

제 2형 당뇨병 치료제

실다파정 10/100mg (다파글리플로진 / 시타글립틴)

【원료약품의 분량】 정 중 유효성분 : 다파글리플로진피로이드판디수화물(평균)..... 12.3mg(다파글리플로진으로서 10mg) 시타글립틴(인산수화물)..... 128.8mg(시타글립틴으로서 100mg)
기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 스테아릴푸마리나이트록스, 오파드라이노판세프(88F(2347), 카르나우바넛, 크로스카멜로오시트록스, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

【성 상】노란색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】이 약은 시타글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

【용법·용량】이 약은 시타글립틴 100mg과 다파글리플로진 10mg을 투여하는 환자에서 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

- 【응용】**신장기능이 약은 시타글립틴 100mg과 다파글리플로진 10mg을 투여하는 환자에서 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.
- 신장장애**
신장의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.
- 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate(eGFR))이 45mL/min/1.73㎡ 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73㎡ 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.
- 간장애**
경증 또는 중증도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 시타글립틴
 - 신장기능
 - 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비특정 피부질환을 포함한다. 이것은 볼록형 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하기가 어려울 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생한 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다(2 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 즉시 이상반응 2) 시타글립틴 (2) 시판 후 이상반응 항 참조).
 - 해당증

시타글립틴을 투여한 환자에서 치형적/비치형적 출혈성 또는 괴사성 궤양을 포함하는 급성 궤양이 보고되었다(4. 이상반응 2) 시타글립틴 항 참조. 이 약 투여 시작 후 궤양형 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 궤양이 의심될 경우 이 약 및 다른 의식 기능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과반응을 병례(아나필락시스 또는 혈관부종을 포함한다)(1 경고 항 참조)이 있는 환자
- 제2형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 다파글리플로진
 - 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리플로진은 중성성 지혈인이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만), 고령자, 루프제 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 지혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 지혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적으로만 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중증도의 신장애 환자 에서 다파글리플로진을 투여한 환자들은 약물을 투여한 환자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상선 호르몬(PTH) 상승 및 지혈압 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.
 - 시타글립틴
 - 신장애환자 : 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당농도에 도달하기 위해서 사구체여과율(eGFR) <45mL/min/1.73㎡를 가진 환자 및 할여투석 또는 복막투석을 받은 말기신장애(ESRD)환자에서는 사용금지) 권장된다.
- 이상반응
 - 다파글리플로진
 - 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다. 다파글리플로진 10mg을 투여한 2,300명 및 약물을 투여한 2,285명이 포함된 13년의 단기(최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 실험적용 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623년-년(patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

이상반응 목록

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

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응*
 - 이상반응 목록

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

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응*

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{a,b,c} 으로 감염 ^{b,d}	진균감염**		회음부 괴저푸르니에 괴저 ^d
대사 및 영양	지혈당(실로닐우라이아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^f		체액량 감소 ^{b,e} , 구갈**	당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우) ^f	
신경계		한기증			
위장관 이상					
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨 ^g	야간뇨**		
생식기 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^h 치료 초기 신장 크레아티닌 상승소 감소 ^h 이상지질혈증 ⁱ	치료초기 혈중 크레아티닌 상승** ^b 혈중 요소 상승** 체중 감소**		

- a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기)까지의 자료를 나타낸 것이다.
- b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
- c 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음부 농양.
- d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광염상염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
- e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 지혈량증, 지혈안.
- f 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 실험관계 영향 평가 임상시험(DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.
- g 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 배뇨량 증가.
- h 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 %5%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
- i 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.
- * 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에서서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
- ** 연구자에 의해 연관된 것으로연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
- (3) 특정 이상반응에 대한 설명
- 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13년으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 약물을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중증되었고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 아기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여에서 더 흔하였으며다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며, 고르게 분포하였다(다파글리플로진 및 위약 군 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는

다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CXd 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.7%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이러한 이상사례는 보고되지 않았다.

- 당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 지혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.
- 다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 지혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다)(5%). 다파글리플로진과 시타글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 지혈당 발생률이 낮았다고도 군에서 <1.8%). 모든 시험들에서 주요한 지혈당 사건은 흔하지 않았고 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 실로닐우라이아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 지혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 지혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.7%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.
- 인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 지혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 경미한 지혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.
- 메트포르민 및 실로닐우라이아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 지혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 지혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 실로닐우라이아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 실로닐우라이아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.
- DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 지혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 지혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.
- DAPA-HF 임상시험에서 주요 지혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서는 나타났다.
- DAPA-CXd 임상시험에서 주요 지혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서는 관찰되었다.

- 체액량 감소

임상시험 13년으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소탈수, 지혈량증, 또는 지혈안 포합을 시하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.7%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 23명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 2개 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 8명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 인지요탄산염환소제사제제 사용여부 등 여러군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19 건 위약군에서 13건 보고되었다.

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

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

- 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험(다파글리플로진 노출기간 중임) 48개월에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유일한 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다(5. 일반적 주의). 1) 다파글리플로진 (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CXd 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.
- 요로 감염

임상시험 13년으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다(각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중증되었고, 환자들은 최초의 치료 요법에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 아기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.5%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CXd 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 9명 (0.1%)이었다.

- 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소를 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13년으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 약물을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 이상인 환자에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73㎡ 이상 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 및 9.3%).

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

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮았으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진과 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 -5.3 mL/min/1.73㎡, 위약군 -4.5 mL/min/1.73㎡).

DAPA-CXd 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73㎡, 위약군이 -0.8mL/min/1.73㎡였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73㎡, 위약군 -8.6 mL/min/1.73㎡이었다.
- 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다(5. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진 (12) 회음부 괴저푸르니에 괴저 참조). 제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건 위약군 5건이었다.

- (4) 시판 후 조사
- 다음은 다파글리플로진의 시판 후 조사로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 볼록성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 불가능하지 않다.
- 케톤산증(당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로상해증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표요어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 홍반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반성진, 황색진 등 위약대조 임상 연구(다파글리플로진 15,936명, 매우 드문군 합계 3,407명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 흔하게에 해당하였다.
- (5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.98%/3053(0.27명, 총 1,222건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관있는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 15.98%/483(3.027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%/53(3.027명, 5건)
위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장제실, 장진증, 급성해장염, 만성해장염	
대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
중증 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경안박	
감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 개실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	
손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염자, 도로교통사고, 악물중독, 발목굴절, 손 굴절, 장골굴절, 반월판손상, 흉추굴절, 정강뼈굴절	
눈장애	각막염	
호흡기계 질환	만성폐쇄성질환, 객혈	
혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	
심장 장애	협심증, 심근경색증	
간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	
정신질환	우울증, 자살시도	
신생물	위선양	
방이사전 장애	아나필락시스반응	
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 나열하였다.

	인과관계와 상관없는예상하지 못한 이상사례16.73%/476(3.027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응3.67%/111(3.027명, 129건)
위장관계 장애	만성위염, 장제실, 위장자내귀기함, 장염증등증, 위염염, 대장염증, 장진증, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 위음장애, 위음통증, 치질, 열과장장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성해장염, 만성해장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 첫은장증증
비뇨기계 질환	간변뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민노, 복합성요로균, 배뇨주저, 요로결석	소변이상, 간변뇨
임상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증가

대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
중증 및 말초신경계 장애	미각이상, 출혈, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경안박, 신경통, 말초신병증증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 개실염, 단순포진, 대레기, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 비염부종	단순포진
전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 알부불증, 열등통증, 온전, 독감유시증후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
생식기능 장애	유방종괴, 발기가능장애, 양성성립선비대증, 유방통증, 생식기결진, 월경과다,	혈결병증, 생식기부종, 외음부질환불편
피부와 부속기관 장애	털모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상 증진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변
근육 골격계 장애	요근위통증, 근성우통, 사지불편함, 근경련, 근골격계편, 골관상증	근위약
손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 악물중독, 발목굴절, 인와굴절, 족부굴절, 위장관4이물, 손 굴절, 장골굴절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추굴절, 정강뼈굴절, 치아손상	
눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안건염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀중증, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	
호흡기계 질환	임인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	기립성지혈압
혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 홍조, 말초 동맥 폐색, 말초한염, 정맥류, 혈관산통증	
심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	
정신질환	불안장애, 우울증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 우울증
간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간농종	
청력 및 전정기관 장애	현훈	
신생물	위선양, 항문생식기마귀, 위선증, 신경성, 상해병명의노하수체신생물	상해병명의노하수체신생물
내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선기능, 갑상선종괴	
방이사전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
혈액 및 림프계 장애	적혈구증가증	
위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
비뇨기계 질환	요자류, 소변이상	요지류
임상 검사	알라닌아미노전아미노효소증가, 아스파르테이트아미노전아미노효소증가, 체중증가	
대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
중증 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 하기	무력증, 하기
생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
근육 골격계 장애	인대염자	
손상, 중독 및 시술상 합병증	당뇨병성망막병증	
호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	
혈관 질환	기립성지혈압	
심장 장애	두근거림	
정신질환	불면증	
간 및 담도계 질환	지방간 담낭염증	
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 있다.
- 시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민으로 투여한 경우 이상반응 및 지혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우와 위약군과 유사하였다. 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다(표 4). 이는 시타글립틴 투여군에서 지혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.
- 18주 및 24주간 지혈당 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 52건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민)의 안정된 용량에 시타글립틴 100mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.
- 이 임상시험들에서 지혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약대조 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다. 지혈당의 발현빈도도 4%를 같다.
- 표 2 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존 또는 로시글리타존 또는 메트포르민)과 글리메피리드 (±메트포르민)과의 위약대조 임상시험 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 지혈당을 제외한 이상반응*

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 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 100mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (197명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

실다파정_112102461_003



Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서		군청		
Material	모조지(45g)				
Coating					
Size(LxWxH:mm)	420X297				
Date(Y/M/D)	2025/07/25				
Country	대한민국				

Memo

사용상의 주의사항 변경
등록상표 표기

※오버프린팅없음!
※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다.
인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.