

는 증후군을 포함한 박상성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경도 항 침조), 간효소치 상승; 치명적/서지 명적 출혈성 또는 과상성 채장염을 포함하는 급성 채장염(1. 경도, 2) 채장염 항 침조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 약화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 증중 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 2) 증중 및 장애를 동반하는 관절통 항 침조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 3) 수포성 유사천포창 항 침조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증입니다.
사만 후 5시간 후에 스티븐 제일 악열과 복음 시 황문근용해증이 보고되었습니다.
(국내 실마리정보 분석 평가 결과)

3) 국내 사만 후 조사결과

① 국내에서 재삼사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과와 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 '저해당' 0.26%(9명/3,453명)[9건], '소화불량', '어지러움'이 각 0.12% (4/3,453명)[4건], 'ALT 증가', 'AST 증가', '설사', '구역', '두통'이 각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었습니다.
중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 '폐렴', '당뇨합병증', '대사성산증', '낙상', '심장정지'가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '당뇨합병증' 0.03% (1/3,453명) [1건]로 보고되었습니다.
예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, '소화불량' 0.32%(11/3,453명)[12건], '어지러움' 0.23%(8/3,453명)[8건], '혈중 트리글리세라이드 증가', '위염'이 각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 '소화불량', '어지러움'이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트리글리세라이드 증가', '저혈도지질단백증자', '고혈당'이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었습니다.

② 이 약에 대한 국내 재삼사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 사만 하거던 모든 의약품들을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재삼사 종료시장에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

· 위장관계 장애 : 소화불량, 위염
· 대사 및 영양 질환 : 체중감소
· 일반적 심혈관 질환 : 고혈압
· 대사 및 영양 질환 : 고트리플콜레스테롤
· 정신질환 : 발기부전

5. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 이 약과 인슐린 또는 설폰닐우리아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었습니다 (4. 이상반응 항 침조). 설폰닐우리아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우리아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있습니다 (용법용량 항 침조).

2) 증중 및 장애를 동반하는 관절통
DPP~4 저해제를 복용한 환자의 사만후 조사에서 증중 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일로부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약을 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP~4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났습니다. 증중 관절통의 원인으로 DPP~4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투약을 중지합니다.

3) 수포성 유사천포창

DPP~4 저해제를 복용한 환자의 사만 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP~4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 합니다.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으나; 메트포르민, 로지글리타존, 글리벡글라이드, 시바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기전에 작용하지 않을 것으로 예상됩니다.

제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 이 약의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않습니다.

사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨집니다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다.

다극산: 이 약 100 mg과 10일간 병용투여시 다극산의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가되었습니다. 다극산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 다극산의 용량조절은 필요하지 않습니다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 젖에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부는 투여하지 않습니다.

3) 소아에 대한 투여

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

4) 고령자에 대한 투여

하기 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명였습니다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였습니다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응상에서에는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없습니다.

이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있습니다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장됩니다.

8. 과량투여시의 처리

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있습니다. 이 약 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨집니다.
사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없습니다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관으로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.

이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있습니다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었습니다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 합니다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

9. 약약품동등성시험 정보

10. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 컷드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었습니다. 암수 모두에서 복합 1인 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 2암의 발생이 증가하였습니다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체 최대관장용량(MR-Hi)인 100 mg/day의 거의 60배 정도의 노출량입니다. 간의 총량은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대관장용량의 거의 20배에 해당하는 용량입니다. 암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대관장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았습니다. 시타글립틴은 바테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체 이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫드 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내세포핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상 유발이 나타나지 않았습니다.

랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7월까지 경구투여하였습니다. 125 mg/kg(인체 최대관장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았습니다. 고용량(인체최대관장용량의 25배 및 100배에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었습니다).

2) 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125 mg/kg 용량(인체 최대관장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었습니다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다. 시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 치기형성은 없었습니다. 랫드에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대관장투여량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)를 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 노출 항성부전의 발생률이 증가했습니다. 임신 6일에서 수유 21일까지 1000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였습니다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았습니다.

시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태변통과되었습니다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였습니다.

3) TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

1차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협상증의 최초 사건의 복합 결과입니다. 2차 심혈관계 평가 변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 사건; 1차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 사건; 모든 원인에 의한 사망; 율혈성 심부전으로 인한 입원; 이환이 포함되었습니다.

추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다 (표4).

표 4. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

주요 심혈관계 사건	이 약 7,332명	위약 7,339명	위험비 (HR)(95% 신뢰구간)
	환자수(%)	환자수(%)	
	100환자-년수 (patient-years)	100환자-년수 (patient-years)	

1차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협상증)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89, 1.08)
심혈관계 관련 사망	311 (4.2)	-	291 (4.0)	-	
비치명적인 심근경색	275 (3.8)	-	286 (3.9)	-	
비치명적인 뇌졸중	145 (2.0)	-	157 (2.1)	-	
불안정 협상증으로 인한 입원	108 (1.5)	-	117 (1.6)	-	
2차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89, 1.10)

9. 약약품동등성시험 정보⁹⁾

가. 시험의 자누글리아정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(신일제약(주))과 대조의 자누비아정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(한국형메스디(유))를 2x 2차시험으로 각 1명 씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 26명의 혈중 시타글립틴을 측정간 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-6hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	자누비아정100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) (한국형메스디(유))	3093 ±494	402.1 ±107.2	2.50 (0.50 ~6.00)	8.61 ±1.43
시험약	자누글리아정100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) (신일제약(주))	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 ~ log 1.0225	log 0.9666 ~ log 1.1376	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n = 26)					
AUC; 투약시작부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} ; 최고혈중농도					
T _{max} ; 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} ; 밀단 소실 반감기					
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

나. 약약품동등성시험기준 제2표제2항에 따라, 시험약 자누글리아정25밀리그램(시타글립틴염산염수화물) 및 자누비아정50밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(신일제약(주))은 대조의 자누글리아정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(신일제약(주))과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

⁹⁾ 이 약은 신일제약(주) 자누글리아정25밀리그램(시타글립틴염산염수화물), 자누글리아정50밀리그램(시타글립틴염산염수화물) 및 자누글리아정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 신일제약(주)에 위탁 제조하였습니다.

저장방법

밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위

28 정/상자(14정/PTP×2)

- * 이약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
- * 만약 구입 당시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.
- * 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.
- * 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
- * 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기간(14~3330/1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.
- * 사용(유효)기간이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

소비자상담실 수신자부담전화 : 080-708-8088

첨부문서 작성일자 : 2023년 1월 4일

BORYUNG

제조·의뢰 및 판매자 : (주)보령

경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109

제조사 : 신일제약(주)

충청북도 충주시 앙성면 북상곡길 28