

자누로디정 100mg

자누로디정 50mg

사티글립틴염산염수화물

사티글립틴염산염수화물

전문의약품

[제형명]

-자누로디정100밀리그램(사티글립틴염산염수화물)

-자누로디정50밀리그램(사티글립틴염산염수화물)

-자누로디정25밀리그램(사티글립틴염산염수화물)

[원료약품 및 그 분별]

-자누로디정100밀리그램(사티글립틴염산염수화물) 1정(386.0밀리그램) 중

· 유효성분: 사티글립틴염산염수화물(염규) 113.4밀리그램 (사티글립틴으로서 100.0밀리그램)

-참가제: 우수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라아메릴러(85F19250), 오파드라아요헥신(03B630011), 크로스카멜로오스나트륨

-자누로디정50밀리그램(사티글립틴염산염수화물) 1정(193.0밀리그램) 중

· 유효성분: 사티글립틴염산염수화물(염규) 56.7밀리그램 (사티글립틴으로서 50.0밀리그램)

-참가제: 우수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라아메릴러(85F19250), 오파드라아요헥신(03B630064), 크로스카멜로오스나트륨

-자누로디정25밀리그램(사티글립틴염산염수화물) 1정(96.5 밀리그램) 중

· 유효성분: 사티글립틴염산염수화물(염규) 28.35밀리그램 (사티글립틴으로서 25.0밀리그램)

-참가제: 우수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라아메릴러(85F19250), 오파드라아요헥신(03B540176), 크로스카멜로오스나트륨

[성상]

-자누로디정100밀리그램(사티글립틴염산염수화물):

연한 주황색의 원형의 양면이 불룩한 필름코팅정

-자누로디정50밀리그램(사티글립틴염산염수화물):

연한 노란 분홍색의 원형의 양면이 불룩한 필름코팅정

-자누로디정25밀리그램(사티글립틴염산염수화물):

분홍색의 원형의 양면이 불룩한 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상하기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경향이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.

3. 설포닐우리아 또는 메트포르민 또는 지아졸리딘이나 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 있는 경우 이 약을 병용투여한다.

4. 설포닐우리아 및 메트포르민 병용요법, 또는 지아졸리딘이나 및 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

[용법·용량]

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100 mg을 투여하여 1일 최대용량은 100 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 설포닐우리아 또는 인슐린과 병용 투여시에는 설포닐우리아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우리아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의와 참고).

신경장애자

신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.

1. 경증의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73 m² 및 <90 mL/min/1.73 m²)에서는 용량조절이 필요하지 않다.

2. 중증도의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45 mL/min/1.73 m² 및 <60 mL/min/1.73 m²)에서는 용량조절이 필요하지 않다.

3. 중증도의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30 mL/min/1.73 m² 및 <45 mL/min/1.73 m²)에서는 1일 1회 50 mg을 투여한다.

4. 중증의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15 mL/min/1.73 m² 및 <30 mL/min/1.73 m²) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장장애자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] <15 mL/min/1.73 m²)에서는 1일 1회 25 mg을 투여한다. 이 약은 투석 시작과 관계없이 투여할 수 있다.

[사용상의주의사항]

1. 경고

가) 과민반응

사탄 후 사티글립틴을 투여한환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한바리성 피부발진을 포함한다. 이것은 보통증 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 과로성 있게 예측하기가 어렵다. 노출된 환자과 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하기 있다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월이 가장 발생하였 으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 사티글립틴을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 (2. 다음 약제와의 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 사탄 후 이상반응을 참조).

2) 제2형 당뇨병

사티글립틴을 투여한 환자에서 지혈제/비지혈제 출혈성 또는 과다성 제정염을 포함하는 급성 제정염이 보고되었다 (4. 이상반응 참조). 사티글립틴 투여 시작 후 제정염 증상이 나타나지 시 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 제정염이 의심될 경우 사티글립틴 및 다른 의식 기능에 있는 약물의 투여를 중단하여 한다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

1) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종 같은 과민성이 알려진 환자 (1. 경고 참조)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 신장장애자: 사티글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서의 유사한 혈당농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] (<45 mL/min/1.73 m²을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 차용량이 권장된다 (용량참조, 신장애 환자참조).

2) 임신여성

임신여성은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임신시점에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임신시에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 안에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다. 사티글립틴염산염수화물의 임신시점에서 사티글립틴염산염수화물은 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글루리돈 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 사티글립틴염산염수화물 투여한 경우에도 위약과 유사하였다. 글리메피리돈 또는 글리메피리돈 및 메트포르민 병용요법에서 사티글립틴염산염수화물을 투여한 환자의 이상반응 발생빈도는 위약군 보다 높았다 (표 3). 이는 사티글립틴염산염수화물을 투여하여서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부가 기인한다. 이상반응에 의한 치료결과는 위약군과 유사하였다. 18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 사티글립틴염산염수화물 128.5 mg/ 257 mg(사티글립틴으로서 100 mg/ 200 mg) 위약을 투여한 군이 포함되었다. 52의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글루리돈 및 메트포르민, 글리메피리돈 (메트포르민 및), 또는 인슐린 (메트포르민)의 안정된 용량에 사티글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용 투여하였다. 이 임신시점들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관련하여 사티글립틴염산염수화물 128.5 mg(사티글립틴으로서 100 mg)을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1에 있다. 저혈당의 발생빈도는 표 3에 있다. 표 1, 사티글립틴염산염수화물 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존 또는 로시글루리돈 및 메트포르민, 또는 글리메피리돈 (메트포르민))의 위약대조 임신시점: 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응:

이상변응	환자수 (%)		
단독요법 (18 조는 24주)	사티글립틴 100 mg (44조)	위약 (363조)	
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)	
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	사티글립틴 100 mg + 피오글리타존 (1.75mg)	위약 + 피오글리타존 (1.78mg)	
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)	
두통	9 (5.1)	7 (3.9)	
로스글루리돈 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	사티글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181mg)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97mg)	
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)	
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)	
글리메피리돈 (메트포르민)와 의 병용요법 (24주)	사티글립틴 100 mg + 글리메피리돈 (메트포르민) (222mg)	위약 + 글리메피리돈 (메트포르민) (219mg)	
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)	
두통	13 (5.9)	5 (2.3)	

+ITT (intent-to-treat) 피험자군

24주간 사티글립틴염산염수화물과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 24주간 사티글립틴염산염수화물과 안정된 용량의 인슐린 (메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (메트포르민 및) 동안 사티글립틴염산염수화물을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 이상반응은 없었다.(사티글립틴염산염수화물 52%; 위약 3.3%)

52주간 사티글립틴염산염수화물과 로시글루리돈 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감염 (사티글립틴염산염수화물 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%)였다.

27기의 단독요법 임신시점, 메트포르민, 추가 병용요법 임신시점 및 피오글리타존 추가 병용요법 임신시점의 종합분석 결과, 사티글립틴염산염수화물 투여한 환자에서 특정 위약군 이상반응의 발생은 다음과 같다. 단독(사티글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(사티글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(사티글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%), 두통(사티글립틴 100 mg 5.2%, 위약 4.6%), 혈뇨(사티글립틴 100 mg 0.3%, 위약 0.2%)와 추가 위약대조 임신시점: 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2에 있다.

표 2, 사티글립틴염산염수화물과 메트포르민의 추가 병용요법: 인과관계 평가와 관련하여 5% 이상의 빈도로 보고되고 사티글립틴염산염수화물 단독요법, 메트포르민 단독요법, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응:

	환자수(%)			
이상반응	위약 (176명)	사티글립틴 100 mg (179명)	메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회* (372명)	사티글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 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)

+ITT (intent to treat) 피험자군

* 메트포르민 차용량, 고용량을 투여한 환자의 통합치로 사티글립틴염산염수화물의 투여로 합병증후 또는 LCG(QTc)각 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

제정염

사티글립틴염산염수화물 128.5 mg/일(사티글립틴으로서 100 mg/일) 군(N=542) 또는 이에 상응하는 대조군(혈당제와 또는 위약)(N=481)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 1971 이종제형 임상시험의 결과를 위한 분석하였을 때, 각 위약군의 급성 제정염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years) 0.10이었다 (사티글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환 자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에게서 보고되었다). TECOS 시험관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)에서, 급성 제정염의 발생률은 사티글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years) 0.11 (23/7, 332명, 25%), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years) 0.06 (12/7, 339명, 17%)으로 보고되었다. (1. 경고, 2)제정염, 24주 및 52주간의 사티글립틴염산염수화물 임상시험 참조) TECOS 시험관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)에서 사티글립틴염산염수화물의 시험관계 안전성 임상시험의 ITT(intent-to-treat)에서 사티글립틴염산염수화물을 매일 128.5 mg(사티글립틴으로서 100 mg) 또는 가파른환자(eGFR ≥ 30 및 <90 mL/min/1.73 m²)인 경우 매일 50 mg을 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임신시점에서 사티글립틴염산염수화물 또는 위약을 당량혈색소 (HbA1c) 및 시험관계(CV) 위험 평가와 관련된 각각의 신장기능 치료에 추가를 투여했다. 사티글립틴염산염수화물을 투여 시 주요한 시험관계 결과(나 인슐린으로 인한 인슐린 용량을 높이지 않 았다(9 기하형 참조). 보고된 중대한 이상변응의 발생빈도는 사티글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

중증의 저혈당의 발생빈도는 사티글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years) 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years) 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설포닐우리아를 투여받은 환자를 제외한 환자들 중 중증의 저혈당 발생빈도는 위약군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,993명)였고 인슐린 및/또는 설포닐우리아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 사티글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확인된 급성 제정염의 발생빈도는 사티글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

저혈당

모든 연구 6개월에서 저혈당 이상변응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 표준화된 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 사티글립틴염산염수화물을 설포닐우리아 또는 인슐린과 병용하였을 때 하나 이상의 저혈당 이상 반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조). 2) 사티글립틴염산염수화물을 글리메피리돈 (메트포르민) 또는 인슐린 (메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임신시점: 인과관계 평가와 관련하여 보고된 저혈당의 발생률:

글리메피리돈 또는 글리메피리돈 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	사티글립틴 100 mg + 글리메피리돈 (메트포르민) (222mg)	위약 + 글리메피리돈 (메트포르민) (219mg)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고된/환자-년수*)	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)†	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	사티글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (메트포르민) (322mg)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (메트포르민) (319mg)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고된/환자-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)	사티글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (메트포르민) (329mg)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (메트포르민) (329mg)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고된/환자-년수*)	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%)†	10 (3.0)	13 (4.0)

* 저혈당 이상변응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반된 것은 아니었다. (ITT (intent to treat) 군)

† 총 발생수에 근거할(한 시험이 여러 기준을 보고할 수도 있음)

‡ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.

27기의 단독요법 임신시점, 메트포르민, 추가 병용요법 임신시점 및 피오글리타존 추가 병용요법 임신시점의 종합분석 결과, 사티글립틴염산염수화물 128.5 mg(사티글립틴으로서 100 mg)을 투여한 환자에서 이상변응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (사티글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).

사티글립틴염산염수화물과 로시글루리돈 및 메트포르민, 추가 병용요법 임신시점에서 저혈당의 18개까지 발생빈도는 표 4와 투여군에서 2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주까지 발생 빈도는 각각 3.9% 및 1.0%였다.

24주간 임신시점 위약대조 요인별제형임상시험(factorial trial)에서 사티글립틴염산염수화물과 메트포르민을 추가 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 사티글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 사티글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다. 시험실적 검사

사티글립틴염산염수화물 128.5 mg(사티글립틴으로서 100 mg)을 투여한 군에서 시험실적 이상변응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다.

임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 혈구자의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균치 증가 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상징후지의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것은없는 여겨지 않았다.

12주간 의 연구에서 91명의 만성 신장애환자의 37명의 중증도의 신장애환자가 사티글립틴염산염수화물 642.5mg(사티글립틴으로서 500 mg)으로 무작위 배정되었고 같은 중증의 신장애를 가진 144명의 82%는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(평균 ± SD) 중증의 사티글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 일관되지 않았다.

국립임상시험결과

다국기, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 사티글립틴염산염수화물의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 연구인은 95명이었다. 한국에서 실시된 사티글립틴의 안전성 시험에서는 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험결과와 비교된 결과와 유사한 차이를 나타내지 않았다.

2) 사탄 후 이상반응

다음은 사티글립틴염산염수화물의 사탄 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상변응은 보통증 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신중성 있게 예측하기가 어렵다. 노출된 환자과 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부발진형 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한바리성 피부발진을 포함하는 과민반응이다. (1. 경고 참조). 설사, 구토, 구역, 두통, 중증의 상염을 동반하는 관절통이 보고되었다. 2) 중증 및 상염을 동반하는 관절통 혈 청조절 수포성 유사진균증(5. 일반적 주의), 3) 수포성 유사진균증(5. 일반적 주의); 근육통, 시지름, 두통증; 간질성 폐질환; 소양증, 혈소판 감소증이다. 사탄 후 사티글리페스트리나트와 복용 시 혈문공통증증이 보고되었다. (국내 신라의료보분분석 결과)

3) 국내 시험 후 조사결과(사티글립틴염산염수화물)

① 국내에서 제1상사를 위하여 654명중 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사(결과 위생시세의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232기]로 보고되었다. 이 중 사티글립틴염산염수화물과 인과관계를 배제할 수 있는 약물유해반응 발현율은 1.56%(64/3,453명) [64기]로 저혈당 0.26%(9명/3,453명)[9기], ‘소화불량’ ‘어지러움’이 각 0.12% (4/3,453명)[4기], ‘ALT’ 증가, ‘AST’ 증가, ‘설사’, ‘구역’, ‘두통’이 각 0.09%(3/3,453명)[3기] 등으로 보고되었다. 종내환 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5기]로 ‘폐렴’, ‘담낭확장증’, ‘대사성산증’, ‘발상’, ‘심장정지’가 각 0.03%(1/3,453명) 1건으로 나타났다. 이 중 중대한 약물유해반응은 담낭확장증 0.03% (1/3,453명) 1건으로 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명) [137기]로 보고되었다. ‘소화불량’ 0.32%(11/3,453명) [12기], ‘어지러움’ 0.23%(8/3,453명) [8기], ‘혈당드립리글리세리드 증가’, ‘위염’이 각 0.17%(6/3,453명) [6기] 등이 보고되었고, 이 중 사티글립틴염산염수화물과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35기]로 ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각 0.12% (4/3,453명) [2기], ‘혈당드립리글리세리드 증가’, ‘저혈당’이 각각 0.06% (2/3,453명) [2기] 등의 순으로 나타났다.

② 사티글립틴염산염수화물에 대한 국내 제1상 유해사례 및 저혈당 부작용 보고지료를 근거로 사탄 후부터 모든 이상반응을 대상으로 보고된 유해사례와 보고지료의 제1상 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 위약군에서 보고된 위약군보다 사티글립틴염산염수화물에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당증상과 다른의 유해사례와 인과관계없이 일응된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 위약관계 정제: 소화불량, 위염

· 대사 및 영양 질환: 제1상증, 2상증

· 일반적 시험관계 정제: 고혈당

· 대사 및 영양 질환: 고트드름혈증

· 정신질환: 피부부종

5. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제의 병용투여가 전혈적으로 높기 때문에, 사티글립틴과 인슐린 또는 설포닐우리아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응을 참조). 설포닐우리아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우리아에 또는 인슐린의 차용량을 고려할 수 있다 (용량참조, 혈 청조절).

2) 중증 및 상염을 동반하는 관절통 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사탄 후 조사에서 중증 및 상염을 동반하는 관절통이 보고되었다. 위약보다 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수천 초까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증 상완하였다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용(여 과증상의 재발) 이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

3) 수포성 유사진균증

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사탄 후 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유사진균증이 보고되었다. 환자들은 일반적으 DPP-4 저해제 투여로 인한 수포 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 사티글립틴염산염수화물 투여하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 권하였다. 만약, 수포성 유사진균증이 의심되는 경우, 사티글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 의사와 협회해야 한다.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 사티글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 메트포르민, 로지글루타존, 글리벤클리메드, 나비스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 약인 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상한다. 저혈당 등 이상반응이 1일 2회 복용하는 메트포르민과 사티글립틴의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.

사이클로스포린: 간질성 폐(pneumonia)의 역제제가 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 빈회투여 시 사티글립틴염산염수화물 128.5 mg(68%)가 증가되었으나, 사티글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용 투여 시 유의한 상호작용은 있을 것으로 예상한다.

다국산: 사티글립틴 100 mg과 10일간 병용투여 시 다국산의 혈청 AUC(11%)와 C_{max}(18%)가 약간 증가되었다. 다국산 투여 시 적절한 모니터링을 하여야 하며 사티글립틴 및 다국산의 용량조절은 필요치 않다.

1) 위약에 대한 투여

2) 수유부에 대한 투여

사티글립틴은 젖에서 유출과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

3) 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

하위 연령집단에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자들과 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에서 반응속도가 차이는 없었다. 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수 없다. 사티글립틴은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되어 수유모로 고령자에서의 용량 선정 시 주의해야 하며, 사티글립틴 투여 전 및 투여 후 주위에서 신장기능을 평가하는 이 권장된다.

8. 과다투여의 대처

사티글립틴의 임상시험에서 건강한 성인용 대상을 대상으로 사티글립틴을 800 mg까지 단회투여 한 경험 이었다. 사티글립틴 800 mg을 투여한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었다. 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 시험에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없 었다. 과다투여 시에는 일반적이며 대증치료를 통해 흡수되지 않은 약물을 위장관으로부터 제거하고 삼킨다를 포함한 위생으로 입내를 실시를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 제공한다. 사티글립틴을 투여한 수포성 유사진균증 수 있다. 임상시험에서 투여량 약 13.5 g까지 3~4시간 이상의 혈청투여에 제거되었다. 증상간의 혈청투여에 임상적으로 적절치 않은 고려되어한다. 사티글립틴이 복막투석으로 제거되지 않는 것으로 알려져 있다.

9. 전문가를 위한 정보¹⁾

10. 기타

1) 발암성, 배아발성, 수태능

임수 컷트를 대상으로 사티글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암시험을 실시하였었다. 임수 모체에서 복합 간 선종양종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고 암양에서는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량에서 AUC 비교를 근거로할 때 인체치대관장용량(MHED)인 100mg/kg의 거의 6배 정도는 노출된다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체치대관장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다. 임수 마우스를 대상으로 사티글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 암양시험을 수행하였다. 인체 치대관장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장(장)에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 사티글립틴은 발암리듬을 이용한 복독투연비(Ames)시험, CHO세포를 이용한 위암세포변환시험 및 제1상세포유전학시험, 컷트 간세포 세포양세포상 시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 제1상세포상 시험과 같은 인원의 유전독성연구에서 배아발성 및 염색체이상유발이 나타내지 않았다. 컷트의 수태는 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에게 고배전 4주간, 교배시 및 종사시까지(약 8주) 투여하고, 발정에서 고배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg(인체치대관장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체치대관장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 제1상도의 증가가 암양에서 관찰되었다.

2) 생식독성

컷트의 도끼에서 실시한 생식독성시험에서 사티글립틴 125 mg/kg 용량(인체 최대관장용량의 12배)노출에 해당까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 다조시험 결과는 양모며 동물에서와 생식독성시험 결과와 항상 시험에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니며 일부임부의 사용은 권장되지 않는다. 사티글립틴을 임신한 임신컷 랫드 토끼에게 6~209기(2월 할성)사태 후 사탄 시 판에서 최고 250 mg/kg, 도끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 자궁발생은 없었다. 컷트에서 1000 mg/kg(사티글립틴의 최대관장용량인 100 mg/day의 약 100배)노출에 해당을 경구투여 시 고용량 임수류 새끼에서의 높은 형상비율의 발생률을 증가했다. 임신 6주에서 수위 21일까지 1000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 양모에서 제1상 2이 감소하였다. 기능이나 행동도 이상은 관찰되지 않았다. 사티글립틴은 임신한 컷트에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반과되었다. 도끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

3) TECOS 시험관계 안전성 임상시험

1차 시험관계 평가기변수는 시험관계 관련 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중 또는 인원을 요하는 불일적 혈청중의 최초 시간의 복합 결과이다. 2차 시험관계평가기 변수는 시험관계 관련 사망, 비지명적 심근경색 또는 비지명적 뇌졸중의 최초 시간, 1차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 시간, 모든 위약에 의한 사망; 월경성 심박차으로 인한 입원이 포함되었다. 최종 관찰 기간의 위험인자 3년 이후, 일반적 위험을 초과한 추가된 사티글립틴은 주요한 시험관계 이상반응의 유일한 원인으로 인한 인원을 제외하지 아니되었다. (표 4).

표 4. 복합 시험관계평가기 변수 2주까지 비율