

삼시타정25mg, 50mg, 100mg(사타글립틴염산염수화물)

【원료약품의 분량】

- 삼시타정25mg 1정 중
 - 유효성분：사타글립틴염산염수화물(별규)…………… 28.35mg (사타글립틴으로서125mg)
- 기타첨가제：무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이트클레이(85F19250), 오파드라이트핑크(038540176), 크로스카르멜로오스나트륨

삼시타정50mg

- 1정 중
 - 유효성분：사타글립틴염산염수화물(별규) 56.7mg…………… (사타글립틴으로서50mg)
- 기타첨가제：무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이트클레이(85F19250), 오파드라이트옐로우(038630064), 크로스카르멜로오스나트륨

삼시타정100mg

- 1정 중
 - 유효성분：사타글립틴염산염수화물(별규) …………… 113.4mg (사타글립틴으로서100mg)
- 기타첨가제：무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이트클레이(85F19250), 오파드라이트옐로우(038630011), 크로스카르멜로오스나트륨

【성상】

삼시타정25mg: 분홍색의 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정
삼시타정50mg: 연한 노란 분홍색의 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정
삼시타정100mg: 연한 주황색의 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정

【효능·효과】

- 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
- 2. 이전 당뇨병 약물을 치료를 받던 경험에 있으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
- 3. 설폰닐우레아 또는 메트포르민 또는 지아글리피딘 또는 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 4. 설폰닐우레아 및 메트포르민 병용요법, 또는 지아글리피딘 또는 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

【용법·용량】

- 이 약은 단독으로 또는 병용요법 시 1일 1회 100mg을 투여하여 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
- 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여하는 설폰닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 강도를 조절할 수 있다.(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항목 참고.) 신장애 환자.
- 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 시 다음과 주기로 신기능의 평가가 필요하다.
 1. 강도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73㎡ 및 < 90 mL/min/1.73㎡)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
 2. 중증도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 45 mL/min/1.73㎡ 및 < 60 mL/min/1.73㎡)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
 3. 중증도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73㎡ 및 < 45 mL/min/1.73㎡)에서는 1일 1회 50mg을 투여한다.
 4. 강도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73㎡ 및 < 30 mL/min/1.73㎡) 또는 혈액투석에 의존하는 말기신장애환자(CSRD)(사구체여과율(eGFR) < 15 mL/min/1.73㎡)에서는 1일 1회 25mg을 투여한다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

【사용상의주의사항】

- 과민반응

시판 후 사타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 소변으로 혼수증후군을 포함한 백괴성 피부발진을 포함한다. 이것은 볼록한 다수의 안검집근 및 소변으로 혼수증후군을 보고되었기 때문에, 일부 환자를 신장성 있게 예측하거나 약독을 노출하고 인과관계를 확립한 것은 일반적으로 불가능하지 않다. 이 반응의 시작은 용량을 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 다른 과민반응이 의심되는 경우, 사타글립틴을 중단하고 발병의 다른 잠재적인 이유를 평가한다(다른 중요 치료요법을 실시한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항목 참조).

- 제2형

사타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 저혈당 또는 과다한 저혈당을 포함하는 급성저혈당증이 보고되었으며(제2형 참조). 사타글립틴 투여 시 추가 후혈당증 증상이 나타나지 않는 주의를 기울여 관찰하여야 한다. 만약 저혈당이 의심될 경우 사타글립틴 및 다른 의심 가능성이 있는 약물을 투여를 중단해야 한다.

- 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자(1. 경고 항목참조)
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 신장장애자：사타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당농도에도 불구하고, 사구체 여과율(eGFR) <45 mL/min/1.73㎡를 가진 환자 시 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(CSRD)환자에서는 사용량이 권장된다.(용법용량, 신장애 환자 참조.)
- 이상반응

- 임상시험

임상시험은 반복위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관련된 이상반응 발생률은 다른 약물과 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관련된 비율을 반영할 수 없다. 사타글립틴염산염수화물의 임상시험에서 사타글립틴염산염수화물을 단독요법 또는 병용요법으로 투여하는 경우 메트포르민 또는 로시글리타존 또는 메트포르민으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당증 발생빈도는 다음의 비교군과 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다. 글리메피리드 또는 글리메피리드 또는 메트포르민 병용요법시 사타글립틴염산염수화물 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다(표 3). 이는 사타글립틴염산염수화물 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 22의 위대다조 단독요법 연구에 대해 사타글립틴염산염수화물 128.5mg 및 25.7mg/사타글립틴으로서 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위대다조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 로시글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (메트포르민, 또는 인슐린 (메트포르민) 및 안정된 용량에 사타글립틴 100mg 또는 위약을 배합 병용투여하였다. 이 임상시험들에서 저혈당증 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 사타글립틴염산염수화물 128.5mg (사타글립틴으로서 100mg)을 18주간 배합 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.

이상반응	환자수 (%)		
단독요법(18 주는 24주)	사타글립틴 100mg (44.3명)	위약 (36.3명)	
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)	
피로클리타존과의 병용요법(24주)	사타글립틴 100mg + 피로클리타존 (17.5명)	위약 + 피로클리타존 (178명)	
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)	
두통	9 (5.1)	7 (3.9)	
로시글립틴 및 메트포르민의 병용요법(18주)	사타글립틴 100mg + 로시글립틴 + 메트포르민(181명)	위약 + 로시글립틴 + 메트포르민(17명)	
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)	
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)	
글리메피리드 (메트포르민과의 병용요법(24주)	사타글립틴 100mg + 글리메피리드 (노 메트포르민)(222명)	위약 + 글리메피리드 (노 메트포르민)(22명)	
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)	
두통	13 (5.9)	5 (2.3)	

1)ITT (intent to treat) 피험자군

24주간 사타글립틴염산염수화물과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.

24주간 사타글립틴염산염수화물과 안정된 용량의 인슐린 (메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 54주간 사타글립틴염산염수화물과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도 감염 (사타글립틴염산염수화물 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (18.3%, 5.2%) 및 두통 (15.5%, 14.5%)였다. 2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피로클리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 사타글립틴염산염수화물을 투여한 환자에서 특정 위양군과 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(사타글립틴 100mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(사타글립틴 100mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(사타글립틴 100mg 3.0%, 위약 2.3%)

24주간 실시된 위약 대조 주요설계 임상시험(factorial trial)에서 사타글립틴염산염수화물과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다. 표 2. 사타글립틴염산염수화물과 메트포르민의 추가병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 사타글립틴염산염수화물 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응(%)

	위약 (176명)	사타글립틴 100mg 1일 1회 (17.9명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회 (364명)	사타글립틴 500mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회 (372명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

1)ITT (intent to treat) 피험자군

2 메트포르민 작용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자군

사타글립틴염산염수화물의 투여로 혈당저항 또는 ECG(QTc 간격)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

제2형

사타글립틴염산염수화물 128.5 mg/일(사타글립틴으로서 100 mg/일) 군(N=5429) 또는 아예 상응하는 대조군(혈당치조와 또는 위약(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대해 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 종합 분석하였다. 각 약제군의 급성 저혈당의 발생률은 100 환자-년(patient-years)당 0.10이었다 (사타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 급성 저혈당의 발생률은 사타글립틴 군에서 100 환자-년(patient-years)당 0.11(27/332명, 25%), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(127/77,339명, 17%)으로 보고되었다.(1. 경고, 2)제2형참조, TECOS 실험관계 안전성 임상시험 참조)

TECOS 실험관계 안전성 임상시험(TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 사타글립틴염산염수화물과 실험관계 안전성 임상시험의 ITT(intent-to-treat)군에 사타글립틴염산염수화물을 매일 128.5mg/사타글립틴으로서 100mg) (또는 기저상태에서eGFR ≥ 30 및 <50 mL/min/1.73㎡인 경우 1일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 사타글립틴염산염수화물 또는 위약은 말초혈액소작HbA1c 및 실험관계(CV) 위험 인자와 관련된 국적의 일반적 치료에 추가하여 투여했다. 사타글립틴염산염수화물 투여 시 주요한 신장장애 질환이나 신부전으로 인한 인위 위험을 보이지 않았고(3. 기타참조 참조), 보고된 중증(또는 심한)의 발생빈도는 사타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

중증의 저혈당의 발생빈도는 사타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 사타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여하지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 사타글립틴 투여군에서 1.0%(222/3,111명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확인된 급성 저혈당의 발생빈도는 사타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

저혈당 모든 연구군에서 저혈당 이상반응은 모든 층상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아 없으나, 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다.

사타글립틴염산염수화물을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했음 해나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

글리메피리드 또는 글리메피리드 또는 메트포르민과의 병용요법 (24주)	사타글립틴 100mg + 글리메피리드 (노 메트포르민)(222명)	위약 + 글리메피리드 (노 메트포르민)(219명)
중증 저혈당 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
미혈당 고전환자-년수*)	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	사타글립틴(100mg+안정된 용량의 인슐린 (노 메트포르민)(322명)	위약 +안정된 용량의 인슐린 (노 메트포르민)(319명)
중증 저혈당 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
미혈당 고전환자-년수*)	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%)	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	사타글립틴(100mg+용량 조절 중인 인슐린 (노 메트포르민)(329명)	위약+용량 조절 중인 인슐린 (노 메트포르민)(329명)
중증 저혈당 (%)	83 (25.2)	127 (36.8)
미혈당 고전환자-년수*)	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%)	10 (3.0)	13 (4.0)

1)저혈당 이상반응은 모든 층상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였고, 모든 혈당 측정치 반드시 수반되는 것은 아니었다. ITT (intent to treat) 군

2)용 병용요법: 고전환환자 시범이 여러 기준에 의해 보고할 수도 있음

3)중증의 저혈당: 고전환환자 치치를 필요로 하는 경우, 이 약이 저혈당 수증기나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피로클리타존 추가 병용요법 임상 시험의 종합분석 결과, 사타글립틴염산염수화물 128.5mg/사타글립틴으로서 100mg) 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경도와 유사했다(사타글립틴 100mg 및 25.7mg, 위약 0.9%)

사타글립틴염산염수화물과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다. 24주간 실시된 위약 대조 주요설계 임상시험(factorial trial)에서 사타글립틴염산염수화물과 메트포르민을 초기 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 사타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 사타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

사타글립틴염산염수화물 128.5mg(사타글립틴으로서 100mg)을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 표준군의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시의 약 200 cells/μL 차이; 평균치: 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타내지 않았으며, 임상시험에서의 평가가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 연한 신장애환자와 37명의 중증도의 신장애환자가 사타글립틴염산염수화물 64.25mg/사타글립틴으로서 50mg)으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈당 크리에아닌의 평균(최소자)증가는 사타글립틴 투여군(위약에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)였다. 위약과 비교 시 혈청요소질소 증가와 위약의 임상적 유용성은 유의하지 않았다. 국내임상시험결과
다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 사타글립틴염산염수화물의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국에서의 사타글립틴염산염수화물의 안전성과 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유사한 차이를 나타내지 않았다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 사타글립틴염산염수화물의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의

인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 역률분출률의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부발진염 및 소변으로 혼수증후군을 포함한 백괴성 피부발진을 포함하는 과민반응(1. 경고 항목 참조, 2)경호성참조 참조); 급성신부전(때때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 약화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구두; 두통; 중증 및 장폐를 동반하는 관절염(노 일반적 주의, 2)중증 및 장폐를 동반하는 관절염 항목 참조); 수포성 유사 전염증; 일반적 주의; 3) 수포성 유사전염포항 항진증; 근육통; 사지통; 등통증; 간염성 폐렴; 소양증; 혈소판 감소증(4주); 시판 후 수포성 종양; 스타틴 계열 약물과복용 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 실험실적 분석 항목 참조)

3) 국내 시판 후 추가결과(사타글립틴염산염수화물)

① 국내에서 제2형당을 위하여 6년동안 3,453명층 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)(232/21)로 보고되었고, 이 중 사타글립틴염산염수화물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발생률은 1.56%(54/3,453명) [64/21로 "저혈당" 0.26%(9/3,453명)(9/21) "소화불량" , "아지라움"이 각각 0.12%(4/3,453명)(4/21) "ALT 증가," "AST 증가" , "설사," "구역," "두통"이 2.00%(6/3,453명)(3/21) 등으로 보고되었다. 종대환 유효사례는 인과관계와 상관없이 0.12%(4/3,453명)(3/21) 폐렴, 당뇨병성종, 대사신장증, "낙상," "상당성 저혈당" 및 "기타" 0.03%(1/3,453명)(1/21)로 나타났다. 이 중 중대한 약물유해반응은 "당뇨합병증" 0.03% (1/3,453명)(1/21)로 보고되었다.

당뇨병 시환 유효사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)(137/21)로 보고되었고, "소화불량" 0.32%(11/3,453명)(12/21), "아지라움" 0.23%(8/3,453명)(8/21), "혈당저혈당(케톤산) 증가," 위염이 각각 0.17%(6/3,453명)(6/21) 등이 보고되었고, 이 중 사타글립틴염산염수화물과 인과관계를 배제할 수 없는 약해이자 주요한 유효반응은 0.93%(32/3,453명)(35/21로 "소화불량," "아지라움"이 각각 0.12%(4/3,453명)(4/21), 혈당저혈당(케톤산) 증가, 저혈당지질전증증가, 고혈압이 각각 0.06%(2/3,453명)(2/21) 등의 순으로 보고되었다.

② 사타글립틴염산염수화물에 대한 국내제2형 당뇨병 유효사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판하기전 모든 약역품을 대상으로 보고된 유효사례 보고자료의 제2형 당뇨병에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약역품에서 보고된 약역품에 비해 사타글립틴염산염수화물에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효사례 중 사례 확인된 것들은 다음과 같다. 다만 이 결과가 해당성분과 다음의 유효사례 2)에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위양관계 장애: 소화불량, 위염
- 대사 및 영양 질환: 체중감소
- 일반적 심혈관 질환: 고혈압
- 대사 및 영양 질환: 고나트륨혈증
- 정신질환: 발기부전

5. 일반적 주의

- 저혈당증의 위험을 낮추는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 저혈당저해제의 병용투여가 전형적으로 고혈당을 유발하거나 약효를 잃는 설폰닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었으 (4. 이상반응 항목 참조). 설폰닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 강도를 조절할 수 있다.(용법용량 항목 참조)
- 중증 및 장폐를 동반하는 관절염
 - DRP 4 저혈당을 병용한 환자의 시판 후 조사에서 중증 및 장폐를 동반하는 관절염이 보고되었다. 약물 투여 시 약물의 발생시키는 1일 후부터 2주 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일반 환자들은 동일한 약 또는 다른 DRP 4 저혈제를 (나) 복용하여 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절염의 원인으로서 DRP 4 저혈제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
- 수포성 유사전염포장
 - DRP 4 저혈제를 병용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사전염포장이 보고되었다. 환자들은 발진과/또는 DRP 4 저혈제 투여중지 및 꼭 소변은 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 사타글립틴을 병용하는 동안 수포 또는 거품이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사전염포장이 의심된다 이 경우, 사타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 사타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로시글리타존, 글리벤크글리타존, 삼사르타논, 이파라핀 및 경구임정제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 알칼이 인 수송체의 기질에서 작용하지 않을 것으로 예상된다. 제2형 당뇨병환자에게 1일 2회 복용하는 메트포르민과 사타글립틴의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.

사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 투여투여시 사타글립틴의AUC(29%)와 C_{max}(68%)가 증가되었으나, 사타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유사한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

다국적: 사타글립틴 100 mg과 10일간의 병용투여시 다국적인 혈당 AUC(11%)와 C_{max}(18%)가 약간 증가되었다. 미국인 투여시 적절한 모니터링을 하여야 해서 사타글립틴 및 미국인의 용량조절은 필요치 않다. 1. 일반적 주의, 소아 및 고령자에 대한 투여

7) 임상에 대한 투여

- 임투를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
- 수유부에 대한 투여
 - 사타글립틴은 젖에서 유출과 혈중에 4:1의비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.
- 소아에 대한 투여
 - 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- 고령자에 대한 투여
 - 허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 시험에 참여한 환자군 사이에 병용치환에는 없었으나 일부 고령자에게 투여량이 증가할 수 있음 배제할 수는 없다. 사타글립틴은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 설정시 주의해야하며, 사타글립틴 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여시의 조치

사타글립틴의 임상시험에서 간헐한 상인을대상으로 사타글립틴을 800mg까지 단회투여 한 경험에 있다. 사타글립틴 800mg을 투여한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 있는 것으로 여겨진다. 사범에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반적(대중치료를)을 들 수되지 않은 약물을 위험관리본부에게와 심진도를 포함한 임상모니터링을 실시해, 환자의 상태에 따라 투여량의 치료를 실시한다. 사타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투석시 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장기간의 혈투투석시 임상적으로 적절하면 교환되어야 한다. 사타글립틴이 뇌의약동학으로 제거되는는 알려져 있지 않다.

9. 의약품동등성시험 결과*

1) 약동학적 정보

가. 시험약: 자누비타정100mg리그램(사타글립틴염산염수화물) (대제약(주))과 대조약: 자누비아정 100mg리그램(사타글립틴염산염수화물)(한국제약(주))을 2X 고지시험으로 각 1정씩 간헐한 성인에게 복용 시 실행) 경구투여하여 28명의 혈당+사타글립틴을 측정한 결과, 비교평가 항목치 (AUC, C_{max})를 고려하여 동등하게 평가하였을 때, 평균치치의 90% 신뢰구간(t) log 0.8에서 log 1.25 이내로써 생물학적으로 동등함을 인정하였다.

구분	비교평가항목	참고평가항목		
대조약	AUC(ng·hr/mL) C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) t _{1/2} (hr)		
자누비타정100mg리그램 (사타글립틴염산염수화물) (한국제약(주))	2861±397	394.5±134.3	3.00 (0.75~6.00)	7.17±0.60
시험약	2886±438	373.6±94.1	1.75 (0.75~6.00)	7.11±0.69
90%신뢰구간* (기준:log0.8~log1.25)	log 0.9884~1.0249	log 0.8969~1.0334	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}, 평균최소표준편차; T_{max}, 중량지체(변위); n=28)

AUC: 투여시기부터 최종혈중농도 정정시간 t까지의 혈중농도 시간간격하한적

C_{max}: 최고혈중농도

T_{max}: 최고혈중농도에 도달한

t_{1/2}: 말단소실반감기

*비교평가항목치를 로 변환한 평균치 치의 90% 신뢰구간

나. 의약품동등성시험기 준 제7