· 사이즈 : 204×455mm · 재질 : 캠퍼스지 50g · 접지 35 × 35mm

25×25

트루디에스엠서방정

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2025년 05월 01일

트루디에스엠서방정 5/50/1000mg, 10/100/1000mg

[다파글리플로진,시타글립틴,메트포르민]

전문의약품
품목기준코드 5/50/1000mg : 202500712 10/100/1000mg : 202500059

원료약품 및 그 분량 1정 중

트루디에스엠서방정 5/50/1000mg
· **유효성분** : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ··· 6.15mg (다파글리플로진(으)로서 5mg)
시타글립틴염산염수화물(별규) ···················· 56.7mg (시타글립틴(으)로서 50mg)
메트포르민염산염(BP) ································ 1,000mg
· **기타첨가제** : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(85F92582), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

트루디에스엠서방정 10/100/1000mg
· **유효성분** : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규)····12.3mg(다파글리플로진(으)로서 10mg)
시타글립틴염산염수화물(별규) ··················· 113.4mg(시타글립틴(으)로서 100mg)
메트포르민염산염(BP) ································ 1,000mg
· **기타첨가제** : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(85F12372), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

성상

트루디에스엠서방정 5/50/1000mg : 연한 노란색의 양면이 볼록한 타원형의 서방성 필름코팅정
트루디에스엠서방정 10/100/1000mg : 노란색 ~ 진한 노란색의 양면이 볼록한 타원형의 서방성 필름코팅정

효능·효과

이 약은 다파글리플로진, 시타글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

용법·용량

항당뇨요법에 있어서 이 약의 권장 용량은 다파글리플로진으로서 10 mg, 시타글립틴으로서 100 mg이며, 서방성 메트포르민염산염은 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정합니다.
이 약은 메트포르민염산염으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 되도록 저녁 시간에 복용하며, 메트포르민염산염의 용량 조절이 필요한 경우 단계적으로 용량을 조절합니다.
이 약 10/100/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회 1정을 복용합니다.
이 약 및 5/50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용합니다.
메트포르민염산염과 시타글립틴의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 시작용량으로 다파글리플로진 10 mg 시타글립틴 100 mg 및 복용 중인 메트포르민염산염 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 용량을 투여합니다.
다파글리플로진, 시타글립틴과 메트포르민염산염 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서 이 약의 용량은 각 성분의 기존 투여량입니다.
다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았습니다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 합니다.
서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 합니다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있습니다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없습니다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 합니다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).
특수집단
신장애환자
이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장됩니다.
경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다.
추정 사구체여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73m^2 이상 60mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 내약성이 우수하고 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 이 약의 구성성분 중 메트포르민염산염의 용량조절에 의해 사용할 수 있습니다. 서방성 메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg 이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안 됩니다. 메트포르민염산염의 1일 최대 용량은 1000mg 입니다.
추정 사구체여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우 이 약 투여를 즉시 중단하여야 합니다. 신기능은 3~6개월마다 평가되어야 합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
1) 시타글립틴
(1) **과민반응 : 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함합니다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있습니다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시합니다 (2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 및 4. 이상반응, 2) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).**
(2) **췌장염 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었습니다 (4. 이상반응, 2) 시타글립틴 항 참조). 이 약 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의 깊게 관찰하여야 합니다. 만약 췌장염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 합니다.**
2) 메트포르민
(1) **드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis) 또는 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.**

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
2) 중등도(stage3b) 이상의 신장애환자(크레아티닌 청소율<45mL/min 또는 사구체 여과율<45mL/min/1.73m^2), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(속), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
3) 급성 및 불안정형 심부전 환자
4) 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 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m^{2}인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60ml/min/1.73m^2), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.)
5) 제1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.]
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 합니다.
8) 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 합니다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
11) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁 내 성장지연 위험이 있는 임신부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여 하십시오.
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 환자 에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았습니다. 시타글립틴은 신장으로 배설됩니다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45mL/min/1.73m^{2}을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장되므로 이 약을 투여하지 않습니다. 메트포르민은 신장으로 배설되며, 메트포르민 축적과 유산산증의 위험은 신기능 장애의 정도에 따라 증가합니다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 수치인 환자는 이 약을 투여하면 안 됩니다.
2) 다음의 환자 또는 상태 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)
(1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족 (2) 격렬한 근육운동 (3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응
1) 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 1. 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 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 상승[h] 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증[i]	치료초기 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 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. DELIVER 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 6명(0.2%), 위약군에서 7명(0.2%) 보고되었습니다. 주요 저혈당 사건은 제2형 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 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. 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 ('5. 일반적 주의, 5) 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 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었습니다.
⑤ 요로 감염 : 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었습니다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었습니다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았습니다. DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았습니다. DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었습니다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었습니다. 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 60 mL/min/1.73m^2 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었습니다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었습니다 (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5%와 9.3%). 신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었습니다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복됩니다. 고령자 및 신장애 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m^2 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았습니다. DAPA-HF 임상시험 및 DELIVER 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. DAPA-HF 임상시험에서 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m^2, 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m^{2}였습니다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였습니다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m^2, 위약군 -4.5 mL/min/1.73m^2). DELIVER 임상시험에서 1개월에 평균 eGFR 감소는 다파글리플로진군이 -3.7 mL/min/1.73m^2, 위약군이 -0.4 mL/min/1.73m^{2}였습니다. 24개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였습니다 (다파글리플로진군 -4.2 mL/min/1.73m^2, 위약군 -3.2 mL/min/1.73m^2). DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였습니다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m^2, 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m^{2}였습니다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m^2, 위약군 -8.6 mL/min/1.73m^{2}이었습니다.
⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) : 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있습니다 (5. 일반적 주의, 11) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 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 (0.1~1% 미만)	위장관계 장애	만성위염, 장게실, 위창자내공기참, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복압성요실금, 배뇨주저, 요로결석	소변이상, 긴박뇨
	임상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸림, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 게실염, 단순포진, 다래끼, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무좀	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 독감유사증후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감	월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	옆구리통증, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관내이물, 손 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상	-
	눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	-
	호흡기계 질환	인인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 홍조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유뇨증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유뇨증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의뇌하수체신생물	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	-

2) 시타글립틴
(1) 임상시험
① 임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없습니다. 시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였습니다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였습니다. 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았습니다 (표 4). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인합니다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였습니다. 18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었습니다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100mg 또는 위약을 매일 병용투여하였습니다. 이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같습니다. 저혈당의 발생빈도는 표 4와 같습니다.
표 2. 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민))과의 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응†

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100 mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	시타글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드(± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드(± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

† ITT (Intent-to treat) 피험자군
24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었습니다. 24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린(±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었습니다 (저혈당은 표 4 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였습니다.(시타글립틴 5.2%; 위약 3.3%) 54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였습니다. 2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같습니다: 복통(시타글립틴 100mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100mg 3.0%, 위약 2.3%) 24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 3과 같습니다.
표 3. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법 : 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

이상반응	환자수(%)			
	위약(176명)	시타글립틴 100mg 1일 1회(179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회‡ (364명)	시타글립틴 50mg 씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회‡ (372명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

† ITT (Intent to treat) 피험자군
‡ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료
시타글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았습니다.
② 췌장염 : 시타글립틴 100mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었습니다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당

0.11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었습니다. (1. 경고, 1) 시타글립틴, (2) 췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)

③ TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) : 시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50mL/min/1.73m²인 경우 매일 50mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었습니다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각각의 일반적인 치료에 추가로 투여했습니다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다. 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였습니다. 중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었습니다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였습니다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였습니다.

④ 저혈당 : 모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였습니다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고(74%)는 혈당측정 시 70mg/dL 이하였습니다. 시타글립틴을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았습니다 (표 4 참조).

표 4. 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)§	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%)§	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%)§	10 (3.0)	13 (4.0)

† 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었습니다; ITT (Intent to treat) 군

‡ 총 발생수에 근거함(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)

§ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었습니다. 2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했습니다 (시타글립틴 100mg 1.2%, 위약 0.9%). 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였습니다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였습니다. 24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였습니다.

⑤ 실험실적 검사 : 시타글립틴 100mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었습니다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었습니다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않습니다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었습니다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었습니다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다.

⑥ 국내임상시험결과 : 다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었습니다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았습니다.

(2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 추가로 확인된 이상반응입니다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경고 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염(1. 경고, 1) 시타글립틴, (2) 췌장염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 12) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 13) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증입니다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었습니다. (국내 실마리정보 분석·평가 결과)

(3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 '저혈당' 0.26%(9명/3,453명)[9건], '소화불량', '어지러움'이 각 0.12% (4/3,453명)[4건], 'ALT 증가', 'AST 증가', '설사', '구역', '두통'이 각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었습니다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 '폐렴', '당뇨합병증', '대사성산증', '낙상', '심장정지'가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '당뇨합병증' 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었습니다. 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, '소화불량' 0.32%(11/3,453명)[12건], '어지러움' 0.23%(8/3,453명)[8건], '혈중트리글리세라이드 증가', '위염'이 각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 '소화불량', '어지러움'이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트리글리세라이드 증가', '저밀도지질단백증가', '고혈당'이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었습니다.

② 시타글립틴에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
· 위장관계 장애 : 소화불량, 위염
· 대사 및 영양 질환 : 체중감소
· 일반적 심혈관 질환 : 고혈압
· 대사 및 영양 질환 : 고나트륨혈증
· 정신질환 : 발기부전

3) 메트포르민 : 시판 후 조사와 임상시험 결과에서 메트포르민염산염 서방형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했습니다. 다음과 같은 부작용이 메트포르민을 투여받을 때 나타날 수 있습니다.

빈도는 다음과 같이 정의됩니다. 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

(1) 대사와 영양 장애 - 흔하게 : 비타민 B12 결핍 - 매우 드물게 : 유산산증 (5. 일반적 주의 항 참조)
(2) 신경계 장애 - 흔하게 : 미각 손상
(3) 위장관 장애 - 매우 흔하게 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애 (5. 일반적 주의항 참조)
(4) 피부 및 피하조직 장애 - 매우 드물게 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단합니다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증 : 유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 50% 가 치명적입니다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생합니다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타납니다. 메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것입니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다. 덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다. 유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 합니다. 유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.

2) 신 기능에 대한 모니터링 : 메트포르민과 시타글립틴은 신장으로 대부분 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 다파글리플로진의 혈당에 대한 유효성은 신기능에 따라 달라집니다. 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 됩니다. 이 약 투여 시작전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 합니다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²)인 경우 이 약 투여를 중지합니다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

3) 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 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장됩니다.

4) 간에 대한 작용 : 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장됩니다.
(1) 다파글리플로진 : 간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적입니다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가됩니다.
(2) 메트포르민 : 간장애 환자에서 메트포르민의 사용은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에 메트포르민은 간장애 환자에서 금기입니다.

5) 케톤산증 : 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 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, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 합니다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 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 제1형 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 일으키는 췌장장애(예: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었습니다. 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 합니다. 다파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 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.

6) 요로성패혈증과 신우신염 : 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.

7) 생식기 감염증(진균 포함) : 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.

8) 뇨 실험실 평가 : 다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것입니다.

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

10) 하지 절단 : 제2형 당뇨병환자를 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 [4. 이상반응, 1) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) 참조]. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었습니다. 다파글리플로진을 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. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 합니다.

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

13) 수포성 유사천포창 :DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 합니다.

14) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.

15) 심기능 : 심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있습니다.

16) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.

17) 비타민B12 수치 : 혈청 비타민 B12 수치를 매년 모니터링하는 것을 권고합니다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가합니다.

18) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생합니다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여합니다.

19) 위장관계 장애 : 메트포르민 투여 시 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애는 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라집니다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있습니다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있습니다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 합니다. 메트포르민에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있습니다

20) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요합니다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났습니다면, 메트포르민의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.

21) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다(6. 상호작용 항 참조).

22) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킵니다.

23) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 합니다.

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 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) 시타글립틴 : 약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상됩니다. 제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았습니다. 사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다. 디곡신: 시타글립틴 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였습니다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않습니다.

3) 메트포르민

(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제 : 인슐린제제, 설포닐아미드계 및, 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β-차단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등),
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제 : 에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제

(2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.
- 공복 또는 영양실조
- 간장애 : 음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.

(3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있습니다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 합니다. (2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오. 참조)

(4) 글리부라이드 : 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.

(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킵니다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킵니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.

(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킵니다. Tmax와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킵니다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다.

(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질입니다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르 민의 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 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다. 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 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 합니다.

(8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다.
메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 투여 접기임부 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
(1) 다파글리플로진 : 임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없습니다. 랫드에 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 랫드에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았습니다.
(2) 시타글립틴 : 임신한 여성을 대상으로 한 대조시험 결과가 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다.
(3) 메트포르민 : 임신 전후기(periconceptional phase)와 임신 중 조절되지 않은 고혈당은 선천성 이상, 유산, 임신으로 인한 고혈압, 자간전증 및 주산기 사망률 증가의 위험과 관련이 있습니다. 임신 중 고혈당과 관련된 위험을 줄이기 위해 임신 기간 동안 혈당 수치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하는 것이 중요합니다. 메트포르민은 태반을 통과하며 태반 통과 수준은 모체에서의 농도만큼 높을 수 있습니다. 임신전후기(periconceptional phase) 및 임신 중 메트포르민 사용에 대한 다양한 연구(임상연구, 레지스터 기반 코호트 연구, 메타 분석 등)로부터 확인된 데이터(1000건 이상의 노출 결과)에 따르면, 임신 전후기(periconceptional phase) 및/또는 임신 중 메트포르민 노출로 인한 선천성 이상 및/또는 태아/신생아 독성 위험 증가는 확인되지 않았습니다. 자궁 내 메트포르민에 노출된 출생아는 재태 연령에 비해 작을 수 있습니다. 출생아의 장기적 체중 결과에 및 대사합병증에 미치는 메트포르민의 영향에 대한 증거는 제한적입니다. 최대 4세까지의 운동-사회성 발달에는 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 4세 이후에 대한 결과는 제한적입니다. 임신 예정이거나 임신 중 혈당조절을 목적으로 임상적으로 필요한 경우 인슐린에 추가 또는 대안으로서 메트포르민의 사용을 고려할 수 있습니다. 그러나, 태반 기능 부전, 자간전증, 자궁 내 성장지연의 위험도가 있는 임부의 경우 메트포르민으로 치료를 시작하지 않습니다. 출생 체중 감소를 방지하기 위해 태아 발달을 면밀히 모니터링 해야 하며, 만약 태아의 성장 지연이 확인되면 메트포르민의 투여를 중단합니다.

2) 수유부
(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) 시타글립틴 : 시타글립틴은 랫드에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않습니다.
(3) 메트포르민 : 메트포르민은 모유로 분비되며 메트포르민에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았습니다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 메트포르민으로 치료 중 수유는 권장되지 않습니다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여 : 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여 : 고령자는 일반적으로 노화로 인해 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으며 신기능 변화를 일으킬 가능성이 높은 약물(예. 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제)을 복용하고 있을 가능성이 높습니다. 고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높습니다. 고령자에서 이 약의 투여 시 신기능에 근거한 용량 조절이 필요할 수 있으며 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 합니다. 이 약 중 시타글립틴은 대체로 신장으로 배설되므로, 고령자에서 용량 선정 시 주의가 필요합니다. 메트포르민의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당조절 효과를 얻을 수 있는 최소 용량으로 설정되어야 하며(용법·용량 중 신장애 환자 항 참조), 일반적으로 고령자에게는 최대 용량을 투여하지 않습니다. 고령자에서 이 약 투여 전 및 투여 후 신장기능 및 체액량 상태를 평가하는 것이 권장됩니다.

10. 과량투여시의 처치

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) 시타글립틴 : 시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800mg까지 단회투여 한 경험이 있습니다. 시타글립틴 800mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없습니다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다. 시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있습니다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었습니다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 합니다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

3) 메트포르민 : 메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.

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[주1]

1) 약리작용 : 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절의 개선을 목적으로 다파글리플로진프로판디올수화물, 시타글립틴염산염수화물 및 메트포르민염산염을 복합시킨 고정용량복합제입니다. 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.시타글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킵니다 (인크레틴 효과). 메트포르민염산염은 비구아나이드 계열로 당뇨병에서 1차 치료제로 간에서 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 억제하는 기전을 통해 혈당을 낮추고, 간 혹은 지방세포의 인슐린 저항성을 낮추는 것으로 알려져 있습니다.

2) 약동학적 정보 : 시험약 시타플로진메트서방정10/100/1000밀리그램(다파글리플로진,시타글립틴,메트포르민)[(주)동구바이오제약]과 대조약 직듀오서방정10/1000밀리그램[한국아스트라제네카(주)] 및 자누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)[한국엠에스디(주)]을 2×2 교차시험으로 시험약 1정 및 각 대조약 1정씩을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 41명의 혈중 다파글리플로진, 시타글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 80%에서 125% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다. 별도의 시험에서 시험약 1정과 대조약 각 1정씩을 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 80%에서 125% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

3) 임상시험 정보 : 시타글립틴 단독 또는 시타글립틴과 메트포르민 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진 추가 병용을 위약과 비교한 연구에서 다파글리플로진 투여군은 24주에 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다(표5, p<0.0001).

표 5. 시타글립틴(단독 혹은 메트포르민 병용)으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	시타글립틴[1]± 메트포르민[2]	
	다파글리플로진 10mg N= 223[b]	위약 N= 224[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.90	7.97
기저치 대비 차이[c]	−0.45	0.04
위약 대비 차이[c](95% CI)	−0.48* (−0.62, −0.34)	

1 시타글립틴 100mg/day, 2 메트포르민 ≥1500mg/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

4) 독성시험 정보

(1) 다파글리플로진
① 발암원성 : 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫드에서 종양을 유도하지 않았습니다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20mg/kg/일이었으며, 랫드에서의 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. 랫드에서의 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/mL 이상 농도일 때 그러하였습니다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫드를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었습니다. 이 시험들은 랫드 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침 합니다.
③ 생식능장애 : 랫드에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300mg/kg/일 용량은 4일 후 210mg/kg일로 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 1708배 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 랫드에 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 랫드에게 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 랫드는 임신 6일째부터 출산 후 21일 째까지 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 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 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.
랫드와 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 1191배의 전신노출에 해당합니다. 랫드에서 다파글리플로진은 75mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았습니다. 150mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었습니다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함합니다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함합니다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복입니다. 변이는 주로 골화 감소였습니다.
⑥ 동물 독성학 : 랫드와 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 랫드에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출의 3200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였습니다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫드와 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. 랫드에서 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) 시타글립틴
① 발암성, 변이원성, 수태능 : 암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었습니다. 암수 모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였습니다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100mg/day의 거의 60배 정도의 노출량입니다. 간의 종양은 150mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량입니다. 암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았습니다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫드 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았습니다. 랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였습니다. 125mg/kg(인체최대권장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았습니다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었습니다.
② 생식독성 : 랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었습니다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다. 시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250mg/kg, 토끼에서 최고 125mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었습니다. 랫드에서 1000mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했습니다. 임신 6일에서 수유 21일까지 1000mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였습니다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았습니다. 시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었습니다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였습니다.

(3) 메트포르민
① 발암성, 변이원성, 수태능 : 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배입니다. 암 · 수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었습니다. 유사하게 수컷 랫드에서 메트포르민에 의한 종양 유발 가능성은 없었습니다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다. 복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다. 암 · 수 랫드의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았습니다.
② 메트포르민은 최대 600mg/kg/일의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여시 최기형성이 없었습니다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6 배의 노출을 나타냅니다. 태자 농도 측정은 메트포르민에 대한 부분적 태반장벽을 입증하였습니다.

저장방법 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위 30 정/병

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 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 의약품 정보는 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 : 2025년 05월 01일

BORYUNG

제조의뢰 및 판매자 : **(주)보령** 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109
제조자 : **(주)동구바이오제약** 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18