

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 삭사글립틴이나 다파글리플로진, 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 (디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 또는 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 억제제에 의한 아나필락시스 또는 혈관부종 병력이 있는 환자를 포함한다)
- 2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 중증의 신장애 (추정 사구체 여과율 [eGFR] $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 또는 말기 신질환 환자
- 4) 이 약은 유당을 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.
- 5) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 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 있다. 외국의 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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 필요하다. 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

다파글리플로진의 혈당 강하 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며 eGFR $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중등도의 신장애 환자 (eGFR $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 미만) 에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 정기적으로 신기능이 평가되어야 한다.

- 2) 체장염

삭사글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약의 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상 (지속적이며 심각한 복부 통증)에 대해 주의깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 의심된다면, 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.

SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus) 심혈관계 안전성 시험에서, ITT (intent-to-treat) 집단에 대해 확정 췌장염 사건의 발생률은 삭사글립틴으로 치료한 환자들과 위약으로 치료한 환자들에서 모두 0.3%였다.

3) 심부전

삭사글립틴에 대해 NYHA class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이러한 환자에 대해 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

SAVOR 심혈관계 안전성 임상 시험에서, 삭사글립틴 투여 시 심부전으로 인한 입원 위험이 위약 투여군보다 약간 증가된 것으로 관찰되었으나 인과 관계는 확인되지 않았다. 심부전의 병력 또는 중등도~중증의 신장장애 등, 심부전으로 인한 입원의 위험 요소가 있는 환자들에서는 주의해서 사용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작할 경우 환자들에게 심부전의 징후나 증상에 대하여 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 심부전의 증상 및 징후가 나타날 경우, 즉시 보고해야 한다.

4) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

이 약은 인슐린과의 병용에 대해 연구되지 않았다. 삭사글립틴과 다파글리플로진은 각각 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제와 병용되었을 때 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서, 저혈당의 위험을 최소화하기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

5) 과민반응

삭사글립틴의 시판 후 경험에서, 다음의 이상반응이 보고된 바 있다: 아니필락시스 및 혈관부종을 포함한 중증의 과민반응. 이 이상반응은 명확하지 않은 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 신뢰성있게 빈도를 판단하는 것은 불가능하다. 삭사글립틴에 대한 심각한 과민반응이 의심되는 경우 이 약을 중단하고, 사건에 대한 다른 잠재적인 원인을 평가하면서 당뇨 치료를 위한 대체요법을 시작한다.

3. 이상반응

1) 삭사글립틴/다파글리플로진 병용요법의 안전성 프로파일

최대 52주동안의 3상 시험약/위약 대조 임상 연구 3건으로부터 안전성 정보를 종합하여, 1,169명의 메트포르민으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨 성인 환자에 대해 삭사글립틴 5mg과 다파글리플로진

10mg 병용요법에 대한 안전성을 평가하였다. 이는 식사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 (492 명), 식사글립틴 + 메트포르민 (336명), 다파글리플로진 + 메트포르민 (341명) 등 3개의 치료군에 대한 종합적 분석이다.

2) 이상반응 목록

표 1은 식사글립틴/다파글리플로진 병용 투여 임상 시험에서 수집된 안전성 정보를 요약하여 나타낸 것이다. 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(가용한 데이터로부터 추정 불가능).

표 1 이 약에 대해 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게 ^a	흔하지 않게 ^b	드물게	매우드물게	빈도불명
감염	상기도감염 ¹	요로감염 ² , 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ³ , 위장관염 ^D	진균감염		회음부괴저 (푸르니에 괴저) ^{c,f}	
면역계			과민반응 ^c	아니필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응 ^c		
대사 및 영양계	저혈당 ^d (설포닐우레아와 병용 시)	이상지질혈증 ⁴	체액량 감소 ^f , 구갈	당뇨병성 케톤산증 ^c		
신경계		두통, 현기증				
소화기계		복통 ^c , 설사, 소화불량 ^d , 위염 ^d , 구역 ^c , 구토 ^d	변비, 구강건조, 궤양 ^c			
비뇨기계		배뇨통, 다뇨 ^{d,5}	야간뇨			
피부 및 피하조직계		발진 ^c	피부염 ^c , 가려움증 ^c , 두드러기 ^c	혈관부종 ^c		수포성 유사 천포창 ^c

근골격계		관절통, 등 통 증, 근육통 ^d				
생식계			발기부전, 생 식기 가려움 증, 외음부 가 려움증			
전신 및 투여 부위 이상		피로 ^d , 말초부 종 ^d				
실험실적 수 치		치료 초기 신 장 크레아티닌 클리어런스 감 소 ^f , 헤마토크릿 상 승 ^e	치료 초기 혈 중 크레아티 닌 증가 ^f , 혈 중 요소 증가, 체중 감소			

^a 삭사글립틴 + 다파글리플로진 병용 연구의 종합 분석에서 시험 대상자의 2% 이상에 대해 보고된 이상 반응. 또는 2% 미만으로 보고된 이상 반응의 경우 개별 성분의 자료에 근거함.

^b 흔하지 않게 보고된 모든 이상반응은 개별 성분의 자료에 근거함.

^c 삭사글립틴 또는 다파글리플로진의 시판 후 조사 자료.

^d 개별 성분의 자료에서 2% 이상 보고 또는 위약 대비 1% 이상 많이 보고된 이상반응이나, 종합 분석에서는 확인되지 않음.

^e 헤마토크릿 수치 > 55% 의 변화는 다파글리플로진 10 mg 투여 시 1.3%, 위약 투여시 0.4%로 보고되었다.

^f 다파글리플로진 임상프로그램에서의 사례들에 대해 아래 해당 항목 참조.

¹ 상기도감염은 다음의 선호용어를 포함한다: 비인두염, 인플루엔자감염, 상기도감염, 인두염, 비염, 부비동염, 세균성 인두염, 편도염, 급성 편도염, 후두염, 바이러스성 후두염, 바이러스성 상기도감염.

² 요로감염은 다음의 선호용어를 포함한다: 요로감염, 대장균요로감염, 신우신염, 전립선염.

³ 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다음의 선호용어를 포함한다: 외음질진균감염, 귀두포피염, 생식기진균감염, 질감염, 외음부질환.

⁴ 이상지질혈증은 다음의 선호용어를 포함한다: 이상지질혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증.

⁵ 당뇨병은 다음의 선호용어를 포함한다: 당뇨병, 빈뇨.

당뇨병성 케톤산증은 제2형 당뇨병 환자에게 다파글리플로진 투여 시 심혈관계 결과에 대한 대규모 연구에서 연간 발생률 기준으로 드물게 발생한 것으로 확인되었다.

52주까지의 성인 환자 대상 추가 임상연구를 통하여 식사글립틴 5 mg, 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민의 병용 요법을 1,500 mg 이상의 메트포르민에 기저 인슐린, 시타글립틴 또는 글리메피리드 (설포닐우레아) 1~6 mg을 병용한 요법과 비교한 결과, 안전성이 유사하였다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

식사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석에서 확인된 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 등의 이상반응은 다파글리플로진의 안전성 프로파일이 반영된 것으로 볼 수 있다. 생식기 감염 관련 이상반응은 식사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 3.0%, 식사글립틴 + 메트포르민 군에서 0.9%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.9% 보고되었다. 생식기 감염의 상당수는 여성 (84%)에서 보고되었고, 경증 또는 중등증이었으며, 일회성 발병으로 대부분 치료를 동반하면서 투약을 계속하였다.

② 저혈당

식사글립틴/다파글리플로진 병용: 3개 임상시험의 안전성 통합 분석에서, 저혈당 발생률[공복혈당 70 mg/dL 이하(중앙실험실 검사결과)를 포함하는 보고된 모든 저혈당 사건])은 식사글립틴 5 mg, 다파글리플로진 10 mg 및 메트포르민의 병용투여군 (2.0%), 식사글립틴과 메트포르민의 병용투여군 (0.6%) 및 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여군 (2.3%) 에서 전반적으로 낮았다. 주요한 저혈당 사건은 보고되지 않았고, 저혈당 때문에 투약을 중단한 시험대상자가 없었다.

24주 연구에서 전반적인 저혈당 발생률은 식사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민 투여한 경우 12.7%, 설포닐우레아 없이 인슐린 및 메트포르민 투여한 경우 33.1%였다. 식사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민을 병용투여하였을 때와 글리메피리드(설포닐우레아) 및 메트포르민을 병용투여하였을 때를 비교한 두 개의 52주 연구에서 전반적인 저혈당 발생률은 다음과 같다: 첫 번째 연구에서 식사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민군 4.2%, 글리메피리드 및 메트포르민군 27.9%, 다파글리플로진 및 메트포르민군 2.9%; 두 번째 연구에서 식사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민군 18.5%, 글리메피리드 및 메트포르민군 43.1%였다.

이 시험들에서 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민 병용투여한 임상시험에서 주요 저혈당 사건은 보고되지 않았고, 저혈당으로 투여를 중단한 환자는 없었다.

③ 체액량 감소

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 체액량 감소와 관련된 사건 (탈수, 저혈량증 또는 저혈압 포함)은 다파글리플로진의 이상반응이 반영된 것으로 볼 수 있으며, 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 실신 (중대한 이상반응)과 배뇨량 감소 등 총 2건 (0.4 %), 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 실신 (중대한 이상반응) 2건과 저혈압 1건 등 총 3건 (0.9 %)이 보고되었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

다파글리플로진: 제2형 당뇨 환자에게 다파글리플로진 투여 시 심혈관계 결과를 평가하기 위해 8,574명에게는 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게는 위약을 평균 노출 기간 48 개월동안 투여한 대규모 연구에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10 mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명에 대해 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군의 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨 환자 집단에서 예상되는 바대로였다 (4. 일반적 주의, 2) 케톤산증 참조).

⑤ 신기능 감소

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석에서, 신기능 저하와 관련된 이상반응의 발생률은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 2.0%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 1.8%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 0.6% 이었다. 신기능 저하의 이상반응이 발생한 환자들은 기저 상태의 eGFR이 평균 $61.8 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 로서 전체 집단의 평균 $93.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 보다 낮았다. 사례의 대부분은 심각하지 않고 경증 또는 중등증이었으며 해소되었다. 투약 24주 후 기저 eGFR의 변화는 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 $-1.17 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 $-0.46 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 $0.81 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이었다.

⑥ 요로감염

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석 결과, 요로감염은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.7%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 7.4%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.6%의 유사한 빈도로 보고되었다. 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 신우신염 (중대한 이상반응) 1건이 있었으며 이 환자는 치료를 중단하였다. 요로감염의 상당수는 여성 (81%)에서 보고되었고, 경증 또는 중등증이었으며, 일회성 발병으로 대부분 치료를 동반하면서 투약을 계속하였다.

⑦ 심혈관계 안전성

식사글립틴/다파글리플로진 병용: 확정된 심혈관계 사건은 식사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 총 1.0%, 식사글립틴 + 메트포르민 군에서 총 0.6%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 총 0.9% 보고되었다.

⑧ 실험실적 검사

림프구 수의 감소

식사글립틴: 5개의 위약 대조 연구에서, 위약 대비 약 100 cells/microL의 절대 림프구 수 감소가 관찰되었다. 절대 림프구 수의 감소는 임상적으로 유의한 이상반응과 관련이 없었다.

지질

식사글립틴/다파글리플로진 병용: 3개의 3상 연구의 식사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 투여군 자료에 따르면, 총 콜레스테롤 (0.4~3.8%), LDL-콜레스테롤 (2.1~6.9%), HDL-콜레스테롤 (2.3~5.4%) 평균 백분율이 기저선 (십의 자리까지 반올림된)으로부터 증가하면서, 트리글리세리드의 평균 백분율 (-3.0~-10.8%)은 기저선으로부터 감소하였다.

4) 특수 집단

고령자

식사글립틴/다파글리플로진 병용: 3건의 임상시험 결과를 종합한 안전성 자료에서, 치료 대상 1,169명 중 1,007명 (86.1%)이 65세 미만, 162명 (13.9%)이 65세 이상, 9명 (0.8%)이 75세 이상이었다. 일반적으로 가장 흔하게 보고된 이상반응은 65세 이상과 미만에서 유사하였다. 65세 이상에서의 치료 경험은 제한적이며, 75세 이상에서의 치료 경험은 매우 제한적이다.

5) 시판 후 경험

식사글립틴의 시판 후 경험에서 다음의 이상반응이 보고된 바 있다: 급성췌장염, 중증 및 장애를 동반하는 관절통 및 과민반응 (아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기 등을 포함), 수포성 유사천포창 등. 다파글리플로진의 시판 후 경험에서는 다음의 이상반응이 보고된 바 있다: 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함), 요로성패혈증, 신우신염, 급성신장손상, 신기능장애 및 발진

이러한 반응들은 명확하지 않은 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 신뢰성있게 발생빈도를 판단하는 것이 불가능하다.

※ 식사글립틴(단일제) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 삭사글립틴 단일제, 경구제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,220명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.37%(173/3,220명, 총 249건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.78%(25/3,220명, 29건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.03%(1/3220명, 1건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	복통, 체장염	
	전신적 질환	코폴립	
	중추 및 말초신경계 장애	어지럼증	
	호흡기계 질환	호흡곤란, 폐렴	
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병케톤산증	고혈당증
	근육-골격계 장애	다리골절, 관절염	
	비뇨기계 질환	신결석, 신우신염	
	일반적 심혈관 질환	심부전	
	정신 질환	수면장애	
	생식기능 장애(여성)	자궁출혈	
	시각장애	녹내장	
	신생물	비호지킨림프종, 악성간신생물, 악성갑상선신생물, 악성뇌신생물, 폐암종	
	방어기전 장애	바이러스감염	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증	
	혈관 질환	지주막하출혈	
	백혈구, RES 장애	발열성호중구감소증	
	기타	뼈전이	

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.66%(150/3,220명, 211건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(21/3,220명, 25건)
	위장관계 장애	복부불편감, 오심, 가슴쓰림, 식욕부진, 위식도역류, 과민성대장증후군, 대장염, 복부경직, 복부 팽만, 십이지장궤양, 위궤양, 위장 불편, 치질, 치통, 항문열창, 허궤양, 허통증, 혈변	소화불량, 변비, 오심, 식욕부진
	전신적 질환	효과부족, 가슴불편함, 다리통증, 피로, 가슴통증, 전신부종, 체온감각변화, 코폴립	무력증, 부종, 효과부족, 전신부종
	중추 및 말초신경계 장애	다발신경병증, 보행이상, 신경병증, 신경통, 안면마비, 어지럼증	어지러움, 감각이상
	호흡기계 질환	가래증가, 감기, 객혈, 기관지염, 비염, 천식, 콧물, 폐기종, 폐렴	

드물게 (0.1% 미만)	대사 및 영양 질환	고혈당증, 상세불명의지질대사장애, 중성지방증가, 체중감소, 체중증가, 고중성지방혈증, 고지혈증, 당뇨병케톤산증, 이상지질혈증, 탈수	고혈당증, 체중감소
	근육-골격계 장애	관절통, 관절염, 근육골격가슴통증, 근육병증, 등통증, 전신통증, 좌골신경통	
	피부와 부속기관 장애	발백선증, 습진, 피부질환, 화상	가려움증
	비뇨기계 질환	방광염, 급성신부전, 배뇨곤란, 배뇨통증, 신결석, 신경인성방광, 신우신염, 야간뇨	
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 심부전, 심장비대	
	신생물	비호지킨림프종, 악성간신생물, 악성갑상선신생물, 악성뇌신생물, 양성위장관신생물, 폐암종	
	정신질환	불면증, 우울증, 급성스트레스반응, 불안, 수면장애, 졸림	
	생식기능 장애(여성)	무월경, 외음염, 자궁출혈, 질염, 폐경기증상	무월경
	시각장애	녹내장, 황반변성	
	방어기전 장애	대상포진, 기생충감염, 바이러스감염	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증	
	혈관 질환	뇌졸중, 지주막하출혈, 혈관염	
	간 및 담도계 질환	SGPT증가, SGOT증가, 지방간	
	심장 박동 장애	두근거림, 부정맥	
	백혈구, RES 장애	발열성호중구감소증	
	청력 및 전정기관 장애	이명	
	투여부위 장애	연조직염	
	특수기관 장애	미각변화	미각변화
	기타	뼈전이, 열상, 관절탈구	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	위장관계 장애	설사, 소화불량, 변비	설사
	전신적 질환	무력증, 부종	
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 감각이상	
	호흡기계 질환	호흡곤란, 기침	
	근육-골격계 장애	목/어깨통증	
	피부와 부속기관 장애	가려움증	
	일반적 심혈관 질환	저혈압	
	시각장애	당뇨병성망막병증	

※ 다파글리플로진/삭사글립틴(복합제) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 633명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.21%(14/633명, 총 19건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응은 보고되지 않았으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.32% (2/633명 2건)
흔하지 않게(0.1~1%미만)	근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증
	전신 장애 및 투여 부위 병태	건조증

4. 일반적 주의

1) 체액량 감소 및/또는 저혈압 위험이 있는 환자에 대한 사용

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

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 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 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

2) 케톤산증

다파글리플로진의 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

3) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.

4) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 이 약의 임상적 경험은 제한적이다. 중증의 간장애 환자에 다파글리플로진 및 식사글립틴의 노출이 증가하였다. 이 약은 경증~중등증의 간장애 환자에서 사용할 수 있다. 중증 간장애 환자에 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

5) 생식기 감염증 (진균 포함)

다파글리플로진은 생식기 감염 (진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염 (진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염 (진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

6) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

식사글립틴을 포함한 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

7) 고령 환자 (65세 이상)

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 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. 약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

8) 뇨 실험실 평가

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

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

10) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 그러나 식사글립틴 투여시 졸음이 보고된바 있으므로, 운전 및 기계 조작시 주의해야 한다. 아울러, 다른 혈당 강하제(예. 설폰닐우레아)와 이 약을 병용시 저혈당 위험성에 대해 주의하도록 한다.

11) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

13) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5. 약물 상호작용

1) 약력학적 상호작용

① 이노제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이노제의 이노작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 저혈당을 일으킬 수 있는 의약품: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약에 함유된 다파글리플로진과 병용 투여 시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

2) 약동학적 상호작용

① 삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 약물 상호작용 연구를 통해 삭사글립틴과 다파글리플로진 간 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다. 이는 두 약물을 함께 복용할 때 삭사글립틴이나 다파글리플로진 모두 용량 조절의 필요가 없음을 나타낸다.

② 삭사글립틴: 삭사글립틴은 사이토크롬 P450 3A4/5 (CYP3A4/5)에 의해 주로 대사된다. In vitro 시험에서, 삭사글립틴과 이의 주대사체는 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 2C9, 3A4를 유도하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 이런 효소들에 의해 대사되는 약물과 병용투여하였을 때 병용약물의 대사성 소실률을 변화시키지 않을 것으로 예상된다. 삭사글립틴은 P-글리코프로테인(P-gp)을 유의하게 저해하거나 유도하지 않는다.

사람 혈청에서 삭사글립틴과 이의 주대사체의 in vitro 단백질 결합률은 측정 범위 미만이다. 따라서 단백질 결합은 삭사글립틴이나 다른 약물의 약동학에 의미있는 영향을 주지 않을 것이다.

③ 다파글리플로진: 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9 (UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다. In vitro 시험에서, 다파글리플로진은 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 저해하거나, CYP1A2, 2B6 또는 3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

3) 삭사글립틴에 대한 다른 약물의 영향

건강한 시험 대상자에서, 하기와 같이, 삭사글립틴과 그 주대사체의 약동학 또는 삭사글립틴 관련 모든 활성 성분 (대사체를 포함)의 노출이 다음 약물에 의해 유의하게 변화하지 않았다; 메트포르민, 글리벤클라미드, 피오글리타존, 디곡신, 심바스타틴, 딜티아젬, 케토코나졸, 리팜피신, 오메프라졸, 수산화 알루미늄 + 수산화 마그네슘 + 시메티콘 복합제 또는 파모티딘 등.

① 메트포르민: 삭사글립틴(100mg)과 hOCT-1 및 hOCT-2 기질인 메트포르민(1000mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 최고혈중농도(C_{max})는 21% 감소하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 hOCT-1 및 hOCT-2 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

② 글리벤클라미드: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C9기질인 글리벤클라미드 (5mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 8% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C9 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

③ 피오글리타존: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C8 (major) 및 CYP3A4 (minor) 기질인 피오글리타존 (45mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C8 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

④ 디곡신: 삭사글립틴(10mg)과 P-gp 기질인 디곡신(0.25mg)을 1일 1회 반복 투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 P-gp 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑤ 심바스타틴: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 기질인 심바스타틴 (40mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 21% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP3A4/5 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑥ 딜티아젬: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5의 중등도 저해제인 딜티아젬 (항정상태에서 장시간 작용 제형 360mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 63% 증가하였고, AUC는 2.1배 증가하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 C_{max} 는 43%, AUC는 34% 감소하였다.

⑦ 케토코나졸: 삭사글립틴(100mg)과 CYP3A4/5 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸 (항정상태에서 매 12시간마다 200mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 62% 증가하였고, AUC는 2.5배 증가하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 C_{max} 는 95%, AUC는 88% 감소하였다.

⑧ 리팜피신: 삭사글립틴(5mg)과 CYP3A4/5 및 P-gp의 강력한 유도제인 리팜피신(항정상태까지 1일 1회 600mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 53% 감소하였고, 삭사글립틴 활성 성분의 AUC는 76% 감소하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 C_{max} 는 39% 증가하였으나, AUC는 유의한 변화가 없었다.

⑨ 오메프라졸: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C19 (major) 및 CYP3A4 기질이자 CYP2C19의 저해제, MRP-3의 유도제인 오메프라졸 (40mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C19 저해제나 MRP-3 유도제와의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑩ 수산화알루미늄 + 수산화마그네슘 + 시메티콘 : 삭사글립틴(10mg)과 수산화 알루미늄(2400mg), 수산화 마그네슘(2400mg), 시메티콘(240mg)을 포함하는 액을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 26% 감소하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 이러한 제형의 제산제나 가스제거제와의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑪ 파모티딘: hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3의 저해제인 파모티딘(40mg)을 단회 투여한 3시간 후에 삭사글립틴(10mg)을 단회투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 14% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3저해제와 삭사글립틴의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

4) 다른 약물에 대한 삭사글립틴의 영향

건강한 시험 대상자에서, 하기와 같이, 삭사글립틴은 다음 약물의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다; 메트포르민, 글리벤클라미드, 피오글리타존, 디곡신, 심바스타틴, 딜티아젬, 케토코나졸, 에스트로겐/프로게스틴이 복합된 경구 피임약 등.

① 메트포르민: 삭사글립틴(100mg)과 hOCT-1 및hOCT-2 기질인 메트포르민(1000mg)을 단회 병용투여하였을 때, 건강인에서 메트포르민의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 hOCT-1 및hOCT-2매개의 수송을 저해하지 않는다.

② 글리벤클라미드: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C9기질인 글리벤클라미드(5mg)를 단회 병용투여하였을 때, 글리벤클라미드의 C_{max} 는 16% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP2C9 매개성 대사를 의미있게 저해하지 않는다.

③ 피오글리타존: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C8 기질인 피오글리타존 (45mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 피오글리타존의 C_{max} 는 14% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP2C8 매개성 대사를 의미있게 저해 또는 유도하지 않는다.

④ 디곡신: 삭사글립틴(10mg)과 P-gp 기질인 디곡신(0.25mg)을 1일 1회 반복 투여하였을 때, 디곡신의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 P-gp 매개성 수송의 저해제 또는 유도제가 아니다.

⑤ 심바스타틴: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 기질인 심바스타틴 (40mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 심바스타틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP3A4/5 매개성 대사의 저해제 또는 유도제가 아니다.

⑥ 딜티아젬: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5의 중등도 저해제인 딜티아젬 (항정상태에서 장시간 작용 제형 360mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 딜티아젬의 C_{max} 는 16% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다.

⑦ 케토코나졸: 삭사글립틴(100mg) 단회 용량과 CYP3A4/5및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸 (항정 상태에서 매 12시간마다 200mg)의 반복투여용량을 병용하였을 때, 케토코나졸의 C_{max} 와 AUC는 각각 16%, 13% 감소하였다. 따라서, 삭사글립틴은 강력한 CYP3A4/5 및 P-gp 저해제의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는 것으로 보인다.

⑧ 경구 피임약: 식사글립틴 (5mg)과 복합 경구 피임약인 Ortho-Cyclen®(에티닐에스트라디올 0.035mg/노르게스티메이트 0.250mg)을 1일 1회 투여 용량으로 21일간 반복 병용하여 투여시 일차 활성 에스트로겐 성분인 에티닐에스트라디올 또는 노렐게스트로민의 항정상태 약동학에 변화는 없었다. 식사글립틴을 Ortho-Cyclen®과 병용투여시, 노렐게스트로민의 활성 대사체인 노르게스트렐의 C_{max} 가 17%, AUC가 13%까지 증가하였다.

5) 다파글리플로진에 대한 다른 약물의 영향

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 시험 대상자에게 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존 (CYP2C8 (주요)와 CYP3A4의 기질), 시타글립틴 (hOTA-3와 P-gp의 기질), 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진과 리팜피신 (UGT1A9의 저해제)의 병용 투여 후, 다파글리플로진의 AUC가 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 다른 유도제 (예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

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

6) 다른 약물에 대한 다파글리플로진의 영향

다파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 한다. 혈청 리튬 농도를 관찰하기 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다.

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 시험 대상자에게 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.

7) 1, 5-무수글루시톨 검사의 간섭

1, 5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

8) 기타 상호작용

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약 또는 이 약의 개별 성분에 대하여, 임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 삭사글립틴에 대한 동물 실험은 고용량에서 생식 독성을 보인 바 있다. 랫트에서의 다파글리플로진 연구는 인체의 임신 2기, 3기에 해당하는 기간에서 신장 발달에 독성이 나타난 바 있다. 따라서, 이 약은 임신 중에 사용되어서는 안 된다. 만약 임신이 감지되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부

삭사글립틴, 다파글리플로진 그리고/또는 그 대사체들이 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물시험에서 삭사글립틴 및/또는 대사체는 유즙으로 분비되는 것으로 관찰되었다. 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. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다. 과량 투여 사건이 발생했을 때, 환자의 임상적 상태에 따라, 적절하며 환자에 맞는 치료가 시작되어야 한다. 삭사글립틴과 그 주대사체는 혈액투석을 통해 제거 (4시간동안 투여량의 23%)된다. 혈액투석을 통한 다파글리플로진의 제거는 연구된 적이 없다.

8. 취급상의 주의

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.