

효능효과

이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
 - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여
 - 메트포르민 또는 설폰닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
 - 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 (시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
 - 메트포르민과 설폰닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

용법용량

단독 요법 및 추가 병용요법

이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 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 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.

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

특수 집단

신장장애

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 이 약은 중등증 내지 중증의 신부전 환자에게 (크레아티닌 클리어런스 $[CrCl] < 60 \text{ ml/min}$ 이거나, 평가된 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate (eGFR)] $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 인 환자) 사용하지 않는다.

경증의 신장장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

간장장애

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

고령자 (≥ 65 세)

일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

사용상 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) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m² 미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애 환자에 대한 사용

이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스[CrCl] < 60 mL/min 또는 추정 사구체 여과율 [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m²)에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약은 중등도 내지 중증의 신장애 환자(CrCl < 60 mL/min 또는 eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)에게 사용하지 않는다. 이 약은 중증의 신장애(CrCl < 30 mL/min 또는 eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)또는 말기 신질환(ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.

신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
- 중등도의 신장애로 진행되는 경우, 매년 2-4회 이상. CrCl < 60 mL/min 또는 eGFR < 60 mL/min/1.73 m²미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- 2) 심부전

NYHA class I II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야

한다. NYHA class III IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360명의 피험자에게 이 약 10mg을 투여하였고, 2,295명의 피험자에게 위약을 투여하였다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 기저요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 설포닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설포닐우레아 병용요법 및 인슐린과의 추가 병용요법에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 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**
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{*b,c} 요로 감염 ^{*b,d}	진균감염 ^{**}
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^b		체액량 감소 ^{b,e} 구갈 ^{**}
신경계		현기증	
위장관 이상			변비 ^{**} 구강건조 ^{**}
근골격계 및 결합조직		요통*	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨 ^{*f}	야간뇨 ^{**} 신장장애 ^{**,b}

생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^g 신장 크레아티닌 청소율 감소 ^b 이상지질혈증 ^h	혈중 크레아티닌 상승 ^{**b} 혈중 요소 상승 ^{**} 체중 감소 ^{**}

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

^b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

^c 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, 음문 농양.

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

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

^f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

^g 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.

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

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

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

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 저혈당

저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

이 약의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 혼

하지 않았고, 이 약 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설폰닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24주와 48주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

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

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

② 체액량 감소

체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

③ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

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

④ 요로 감염

요로 감염은 이 약 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더

높았다.

⑤ 크레아티닌 증가

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

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청 크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 $\leq 0.5 \text{ mg/dL}$ 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

⑥ 부갑상샘 호르몬 (PTH)

혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2년 동안 골 소실은 나타나지 않았다.

⑦ 악성종양

임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 이 약 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생한 종양 증례를 고려할 때, 이 약과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1 미만이었으나 이것으로 이 약이 전반적으로 종양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다.

⑧ 특수 모집단

고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 이 약을 투여한 피험자의 7.7% 와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7% 와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다.

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자에 대한 사용

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

2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용

이 약은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

이 약은 루프계 이뇨제를 투여하고 있거나 위장관 질병과 같은 급성 질병 등으로 체액량이 감소된 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.

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

이 약을 투여하는 환자에게 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿을 포함한 실험실 검사) 및 전해질 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

3) 요로 감염

요로 감염은 이 약 10mg군이 위약군에 비해 더 높은 빈도로 보고되었다. 신우신염은 흔하지 않으며, 이 약과 대조군에서 유사한 빈도로 발생하였다. 뇨 중 포도당 배설은 요로 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있다; 따라서, 신우신염 또는 요로성 패혈증을 치료할 때, 이 약의 일시 중단을 고려해야 한다.

4) 고령 환자

고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE I) 및 제 1

형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

65세 이상의 피험자에서, 이 약 투여군은 위약 투여군에 비해 신장애 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가역적이었다.

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65세 이상의 피험자 중, 이 약을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다.

75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다.

5) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용

다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다.

6) 헤마토크릿 상승

이 약을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다.

7) 병용 요법

이 약은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.

8) 뇨 실험실 평가

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

9) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

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

10) 대혈관 합병증

이 약 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 이 약의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.

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

5. 약물 상호작용

1) 약력학적 상호작용

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

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

2) 약동학적 상호작용

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

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

3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

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

② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나,

24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

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

4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

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

5) 기타 상호작용

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

6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

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

2) 수유부

다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.

동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약은 수유 중 사용해서는 안된다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 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 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 이 약의 제거는 연구되지 않았다.

9. 적응상의 주의

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 이 약과 설폰닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

10. 보관 및 취급상 주의 사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

11. 기타

1) 작용기전 : 다파글리플로진은 매우 강력하고(K_i : 0.55 nM), 선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다. 다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선한다. 이러한 포도당 배설은 약물의 최초 투여에서 관찰되어 24 시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 또한 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.

2) 비임상 안전성 자료

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

② 돌연변이원성 : 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL 이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배

이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.

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

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

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

량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

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

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