

당뇨병용제

시타글립정25mg, 50mg, 100mg

(시타글립틴염산염수화물)

【원료약품 및 그분형】형 중

■ 시타글립정25mg

- 유효성분：시타글립틴염산염수화물(별 규)(시타글립틴으로서 25mg) 28.35mg
- 기타첨가제：무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그네슘, 오파드라이Ⅱ 베이자색(85F1743 8), 크로스카르멜로스나트륨,푸마르산스테아릴나트륨

■ 시타글립정50mg

- 유효성분：시타글립틴염산염수화물(별 규)(시타글립틴으로서 50mg) 56.70mg
- 기타첨가제：무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그네슘, 오파드라이Ⅱ 베이자색(85F1743 8), 크로스카르멜로스나트륨,푸마르산스테아릴나트륨

■ 시타글립정100mg

- 유효성분：시타글립틴염산염수화물(별 규)(시타글립틴으로서 100mg) 113.40mg
- 기타첨가제：무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그네슘, 오파드라이Ⅱ 베이자색(85F1743 8), 크로스카르멜로스나트륨,푸마르산스테아릴나트륨

【성상】

- 시타글립정25mg：분홍색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정
- 시타글립정50mg：흰은 삼각색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정
- 시타글립정100mg：흰은 각색으로 한면의 양면이 볼록한 필름코팅정

【효능 효과】

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 사용되며 의 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 이 약은 단독요법으로 투여한다.
- 아전 당뇨병 위험치를 받은 경형이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
- 실포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아클리딘과 다른 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 실포닐우레아 및 메트포르민 병용요법, 또는 치아클리딘으로 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

【용법 용량】

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 일 회 100mg을 투여하며 일 회최대량은 100mg이다. 이 약은 아침 식사 후에 복용할 수 있다. 실포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여하는 실포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생 위험을 감소시키기 위해 실포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참고, 신상환자)

신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신기능을 평가가 필요하다.

- 경증의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² 및 < 90 mL/min/1.73 m²에서는 용량조절이 필요하지 않다.
- 중증도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 45 mL/min/1.73 m² 및 < 60 mL/min/1.73 m²에서는 용량조절이 필요하다.
- 중증도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m² 및 < 45 mL/min/1.73 m²에서는 일 회 50 mg을 투여한다.
- 중증의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73 m² 및 < 30 mL/min/1.73 m²) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기 신장애환자(ESRD)(사구체여과율(eGFR) < 15 mL/min/1.73 m²에서는 일 회 25 mg을 투여한다. 이 약은 투석 시작과 관계없이 투여할 수 있다.

【사용상 주의사항】

1) 경고

1) 과민반응

시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 쇼크스-존슨증후군을 포함한 박상피 피부질환을 포함한다. 이것은 발독성 다상의 안과질환으로부터 과민성으로 보고되었다. 때때로, 발진, 발진 반도를 생성 있게 예측하거나 약물 노출의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시점은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생했으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 사면 후 이상반응 항 참조).

2) 해당염

시타글립틴을 투여한 환자에서 치장적/치장적 혈糖尿 또는 과식성 해당염을 포함한 급성 해당염이 보고되었다(4. 이상반응 참조). 이 약 투여 시작 후 해당염 증상이 나타나지자 주의있게 관찰하여야 한다. 만약 해당염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의약품 가능성 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 제형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 이 약이나 이 약의 성분이 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자(1. 경고 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 신장장애：이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신 기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당조절에 도달하기 위해서 사구체여과율(eGFR < 45 mL/min/1.73 m²을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 지용성이 권장된다 (용법용량, 신장애 환자 참조).

4. 이상반응

1) 이상시합

이상시합은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 있다. 이 경우 이상시합에서 이 약을 단독으로 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다. 글리메피리드 또는 글리벡리파이드 또는 메트포르민 병용요법시 이 약 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다(표 3). 이는 이 약 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다. 8주 및 24주간 진행된 22의 위약대조 단독요법 연구에 매일 이 약 100 mg 및 200 mg 위약을 투여한 군 포함되었다. 52의 위약대조 및 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리벡리파이드(메트포르민), 또는 인슐린(메트포르민)의 안정된 용량에서 이 약 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다. 이 임상시험들에서 저혈당을 제2형과 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100 mg을 8주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 투여 2주에 의한 빈번히 보고된 이상반응은 표 4에 있다. 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고되었다. 표 1 이 약 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리벡리파이드(메트포르민)과의 위약대조 임상시험 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응1

이상반응	환자수 (%)		
단독요법 (18 또는 24주)	이 약 100 mg (443명)	위약 (363명)	
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)	
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	이 약 (100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)	
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)	
두통	9 (5.1)	7 (3.9)	
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	이 약 (100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)	
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)	
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)	
글리메피리드 (± 메트포르민) 외의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)	
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)	
두통	13 (5.9)	5 (2.3)	

1 ITT (Intent-to-treat) 환자군

24주간 이 약과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 24주간 이 약과 안정된 용량의 인슐린(메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다(저혈당 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 22인(12명 메트포르민) 동안 이 약물 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 실시되었다(이 약 5.2% 위약 3.3%) 54주간 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상7도감염(이 약 6.5%, 위약 6.2%), 비인두염(10.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통(5.5%, 4.1%)이다. 2개의 단독요법

임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위험군의 이상반응의 발생은 다음과 같다. 통풍이 약 100mg 2.3%, 위약 2.1%, 구역이 약 100mg 1.4%, 위약 0.6%, 설사(이 약 100mg 3.0%, 위약 2.3%) 24주간 실시된 위약 대조 요인상제 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 추가 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되자 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2 이 약과 메트포르민의 추가 병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 이 약 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응1

	환자수(%)		
이상반응	위약 (176명)	이 약 100 mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회* (364명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)
			22 (5.9)

† ITT (Intent to treat) 환자군

1 메트포르민 저용량 고평용을 투여한 환자의 통풍자료

이 약의 투여로 혈당강후 또는 ECC(70-120 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

해당염

시타글립틴 100 mg/일 군(N=542) 또는 이에 상응하는 대조군(할당대조 또는 위약(N=481)에 무작위 배정된 10,246 명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 위한 분석에서는 매 2 주에서의 급성 해당염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.10이었다(시타글립틴 군에서는 408 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 43명의 환자에서 보고됨). TECOS 시험과제 안전성 임상시험에서, 급성 해당염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 12건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2) 해당염 항, TECOS 시험과제 안전성 임상시험 항 참조) TECOS 시험과제 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 이 약의 시험과제 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 이 약을 매일 100 mg (또는 저자식환에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m2인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 위약인 당화혈색소(HbA1c) 및 시험과제(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 이 약 투여 시 주요한 시험과제 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(9. 7차항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 이 약 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다. 중증의 저혈당의 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%(60명), 100 환자-년수(patient-years)당 0.70), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 실포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.7%(138/5,027명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,937명)였고, 인슐린 및/또는 실포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.0%(22/2,301명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확인된 급성 해당염의 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다. 저혈당

모든 연구(9개에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다). 혈당측정이 꼭 수행되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 이 약물 실포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여할 때 환자 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자 비율을 위약군보다 높았다(표 3 참조).

표 3 이 약을 글리벡리파이드(메트포르민) 또는 인슐린(메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률1

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고건/환자-년수)*	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%) ¹	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고건/환자-년수)*	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%) ¹	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고건/환자-년수)*	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%) ¹	10 (3.0)	13 (4.0)

1 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수행되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군

† 총 발생수에 근거한(한 사람이 여러 경우 보고할 수도 있음)

1 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 위약이 저혈당 수준이거나 의사를 일가나 병실을 찾는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서 저혈당의 발생 빈도는 위약의 경우와 유사했다(이 약 100 mg 1.2%, 위약 0.9%). 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 빈도수가 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주에서 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다. 24주간 실시된 위약 대조 요인상제 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 추가 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 이 약 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 이 약과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실혈상제 검사

이 약 100 mg을 투여한 군에서 실혈상제 이상반응의 발생률은 8.2%였고, 위약을 투여한 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 혈구구치의 약간의 증가(위약 투여시 약 200 cells/μL 차, 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 어떤 차이는 없는 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타났던 것은 아니며, 임상상환자의 변화와 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 2주간의 연구에서 97명(1만 5,000명)과 37명의 중증도의 신장애환자가 이 약 30 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 48명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(평균오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.19 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 관찰되지 않았다.

국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 기고임상시험에서 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서 이 약의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유사한 결과를 나타내지 않았다.

2) 사면 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 발독성 다상의 안과질환에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부발한염 및 쇼크스-존슨 증후군을 포함한 박상피 피부질환을 포함한 과민반응(1. 경고 항 참조), 간혹시 상소: 치명적/치명적 혈糖尿 또는 과식성 해당염을 포함한 급성 해당염(1. 경고, 2) 해당염 항 참조), 급성신부전(때때 투석을 요함)을 포함한 신기능 약화, 상기도감염, 비인두염, 변비, 두통, 두통: 중증 및 장폐를 동반하는 관혈통(5. 일반적 주의, 2) 중증 및 장폐를 동반하는 관혈통 항 참조), 수포성 유두관포양(5. 일반적 주의, 3) 수포성 유두관포양 항 참조), 근육통, 사지통, 통풍성 관절염, 때때로, 소양증, 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 5도전 기열, 열역률과 복숭 시 황근증후군에 보고되었다. (국내 실비자료를 분석 평가 결과)

3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 제1상사를 위하여 645명(남 3,453명)을 대상으로 실시한 사용성조사결과와 유사하게 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(668/3,453명)(232건)으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명)(64건)으로 2차검(1.26%/97명)(3,453명)(21건), 소화불량, 이차작용이 각각 0.12% (4/3,453명)(4건), 'ALT 증가', 'AST 증가', '빌라', '구역', '두통'이 각 0.09%(3/3,453명)(3건) 등으로 보고되었다. 중대한 유해사건에는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)으로 2배검, '당뇨병병증', '대사성질환', '낙상', '심장정지가' 각각 0.03% (1/3,453명)(1건)로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '당뇨병병증' 0.03% (1/3,453명)(1건)로 보고되었다. 예상하지 못한 유해사건에는 인과관계와 상관없이 0.04%(05/3,453명)(13건)로 보고되었고, '소양증' 0.32% (11/3,453명)(21건), '이차작용' 0.23%(8/3,453명)(8건), '혈중크레아티닌치증' 증가', '위염'이 각각 0.17%(6/3,453명)(6 건)으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상외 유한 약물은 0.93%(32/3,453명)(35 건)로 '소화불량', '이차작용'이 각 0.12%(4/3,453명)(4건), '혈중크레아티닌치증' 증가', '저혈당저지(박동중)',

'고혈당'이 각 0.06%(2/3,453명)(2건) 등의 순으로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 제1상 유해사건 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약제품을 대상으로 보고된 유해사건 보고자료와 제1상 종료시험에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약제품에서 보고된 약제품에 비해 이 약에서 통적으로 유해하게 많이 보고된 유해사건 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사건 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위장관계 장애：소화불량, 위염
- 대사 및 영양 질환：저당감소
- 일반적인 시험과제 질환：고혈압
- 대사 및 영양 질환：고 투혈혈중
- 정신질환：불기부전

5. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 이 약과 인슐린 또는 실포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다(4. 이상반응 항 참조, 실포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 실포닐우레아 또는 인슐린의 강약을 고려할 수 있다 (용법용량 항 참조).

2) 중증 및 장폐를 동반하는 관혈통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 중증 및 장폐를 동반하는 관혈통이 보고되었다. 약물 투여 이후 중증의 발열(사)는 열 투여후 수시간 경과지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시 중증의 저혈이 나타났다. 중증 관혈통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중단한다.

3) 수포성 유두관포양

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

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다른 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 메트포르민, 로지글리타존, 글리벡리파이드, 삼산나트륨, 2와린 및 중구피린에, 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기작에 작용하지 않을 것으로 예상된다.

제형당 당뇨병환자에서 일 회 250 mg을 메트포르민과 이 약의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다. 사이클로오스판: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로오스판 600 mg과 병용하여 단회투여 시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로오스판 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여 시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

다국인: 이 약 100 mg과 102일 병용투여 시 다국인의 혈당 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 다국인 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 다국인의 용량조절은 필요치 않다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 젖에서 유류과 혈중에 41% 비율로 분비되는 것으로 보고되었으며 수유부는 투여하지 않는다.

3) 소아에 대한 투여

8세 미만의 소아 및 청소년에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

하기 전 임상시험에서 총 환자(3,889명) 중 65세 이상이 72명, 75세 이상이 68명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수 없다. 이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소하기 쉬우므로 고령자에서의 용량 설정 시 주의하여야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여에 대한 조치

이 약의 임상시험에서 강한 신장 이상은 없으므로 이 약물 800 mg까지 단회투여 한 경형이 있다. 이 약 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 71(의 증가)가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으며 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 시타글립틴 800 mg 을 초과하여 투여한 경형은 없다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료를 통한 흡수되지 않은 약물을 위장관제로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다. 이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~44시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다고 고려되어야 한다. 이 약의 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

9. 약제품동등시험 정보¹⁾

가. 시험약: 자누비타정100mg(1그램)시타글립틴염산염수화물(신일약품)과 대조약: 자누비타정100mg(1그램)시타글립틴염산염수화물(한글약품)(나리약품)을 2회 24시간격으로 각 약 1회씩 총투여하여 26명의 혈당 시타글립틴을 측정할 결과, 비교약/검역제(AUC, Cmax를 20%변하여 동등치하하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간)이 0.8에서 log 125 이내에서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조 약	자누비타정 100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) [한글약품에스디(유)]	3093 ±494	402.1 ±107.2	2.50 (0.50~6.00)	8.61 ±1.43
	자누글리타정 100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) [신일약품]	3108 ±500	420.2 ±117.6	1.75 (0.50~6.00)	8.43 ±1.26
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)		log 0.9928 ~ 1.0225	log 0.9666 ~ 1.1376	—	—
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차; T _{max} : 중앙값(범위), n = 26)					
AUC _{0-48hr} : 투약시작일부터 최종혈중농도 측정시간(17까지)의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 반감기 시간					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					