

다파스타정 10/100밀리그램

V.230631

- ※ 의약품들 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 약과 함께 보관하십시오.**

[의료약품 및 그 분량] 1정 중 <ul style="list-style-type: none">■ 유효성분: 다파글리클로진피르판디나수화물(별구).....12.3mg(다파글리클로진으로서 10밀리그램) <ul style="list-style-type: none">시타글립틴(인산수화물(CP)).....128.5mg(시타글립틴으로서 100밀리그램) ■ 기타 첨가제: 미알켄셀룰로스, 스테아르산나트륨, 옥타드라이이 86F17438에이저, 크로스결모노스나트륨, 히드록시프로필셀룰로스, D-만니톨
[성상] 베이지색의 타원형의 필름코팅정
[효능·효과] <p>이 약은 시타글립틴과 다파글리클로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 시시요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p>
[용법·용량] <p>이 약은 시타글립틴 100 mg과 다파글리클로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p>
특수 집단
신장장애자 <p>이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다. <ul style="list-style-type: none">- 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate(eGFR))이 45 mL/min/1.73m² 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.</p>
간장애환자 <p>경증 또는 중증도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증도의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다.</p>
[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 시타글립틴
 - 과민반응: 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으나, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 발진성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발진 반응을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에도 보고되었다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생시킨 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨병 치료요법을 실시한다(2, 다른 환자에는 투여하지 않 것 및 4, 이상반응, 2) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).
 - 저혈당: 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 순혈성 또는 괴사성 혈전증을 포함하는 급성 혈전증이 보고되었다(4, 이상반응, 2) 시타글립틴 항 참조. 이 약 투여 시작 후 혈당형 증상이 나타나지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 혈전증이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다른 환자에게 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이나필라키스 또는 혈관부종을 포함한다. (경도 항 천지)이 있는 환자
- 제2형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 특수 용량 환자

3. 다른 환자에게 신중히 투여할 것

- 다파글리클로진
 - 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여: 다파글리클로진은 중상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 위국의 시판후 조사에서 다파글리클로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m² 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리클로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하다. 투여를 시작할 후 저혈압 증상 및 신중의 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리클로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하여 eGFR 45mL/min/1.73m² 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적으로 다파글리클로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중증도의 신장애 환자 예외, 다파글리클로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 무부당성 호르몬(PTH) 상승 및 저혈당의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.
- 시타글립틴
 - 신장애환자: 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서의 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율(eGFR) < 45 mL/min/1.73ml²을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 조정량이 권장된다.

4. 이상반응

- 다파글리클로진
 - 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리클로진을 투여받았다. 다파글리클로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기 (최장 24시간) 위약 비교 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 다파글리클로진의 실험계획에 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리클로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623년-1년 (patient-years)의 다파글리클로진 노출이 있었다. 임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.
 - 이상반응 목록

위약 대조 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기간계(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≥ 1/1,000 ~ (< 1/1,000), 매우 드물게(1/10,000), 빈도불명/미양 가능한 자료를 통해 평가할 수 있음).

1) 위약 대조 시험에서의 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염	외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{a, b, c} <p>^a요로 감염^b</p> <p>^c요로 감염^b</p>	진균감염**			회음부 괴저후루니에 괴저 ^d
대사 및 영양	저혈당 (설보닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용될 때) ^e	체액량 감소 ^{a, b} , 구루*		당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자인 경우) ^f	
신경계	한기증	번비**			
위장관 이상		구강건조**			
근골격계 및 결합조직	오통				
신장	폐노통 ^{a, b}	아간노**			
위 비뇨기계	폐노통 ^{a, b}				
생식기계 및 유방		외음부 가려움증**	생식기 가려움증**		
실험실적 수치	헤마토크릿 상승 ^g , 치료 초기 신장 크레아티닌 정소를 감소 ^h <p>이상지질혈증</p>	치로초각	혈중 크레아티닌 상승** ⁱ , 혈중 요소 상승**	체중 감소**	

- *이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기)간지의 자료를 나타난 것이다.
- ^a 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
- ^b 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 전근감염, 질염, 귀두염, 생식기 전근감염, 외음질 칸디다, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음낭 감염, 외음염, 세균성 질염, 음낭 농양.
- ^c 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 빈도별로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비효생식기감염, 신우신염, 방광과장염, 요로염, 신장염, 전립선염.
- ^d 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
- ^e 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 실험계획에 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생량을 기반으로 한다.
- ^f 당뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 당뇨, 뇨 배출량 증가.
- ^g 헤모토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리클로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤모토크릿 수치 %55%의 변화는 다파글리클로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
- ^h 다파글리클로진 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 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리클로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.
- ** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관성이 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리클로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

- 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리클로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도로, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리클로진 투여 중단을 이기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리클로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자든 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 되었다.

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

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리클로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리클로진군에서 7/98 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리클로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 임상 사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리클로진군에서 3명 (0.1%)이고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 종료에 이어 임상이상성은 보고되지 않았다.
- 저혈당: 당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 당질의 종류에 따라 좌우되었다. (다파글리클로진 및 위약군의 10mg 대조 시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리클로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 임상시험에 때론 치료를 포함한 투여군 간에 유사하였다(1.5%). 다파글리클로진과 시타글립틴과의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에 전반적인 저혈당 발생률이 낮았지만(2군에서 ≤1.8%), 모든 시험에서 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리클로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설보닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리클리클로진 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리클로진 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 다파글리클로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 위약군 추가 병용으로 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리클로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설보닐우레아에 대한 추가 병용 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리클로진 10 mg + 메트포르민 및 설보닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설보닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다. DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리클로진 오범이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않은 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리클로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리클로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다. DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리클로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 없는 환자에서만 관찰되었다.
- 체액량 감소: 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 이상반응은 다파글리클로진 10mg 투여군과 위약 투여군 사이에서 각각 1.1%와 0.7%로 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리클로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리클로진 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리클로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용 여부, 혈압, 인지요탄산전환효소/creatinine 또는 인지요탄산수용체관련 수용체 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 기타 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례는 다파글리클로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리클로진 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리클로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기타 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군이 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리클로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리클로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.
- 당뇨병성 케톤산증: DECLARE 임상시험 (다파글리클로진 노출기간 중앙값 48개월에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리클로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리클로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 시체가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 여성환자와 같 이 나타났다(5. 일반적 증상, 1) 다파글리클로진, (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리클로진 군에서 제2형 당뇨병 환자에서 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다. DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리클로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.
- 오도 감염: 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 오도 감염은 다파글리클로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다(각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도로, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리클로진 투여군 중단을 이기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며, 과거 병력이 있는 환자에서는 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 있었다.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리클로진 10 mg 투여군에서 79년 (0.9%) 보고되어 위약군의 1092년 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.
- DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리클로진 군에서 2명(0.2%) 보고되었으며 위약군에서는 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 오도 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리클로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자는 다파글리클로진군 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리클로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.
- 과민반응 (중증): 크레아티닌 증가와 연관된 이상반응에 대한 안전성 모니터링 결과 크레아티닌 정소를 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 시구체여과율 감소로 분류되어, 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 위약군에서 24주와 104주차에 각각 3.2%와 3.2%로 보고되었다. 위약군 및 신장애 환자 중 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m² 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리클로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m² 이상 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리클로진 10mg및 위약에서 각각 18.5% 및 9.3%). 신장애와 관련된 이상반응은 또한 환자에 대한 항후 평가에서, 대부분 환자에서 혈중크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 신기능은 일반적으로 투여 기간 동안 일반적으로 나타나거나 투여중단을 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리클로진군과 위약군 모두 시판 전 단계에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리클로진군에서 약간 낮았으며, 4명이 경과된 후에는 위약군과 위약군 모두 시판 전 단계에 따라 eGFR이 약간 감소하였다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리클로진군과 위약군 모두 시판 전 단계에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 값은 다파글리클로진군 - 4.3 mL/min/1.73m², 위약군에 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군과 유사하였다(다파글리클로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리클로진군과 위약군 모두 시판 전 단계에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 값은 다파글리클로진군에 -4.0mL/min/1.73m², 위약군에 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리클로진진 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²였다.
- 회음부 괴저 (후루니에 괴저): 시판 후 조사에서 다파글리클로진을 포함한 SGLT-2 저해제 투여 환자에 대해 후루니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다

- (5, 일반적 증상, 1) 다파글리클로진 (12) 회음부 괴저후루니에 괴저 참조).
- 제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 후루니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리클로진군 12건, 위약군 2건이었다.

- (4) 시판 후 조사

- 다음은 다파글리클로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.
 - 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
 - 요로감염증 및 신우신염
 - 급성신장손상 및 신기능 장애
 - 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 항반발진, 반진균발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 혈장세포 및 위약대조 임상 연구 (다파글리클로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리클로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 흔하게(예) 여하였다.

- (5) 국제 시판 후 조사결과: 국내서 재상사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.5%/905(3,027명, 총 1,122만건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1,59%/48(3,027명, 52년)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 52년)	
	위장관계 장애	위식도역류성질환, 식복부부종, 장개살, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경안면, 감염 및 침실	오로감염, 급성신우염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손 골절, 상팔골절, 발반사신경, 흉추골절, 정강뼈골절	
	눈장애	각막염	
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	
	혈관 질환	뇌졸혈, 말초 동맥 폐색	
	심장 장애	협심증, 심근경색증	
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담낭염, 알콜중독간경화	
	정신질환	우울증, 자살 시도	
	신생물	위암	
	방아기전 장애	아나필락시스반응	
	흔하지 않게 (0.1~1%미만)	급성신우염	
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	

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

	인과 관계와 상관없는 예상하지 못한 이상 사례 15.73%/476(3,027명, 624년)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.67%(111/3,027명, 129년)	
	위장관계 장애	만성위염, 장개살, 위장차기내출혈, 장문장운동, 위염, 대장운동, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 위장장애, 위염통증, 치질, 용출탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염	위염, 위장장애, 복부부편한, 복통, 식도염, 허벅부통, 장문장운동
	비뇨기계 질환	간기능, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복막염	소변이상, 간기능
	임상 검사	혈중요소질소, 림프구감소증	체중증가, 혈중요소질소
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸린, 긴장장애, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경안면, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 전진	미각이상
	감염 및 침실	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 개살염, 단순포진, 다래개, 관절농양, 후두염, 종이염, 골반염, 치주주위염, 매독, 폐결핵, 비염, 유행성무추증	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	무호흡, 이명감, 열풍부종, 열풍증, 온감, 독감/인플루엔자	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기부전장애, 양성선전생리장애, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 저근육질, 질통증, 외음부질환/면역감	질통증, 생식기부종, 외음부질환감각
	부종	말초부종, 신생물	
	피부와 부속기관 장애	피부발진, 피부부진증, 알레르기피부염, 접촉피부염, 당뇨병성족부발진, 발한 이상 습진, 동진습진, 습진, 과각화증, 피부병변	두드러기, 식욕부, 피부염, 피부부진증, 과각화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	염구리움증, 근손상유형, 사지마비된, 근경련, 근골격계질환, 골감소증	근위약

- 타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안과질환, 족부질환, 위장관이상, 손 골절, 정강골절, 열성, 인대파열, 사시산증, 반항반사신, 피부발괴상, 혈흉파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아상상

- 간염, 인후, 광각장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막염, 알레르기각막염, 결막염, 녹시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물

- 인위동맥, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명

	호흡기계 질환	동맥경화증, 뇌졸혈, 충출, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관수축증	기립저상혈압
	혈관 질환	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	불안장애, 유노증
	정신질환	불안장애, 우울증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살 시도	
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담낭염, 알콜중독간경화, 간기능장애	
	청력 및 전정기관 장애	현훈	
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신장증, 상세포암/비뇨하수체신생물, 하수체신생물	상세포암/비뇨하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증	-
	방아기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구중감소증	

	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요류류, 소변이상	요류류
	임상 검사	알리나미아노진이뇨소증가, 아스타파티아미노진이뇨소증가, 체중증가	
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다염증, 고지방증, 식욕증가	식욕감소, 다염증
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각이상, 감각이상	두통
	감염 및 침실	비만두염, 상기도염	
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 기립불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	
	생식기능 장애	질분비물, 질경련증	질분비물
	피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식욕부	가려움증
	근육-골격계 장애	관절통, 근육경련증, 사지마비된, 근위약, 근육통, 골관절염	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	관절염	-
	눈장애	당뇨병성망막병증	-
	호흡기계 질환	간지, 호흡곤란	-
	혈관 질환	기립저상혈압	-
	심장 장애	두근거림	두근거림
	정신질환	불편함	-
	간 및 담도계 질환	자만기, 담낭염증	-
	청력 및 전정기관 장애	이명	-

2) 시타글립틴

- 임상시험은 광범위하게 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교 될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.

시타글립틴을 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 또는 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 현저적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다. 글리메피리드 또는 피오글리타존 및 메트포르민 병용요법에서 시타글립틴 투여군과 위약군 모두 이상반응이 위약군보다 높았다(

