니다. 1% 이상 빈번하게 일어난 실험실적 검사 결과로는 요산 결과가 위약군에서 1.3%, 시험군에서 2.7% 증가되는 것이 관찰되었습니다.

리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)

이 CARMELINA 연구는 대혈관질환 또는 신장질환에 대한 기저질환에 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 심혈관계 및 신장 안전성을 조사하였습니다('12. 전문가를 위한 정보'항 참조). 이 연구는 리나글립틴(5mg)을 투여 받은 3,494명의 환자와 위약을 투여 받은 3,485명의 환자를 포함합니다. 리나글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환, 심부전으로 인한 입원 및 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았습니다. 리나글립틴을 투여 받은 환자에게서의 총 이상반응 및 중대한 이상반응 발생은 위약을 투여받은 환자에게서의 이상반응 발생과 유사하였습니다.

치료군에서 중증의 저혈당 사례는 리나글립틴 투여군의 3.0%, 위약 투여군의 3.1%에서 보고되었습니다. 기저 상태에서 설포닐우레아를 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 리나글립틴 투여군의 2.0%, 위약 투여군의 1.7%에 해당하였습니다. 기저 상태에서 인슐린을 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 리나글립틴 투여군의 4.4%, 위약 투여군의 4.9%에 해당하였습니다.

전체 연구 관찰 기간 동안, 급성 췌장염 진단은 리나글립틴 투여군의 0.3%, 위약 투여군의 0.1%에서 보고되었습니다.

유사천포장은 리나글립틴 투여군의 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았습니다.

(4) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989~2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

· 소화기계 : 소화불량

· 전신 및 투여부위 이상 : 부종, 얼굴부종, 말초부종

(5) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989~2015년)를 토대로 실마리정보 분석 · 평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

· 대사 및 영양계 : 체중감소

· 정신계 : 식욕증가

(6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 기생충 감염	위장염, 대상포진, 방광염, 급성신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	각종 신경계 장애	뇌경색, 조음 장애, 알츠하이머성 치매	
	전신장애 및 투여부위 병태	흉통, 발열, 안면부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	당뇨성 발, 피부병변	피부병변
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심장막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술 합병증	반월판손상, 진폐증	
	각종 심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증	
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
때때로 (0.1 ~ 5%미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19%(37/3,119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 기생충 감염	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	각종 신경계 장애	뇌경색, 당뇨병성신경병증, 두통, 조음 장애, 감각이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머성 치매, 졸림	당뇨병성신경병증, 조음 장애, 졸림
	전신장애 및 투여부위 병태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	임상 검사	혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아티닌인산활성효소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장 신생물, 양성피부신생물, 위암, 직장암, 췌장암	
	각종 정신 장애	불안, 정동장애	불면, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨
	각종 혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	각종 내분비 장애	갑상선종	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	각종 위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 기생충 감염	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	각종 신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신장애 및 투여부위 병태	흉통, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	임상검사	ALT 증가, AST 증가	
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	각종 정신 장애	불면, 우울증	
	각종 혈관장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방장애	양성전립선 과형성	

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적입니다. 이 약의 성분인 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가됩니다.

2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용

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.

3) 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 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있습니다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 합니다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 합니다.

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

많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250mg/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 일으키기 쉬운 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었습니다.

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

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 합니다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장됩니다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 합니다.

4) 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.

5) 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.

6) 고령 환자

고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 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.

7) 뇨 실험실 평가

이 약을 투여하는 환자들은 이 약의 성분인 다파글리플로진의 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것입니다.

8) 이 약의 성분인 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) 체중감소

혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 이 약 −3.16kg, 위약 −2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났습니다.

10) 하지 절단

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었습니다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았습니다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요합니다.

11) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었습니다('3. 이상반응, 2) 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 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 합니다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 합니다.

12) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용 시에 증상의 재발이 나타났습니다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지합니다.

13) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.

5. 상호작용

이 약의 주성분인 다파글리플로진과 리나글립틴 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다.

다른 약물들과 다파글리플로진/리나글립틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 다파글리플로진과 리나글립틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

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 투여 시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있습니다.

(2) 약동학적 상호작용

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

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

(3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

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

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

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

(4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

다파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있습니다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 합니다. 혈청 리튬 농도를 관찰하기 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰합니다.

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신(P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았습니다. 다파글리플로진 20mg 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 검사의 간섭

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

2) 리나글립틴

(1) 약물상호작용에 대한 실험실적 평가

리나글립틴은 CYP3A4에 대하여 약하거나 중등도 정도의 저해제이나 다른 CYP 동위효소에 대해서는 저해하거나 유도하지 않습니다. 리나글립틴은 P-당단백(glycoprotein)의 기질이고 P-당단백에 의한 디곡신의 수송을 약하게 저해합니다. 그러한 결과들과 생체내(in-vivo) 약물상호작용 연구에 따르면 리나글립틴은 다른 P-gp 기질들과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 고려됩니다.

(2) 약물상호작용에 대한 생체내 평가

다음에 기술한 임상자료에 따르면 다른 의약품과 투여하였을 때 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았습니다. 리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구 피임제에 대한 약동학에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았으므로 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양성수송체(OCT; organic cationic transporter)의 기질들과 약물상호작용을 일으키는 경향이 낮을 것으로 고려됩니다.

(3) 메트포르민 : 건강한 피험자들을 대상으로 메트포르민 850mg을 1일 3회씩 다회 투여하고 리나글립틴 10mg(고치료용량)을 1일 1회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았습니다.

(4) 설포닐우레아 : 글리벤클라미드(글리부리드) 1.75mg을 단회 투여하고 리나글립틴 5mg을 다회 경구투여 하였을 때 리나글립틴 5mg의 약동학적으로 변화가 나타나지 않았습니다. 그러나, AUC 및 Cmax에 14%의 감소가 있었습니다. 글리벤클라미드과 같이 CYP2C9에 의해 소실되는 다른 설포닐우레아 제제들(예: 글리피지드, 톨부타미드 및 글리메피리드)와 임상적으로 의미 있는 상호작용이 기대되지 않습니다.

(5) 티아졸리딘디온 : CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존을 1일 용량인 45mg으로 다회 투여 하고 리나글립틴 10mg(고치료용량)을 다회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 피오글리타존 또는 피오글리타존의 유효대사체의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향이 나타나지 않았습니다.

(6) 리토나비르 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 억제제인 리토나비르가 리나글립틴의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었습니다. 리나글립틴 5mg을 단회 경구투여하고 리토나비르 200mg을 다회 병용투여 하였을 때 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 2배 및 3배 증가하였습니다. 이러한 리나글립틴의 약동학적변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려됩니다. 그러므로 다른 P-당단백/CYP3A4 억제제들과 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 나타나지 않을 것이며 투여용량 조절이 요구되지 않습니다.

(7) 리팜피신 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5mg의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었습니다. 리나글립틴 및 리팜피신을 다회 병용투여한 결과, 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 39.6% 및 43.8% 감소하였고 저점에서 DPP-4 저해가 약 30% 감소하였습니다. 그러므로, 리나글립틴을 강력한 P-gp 유도제와 병용투여 하였을 경우 임상적으로 유효성이 있는 것으로 기대되나 충분한 유효성을 나타내지는 않을 것입니다.

(8) 디곡신 : 건강한 자원자들에게 리나글립틴 1일 용량인 5mg과 디곡신 0.25mg을 각각 다회 투여하였을 때 디곡신의 약동학적으로 영향은 없었습니다.

(9) 와파린 : 리나글립틴 1일 용량인 5mg을 다회 투여하였을 때 CYP2C9 기질인 S(−) 또는 R(+) 와파린의 약동학적으로 변화를 가져오지 않았습니다.

(10) 심바스타틴 : 건강한 자원자들을 대상으로 리나글립틴 10mg 및 심바스타틴 40mg을 함께 6일간 투여하였을 때 심바스타틴의 혈장 AUC는 34%, 혈장 Cmax는 10% 증가하였습니다. 리나글립틴은 CYP3A4-매개 대사를 약하게 억제하므로 CYP3A4에 의해 대사되는 기질을 동시에 투여하였을 때 이들의 용량조절은 필요하지 않은 것으로 고려됩니다.

(11) 경구피임제 : 리나글립틴 5mg을 레보노르게스트렐 또는 에티닐에스트라디올과 병용투여 하였을 때 이들의 약동학적인 정류상태에 변화를 가져오지 않았습니다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부를 대상으로 이 약으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임신 또는 수유 중 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.

개별 성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

1) 임부

임부를 대상으로 한 다파글리플로진 및 리나글립틴의 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다.

다파글리플로진의 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었습니다. 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않습니다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

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

리나글립틴은 동물실험에서 최고 투여용량인 240mg/kg/day(AUC 비교에 의하면 인체 노출도의 약 943배)을 투여하였을 때 생식력에 이상반응은 관찰되지 않았습니다.

2) 수유부

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.

동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었습니다. 이 약이 사람 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았습니다.

신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유 중 사용해서는 안 됩니다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

메트포르민과 리나글립틴으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진을 추가 병용투여한 위약대조 임상시험에 참여한 환자(235명) 중 65세 이상 고령자는 총 69명이었습니다(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.

리나글립틴 단일제의 임상시험에 참여한 환자(총 4,040명) 중 65세 이상 환자는 1,085명, 75세 이상 환자가 131명이었습니다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었습니다.

9. 과량 투여시의 처치

이 약을 과량 투여한 경험은 없습니다. 이 약을 과량 투여하는 경우 개별 성분에 대한 정보를 참고할 수 있습니다.

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 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었습니다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었습니다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 합니다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았습니다.

2) 리나글립틴

건강한 피험자를 대상으로 실시한 대조군 시험에서 리나글립틴을 최대 600mg(권장용량의 120배)를 투여하여도 내약성이 우수하였습니다. 인체에 대하여 600mg이상 투여한 경험은 없습니다. 과량이 투여되었을 경우 일반적인 지지요법을 실시하는 것이 합리적입니다. 예를 들면, 위장관에서 흡수되지 않은 물질들을 제거하고 임상 증상을 관찰하며 필요시 임상 조치를 취합니다.

10. 적용상의 주의

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않습니다.

11. 보관 및 취급상 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 혈당 조절의 개선을 목적으로 리나글립틴과 다파글리플로진을 복합시킨 약입니다. 리나글립틴은 디펩티딜펩티다제-4(DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킵니다. 다파글리플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2(SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 저해합니다. 두 약물 모두, 혈중 포도당 농도에 의해 그 작용이 조절됩니다.

2) 약동학적 정보[주1]

이 약(10/5mg)과 대조약인 포시가정10밀리그램[한국아스트라제네카(주)] 및 트라젠타정[한국베링거인겔하임(주)] 2x2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 시험대상자에게 공복 시 단회 경구투여하여 48명의 혈중 다파글리플로진과 리나글립틴을 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

주1. 이 약은 아주약품(주) 다파리나정(다파글리플로진프로판디올수화물,리나글립틴)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 아주약품(주)에 위탁 제조하였음.

3) 임상시험 정보

메트포르민과 리나글립틴 병용요법에 대한 다파글리플로진 추가 병용

메트포르민(≥ 1,000mg/일)과 리나글립틴(5mg)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(7.0% ≤ HbA1c ≤ 10.5%)를 대상으로 다파글리플로진 10mg 추가 병용 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 24주간 위약 대조 연구에서 다파글리플로진 10mg 1일 1회 투여는 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타냈습니다(표5).

24주 시점에서 관찰된 HbA1c 감소 효과는 연장연구에서 52주까지 지속되는 것이 관찰되었습니다.

표5. 메트포르민과 리나글립틴으로 혈당 조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진 10mg 추가 병용을 위약과 비교한 24주간 시험결과

	메트포르민+리나글립틴[1]	
	다파글리플로진 10mg(N=113)	위약(N=111)
HbA1c, %		
기저값 평균(표준편차)	7.93(0.82)	7.80(0.71)
24주 시점 기저값 대비 변화량 (표준편차)	−0.77(0.07)	0.10(0.07)
군간 변화량 차이[a] [95% CI]	−0.88 [−1.07, −0.68]	
p-value	< 0.0001	

[1] 메트포르민 ≥ 1,000mg/day, 리나글립틴 5mg/day

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

4) 독성시험 정보

랫드에 다파글리플로진과 리나글립틴을 투여한 13주 반복투여 일반 독성시험이 수행되었으며, 기존 다파글리플로진 및 리나글립틴에서 알려진 독성 징후 외에 병용투여에 따른 추가적인 독성은 관찰되지 않았습니다.

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, 40mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10mg/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 100mg/mL이상 농도일 때 그러하였습니다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2,100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었습니다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침합니다.

③ 생식능장애 : 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300mg/kg/일 용량은 4일 후 210mg/kg/일로 감량), 3, 15, 또는 75mg/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 1,708배 이하 및 998 배). 하지만, 300/210mg/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 75mg/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 21일째까지 약물(1, 15, 또는 75mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었습니다.(유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었습니다.) 75mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1,415배 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 15mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었습니다. 모체 독성은 75mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었습니다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1mg/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 180mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았습니다; 180mg/kg/일은 MRHD의 약 1,191배의 전신노출에 해당합니다. 랫트에서 다파글리플로진은 75mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1,441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았습니다. 150mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2,344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었습니다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함합니다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함합니다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복입니다. 변이는 주로 골화 감소였습니다.

⑥ 동물 독성학 : 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이뇨제로 인한 뇨량 증가를 포함하였습니다. 다파글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출의 3,200 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 2,100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3,200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었습니다.

■ **저장방법 :** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ **포장단위 :** 30정

Ⓡ = 등록상표

■ **제품문의처 :** 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품 부작용 신고 • 피해구제 상담 : 1644-6223, 피해구제 상담 전용 : 14-3330

※ 이 첨부문서 개정일자(2024년 4월 22일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2024.04.22
3018418-0

■ 제조의뢰자 환인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50

■ 제조자 아주약품(주)
경기도 평택시 산단로 121번길 23