포시엘정10밀리그램, 5밀리그램

(다파글리플로진프로판디올수화물)

V.221102

※ 의약품을 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 약과 함께 보관하십시오.

[한국얀센 및 그 로고]

※포시엘정(다파글리플로진프로판디올수화물) : 1정 중
■ 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ····· 12.3mg (다파글리플로진으로서 10mg)
■ 첨가제(동일유효성분) : 무수유당(USP) 쇠무두
■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이™-라벨(85F92582), 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈

※포시엘정(다파글리플로진프로판디올수화물) : 1정 중
■ 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ····· 6.15mg (다파글리플로진으로서 5mg)
■ 첨가제(동일유효성분) : 무수유당(USP) 쇠무두
■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이™-라벨(85F92582), 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈

[성분]

※포시엘정(다파글리플로진프로판디올수화물) : 노관성의 양면이 볼록한 미황갈색의 필름코팅정제
※포시엘정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물) : 노관성의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정제

[효능·효과]

제 2형 당뇨병: 이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 항상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
- 단독요법
- 병용요법

혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 '사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 항을 참고한다.

[용법·용량]

제2형 당뇨병

[단독 요법 및 다른 치료와의 병용 요법]

이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 이들린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대해서 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.

[초기 병용요법]

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민계 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.

[특수 환자]

신장애
- eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- eGFR 25mL/min/1.73㎡ 미만 : 만성 심부전 및 만성 신장병 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.
- 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.

간장애

경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.

고령자(≥ 65세)

연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.

소아

만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.

[투여방법]

이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
4) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
이 약은 중상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈압 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 징후 및 증후와 신기능에 대해 모니터링 한다.
혈압 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈압 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈압조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(혈압 · 용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 에서, 이 약을 투여한 때뿐자들은 위약을 투여한 때뿐자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 다소 더 많이 나타냈다. 이 때문에 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전에 적절한 평가를 실시하고 이후에도 주의 깊게 관찰한다.
eGFR 25mL/min/1.73㎡ 미만인 환자 및 만성 신장병 환자에서 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다(용법 · 용량 항 참조).

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약
제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.
이 약 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,296명에 포함된 12개의 단기 (최장 24주간 위약 대조 시험에 대한 서면 청취된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.
제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,612인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.
임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.
최신실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-HF: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 18개월이었다. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없거나, eGFR 30mL/min/1.73㎡ 이상의 환자들이 포함되었다.
만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,148명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25mL/min/1.73㎡ 이상 75mL/min/1.73㎡ 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25mL/min/1.73㎡ 미만으로 감소하는 경우 투여가 지속되었다.

[중요 안전성 정보]

제2형 당뇨병

[단독 요법 및 다른 치료와의 병용 요법]

이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 이들린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대해서 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.

[초기 병용요법]

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민계 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.

[특수 환자]

신장애
- eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- eGFR 25mL/min/1.73㎡ 미만 : 만성 심부전 및 만성 신장병 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.
- 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.

간장애

경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.

고령자(≥ 65세)

연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.

소아

만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.

[투여방법]

이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
이 약은 중상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈압 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 징후 및 증후와 신기능에 대해 모니터링 한다.
혈압 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈압 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈압조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법 · 용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 에서, 이 약을 투여한 때뿐자들은 위약을 투여한 때뿐자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 다소 더 많이 나타냈다. 이 때문에 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전에 적절한 평가를 실시하고 이후에도 주의 깊게 관찰한다.
eGFR 25mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다(용법 · 용량 항 참조).

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약
제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.
이 약 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,296명에 포함된 12개의 단기 (최장 24주간 위약 대조 시험에 대한 서면 청취된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.
제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,612인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.
임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.
최신실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-HF: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 18개월이었다. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는, eGFR 30mL/min/1.73㎡ 이상의 환자들이 포함되었다.
만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,148명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25mL/min/1.73㎡ 이상 75mL/min/1.73㎡ 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25mL/min/1.73㎡ 미만으로 감소하는 경우 투여가 지속되었다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 어떠한 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), 빈도를 알이용 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]로 감염증[c]	진균감염[d]		회음부 괴저 (푸르니에 괴저)[e]
대사 및 영양		저혈당	체액량 감소[e], 구갈[e]	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자만 영위함)[e]	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비[e] 구갈건조[e]		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨[e]	야간뇨[e]		간질성 신세뇨관염
생식기계 및 유방			외음부 가려움증[e] 생식기 가려움증[e]		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[e] 지질포커 신장 크레아티닌 청소율 감소[e] 이상지질혈증[e]	지질포커 혈중 크레아티닌 상승[e] 혈중 요소 상승[e] 체중 감소[e]		

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주간(기간)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 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, 다만으로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 임균성요도염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
[e] 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈압증, 저혈압.
[f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 엔진 발생률에 기반한다.
[g] 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
[h] 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 ≥55%의 변화는 이 약 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
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%.
[i] 피정지의 2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피정지에서의 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
[j] 연구자에 의해 면관된 것으로(면관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피정지의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해서 적어도 3명 더 많은 피정지에서의 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염
임상시험 1321으로부터의 만찬된 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피정지의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피정지율은 제조사 및 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 이기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 아상에서 더 흔하였으며 (이 약 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.7%), 과거 병력이 있는 피정지율은 제왕상 감염을 나타날 가능성이 더 높았다.
DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.
DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 중노병이 있는 환자에서 생식기 감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당
당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.
이 약의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병합)에 대한 추가 병용 연구에서 중대한 저혈당 및 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(5%). 이 약과 사사글립틴의 병용요법을 평가한 1189명의 만찬성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 ≤ 1.8%).
모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 혼하지 않았으며, 이 약 투여군과 위약군 간에 등등하였다. 설포우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.
글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주에서, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군각각 6.0%, 7.9%에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군각각 2.1%, 2.1%에 비해 더 빈번하게 보고되었다.
인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.0% 보고되었다.
메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당을 에피소드가 대조군들로 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.
DECLARE 임상시험에서 위약 대비 대조군들로인 24주의 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 대조군들로인군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 63명 (1.0%) 보고되었으며 HR 0.88 (95% CI 0.62, 1.25)였다.
DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 대조군들로인군과 위약군 각각 43명 (0.2%) 보고되었으며 저혈당 당뇨병 환자에서만 나타났다.
DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 대조군들로인군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 없는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소
임상시험 1321으로부터의 만찬성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈압증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 이상반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피정지에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었고; 피정지의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg군과 위약군 간에 크르지 분포하였다.
DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 대비글리플로진군 213명 (2.5%)및 위약군 207명 (2.4%)으로 두에군 간에 크르지 분포하였다. 중대한 이상사례는 대비글리플로진군 8개명 (0.9%) 및 위약군 7명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이노제 사용여부, 혈압, 인지오른시전환호소저해제 또는 인지오른산용체전제 사용여부 등 하위군 전반에서 일관적으로 두에 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73㎡ 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 대비글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.
DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 대비글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%]보다 대비글리플로진군 (23명 [1.0%]에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.
DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 대비글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 대비글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증
DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 대비글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다.
대비글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자전반에서 예상된 바와 같이 나타났다 ('4. 일반적 주의, 3) 케톤산증' 항 참조).
DAPA-HF 임상시험에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 대비글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.
DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 대비글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염
임상시험 1321으로부터의 만찬성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 이 약 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피정지율은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 이기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 아상에서 더 흔하였으며 (이 약 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.7%), 과거 병력이 있는 피정지율은 제왕상 감염을 나타날 가능성이 더 높았다.
DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 대비글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 대비글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.
DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 대비글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 대비글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 중노병이 있는 환자에서 생식기 감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

⑥ 크레아티닌 증가
크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 1321으로부터의 만찬성 통합 자료에 따르면 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피정지의 각각 3.2% 및 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60mL/min/1.73㎡ 이상인 환자)에서 이 약 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 약 10mg군에서 eGFR 30mL/min/1.73㎡ 이상 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (이 약 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 및 9.3%).
신장과 관련된 이상반응으로 보고된 환자에 대한 통계 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복되었다.
고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 위약 낮아졌으며, 4년이 경과한 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.
DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 ~4.3mL/min/1.73㎡, 위약군이 ~1.1mL/min/1.73㎡였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 ~5.3mL/min/1.73㎡, 위약군 ~4.5mL/min/1.73㎡).
DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일째) 감소는 다파글리플로진군이 ~4.0mL/min/1.73㎡, 위약군이 ~0.8mL/min/1.73㎡였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 ~7.4mL/min/1.73㎡, 위약군 ~8.6mL/min/1.73㎡이었다.

⑦ 최종부 괴저 (푸르니에 괴저)
시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).
제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진 1건, 위약군 5건이었다.

4) 시판 후 조사
다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생비도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.
- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 오심/설사
- 혈관부종
- 발진, 두드러기, 심각한 피부 반응 (스티븐스존슨증후군 포함)
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 탈모증
- 황달, 간염을 포함한 간장애

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%.
[i] 피정지의 2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피정지에서의 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
[j] 연구자에 의해 면관된 것으로(면관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피정지의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해서 적어도 3명 더 많은 피정지에서의 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염
임상시험 1321으로부터의 만찬된 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피정지의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피정지율은 제조사 및 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 이기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 아상에서 더 흔하였으며 (이 약 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.7%), 과거 병력이 있는 피정지율은 제왕상 감염을 나타날 가능성이 더 높았다.
DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 대비글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 대비글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.
DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 대비글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 대비글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 중노병이 있는 환자에서 생식기 감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당
당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.
이 약의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병합)에 대한 추가 병용 연구에서 중대한 저혈당 및 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(5%). 이 약과 사사글립틴의 병용요법을 평가한 1189명의 만찬성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 ≤ 1.8%).
모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 혼하지 않았으며, 이 약 투여군과 위약군 간에 등등하였다. 설포우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.
글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주에서, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군각각 6.0%, 7.9%에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군각각 2.1%, 2.1%에 비해 더 빈번하게 보고되었다.
인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.0% 보고되었다.
메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당을 에피소드가 대조군들로 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.
DECLARE 임상시험에서 위약 대비 대조군들로인군에서 24주의 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 대조군들로인군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 63명 (1.0%) 보고되었으며 HR 0.88 (95% CI 0.62, 1.25)였다.
DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 대조군들로인군과 위약군 각각 43명 (0.2%) 보고되었으며 저혈당 당뇨병 환자에서만 나타났다.
DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 대조군들로인군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 없는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소
임상시험 1321으로부터의 만찬성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈압증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 이상반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피정지에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었고; 피정지의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg군과 위약군 간에 크르지 분포하였다.
DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 대비글리플로진군 213명 (2.5%)및 위약군 207명 (2.4%)으로 두에군 간에 크르지 분포하였