

- 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하십시오.
- 올바른 사용(복용)법을 모르거나 의문사항이 있는 경우, 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

전문의약품

시트디엠 정 50밀리그램, 100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물)

Sitdiem tab. 50 mg, 100 mg

【원료약품 및 그 분량】 1정 중, 시트디엠정100밀리그램
유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)..... 113.4 밀리그램 (시타글립틴(오)로서 100밀리그램)
기타첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 베이지(85F17438), 크로스카르멜로소스나트륨, 푸마르산스테아릴나트륨

시트디엠정50밀리그램
유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)..... 56.70 밀리그램 (시타글립틴(오)로서 50밀리그램)
기타첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II라이트베이지 (85F17498), 크로스카르멜로소스나트륨, 푸마르산스테아릴나트륨

【성상】
시트디엠정100밀리그램 : 밝은 갈색으로 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정제
시트디엠정50밀리그램 : 밝은 살구색으로 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정제

【효능·효과】
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
4. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법, 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

【유법·용량】
이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100mg을 투여하여 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5.일반적 주의 항 참고).
신상제약사항
신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.
1. 경증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60mL/min/1.73㎡ 및 <90mL/min/1.73㎡)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
2. 중증도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45mL/min/1.73㎡ 및 < 60mL/min/1.73㎡)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
3. 중증도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30mL/min/1.73㎡ 및 < 45mL/min/1.73㎡)에서는 1일 1회 50mg을 투여한다.
4. 중증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15mL/min/1.73 m2 및 < 30mL/min/1.73㎡) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장애환자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] < 15mL/min/1.73㎡)에서는 1일 1회 25mg을 투여한다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

【사용상의주의사항】
1. 경고
1) 과민반응
시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 볼록한 다수의 인공집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신랄성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 복용 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨병 치료요법을 실시한다(2. 다음 환자에서는 투여하지 말 것 4. 이상 반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조).
2) 해당염
시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 과사성 해당염을 포함하여 급성 해당염이 보고되었다(4. 이상반응 참조). 이 약 투여 시작 후 해당염 증상이 나타나 는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 해당염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의식 가능성이 있는 약물의 투여를 중단하여야 한다.

2. 다음 환자에서는 투여하지 말 것
1) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 (1. 경고항 참조)
3. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것
1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당 농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45mL/min/1.73㎡를 가진 환자 및 혈 액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다 (용법 용량, 신장애 환자 참조).
4. 이상반응
1) 임상시험
임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용 환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 있다. 이 약의 임상시험에서 이 약을 단독요법 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 글리메피리드 및 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. 18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독용법 연구에 매일 이 약 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용용법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (± 메트포르민), 또는 인슐린 (± 메트포르민)의 안정된 용량에 이 약 100mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다. 이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100mg을 18 주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반 응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.
표 1. 이 약 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민)과 위약대조 임상시험, 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응*

이상반응	환자수 (%)		
단독요법 (18 또는 24주)	이 약 100 mg (44/33)	위약 (36/33)	
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)	
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 피오글리타존 (17/59)	위약 + 피오글리타존 (17/89)	
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 (181/98)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97/98)	
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)	
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)	
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222/98)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219/98)	
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)	
두통	13 (5.9)	5 (2.3)	

^{*} ITT (Intent-to treat) 피험자군

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 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과 관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (± 메트포르민) 동안 이 약을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상 의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 실시였다.(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: 상기도감 염 (이 약 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%)였다.
2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병 용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발 생은 다음과 같다. 복통(이 약 100mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(이 약 100mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(이 약 100mg 3.0%, 위약 2.3%)

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.
표 2. 이 약과 메트포르민의 초기병용요법, 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 이 약 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응*

	환자수(%)			
이상반응	위약 (176명)	이 약 100mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회* (364명)	이 약 50mg씩 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)

^{*} ITT (Intent to treat) 피험자군

[†] 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

이 약의 투여에 할격저항 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰 되지 않았다.

해당염
시타글립틴 100mg/일 군(N=5429)은 다음에 상응하는 대조군(혈당대조와 또는 위약(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였다. 매, 각 군에서의 급성 해당염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다(시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 4명의 환자에서, 대조군에서 는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 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 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)
이 약의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 이 약을 매일 100mg (또 는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50mL/min/1.73㎡인 경우 매일 50mg)을 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각각의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 이 약 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(10. 기타항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 이 약 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다. 중증의 저혈당의 발생빈도는 이 약 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 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생 빈도는 이 약 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 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 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수행되었던 것은 아니었으나 대부분 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70mg/dL 이하였다. 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다(표 3 참조).

표 3. 이 약을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투 여한 위약대조 임상시험, 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률*

글리메피리드 또는 글리메피리드 + 메트포르민과의병용요법 (24주)	이 약 100mg + 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 (%) [†]	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	이 약 100mg + 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 (%) [‡]	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	이 약 100mg + 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 (%) [§]	10 (3.0)	13 (4.0)

^{*} 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 건을 보고할 수도 있음

[‡] 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 낙하하는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병 용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다(이 약 100mg 1.2%, 위약 0.9%). 이 약과 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 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 이 약 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 이 약과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

이 약 100mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여 받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600cells/μL)가 관찰되었다. 이러한 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중증도의 신장애환자가 이 약 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정 되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 중요성은 알려지지 않았다.

국내임상시험결과

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

2) 시판 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구 집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노 출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부발진염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함 하는 과민반응(1. 경고 항 참조), 간효소치 상승, 치명적/비치명적 출혈성 또는 과사성 해당염을 포함하는 급성 해당염(1. 경고, 2) 해당염 항 참조); 급성신부전(매로 투석을 요함)을 포함한 신기능 약화, 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성

유사천포창(5. 일반적 주의, 3) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간 질성 폐질환; 소장증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근溶解증이 보고되었다. (국내 실마리정보 분석: 평가 결과)

3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 제삼사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발생율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되고 었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발생율은 1.56%(54/ 3,453명) [64건]로 ‘저혈당’ 0.26%(9명/3,453명)[9건], ‘소화불량’, ‘어지러움’ (이 약 0.12% (4/3,453명)[4건], ‘ALT 증가’, ‘AST 증가’, ‘설사’, ‘구역’, ‘두통’이 각 0.09% (3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 ‘폐렴’, ‘당뇨합 병증’, ‘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 보고되었고,

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], ‘혈중트리아글리세라이드 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], ‘혈중 트리아글리세라이드 증가’, ‘저혈당지혈단백증’, ‘고혈당’이 각 0.06%(2/3,453명)[2 건] 등의 순으로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 제삼사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모 든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례와 비교자료와 제삼사 중료시험에서 종합 평가 한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하지 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당상분 과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

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

5. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전 형적으로 그렇듯이, 이 약과 인슐린 또는 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되 었다(4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키 기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 강약을 고려할 수 있다 (용법용량 항 참조).

2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보 고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발발시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동통일함 약 또는 다른 DPP-4 저해제 를 다시 복용시 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고 려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

3) 수포성 유사천포창
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포 창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역 억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지무름이 발생 하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창의 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 고령전 및 고혈당 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미 치지 않았다. 메트포르민, 로지글리타존, 글리벵클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임 제, 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용 하지 않음으로 예상된다.

제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 이 약의 병용투여는 이 약의 약동학 을 유의하게 변하지시키지 않는다.

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

디곡산: 이 약 100mg과 10일간 병용투여시 디곡산의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 디곡산의 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 유출과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부 는 투여하지 않는다.

3) 소아에 대한 투여

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

4) 고령자에 대한 투여

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명 이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가 할 수 있음을 배제할 수 는 없다. 이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 설정시 주의해야 하며, 이 약투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여시의 처리

이 약의 임상시험에서 건강한 성인에 대해서 이 약을 800mg까지 단회투여 한 경험에 있다. 이 약 800mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었 으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에게 800mg을 초과하여 투여한 경험 은 없다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거 하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)을 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상 의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려지지 있지 않다.

9. 약역동동등성시험 정보*

가. 시험약 자주글리야정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(신일제약주)과 대조약 자주비아정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(한글에스디(유))를 2×2 교차 시험으로 각 1회 씹 갈강한 성인에게 금식 시 단회 경구투여하여 26명의 혈중 시타글립 틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-∞}, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-∞} (hr) (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조 약	자주비아정100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) [한글에스디(유)]	3093 ±494	402.1 ±107.2	2.50 (0.50-6.00)	8.61 ±1.43
시험 약	자주글리야정100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) [신일제약주]	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 _{0-∞} , C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=26)					
AUC: 투약시각부터 최종혈중농도 정량한 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도에 도달시킨 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

나. 의약품동등성시험기증 제7(제24항에 따라, 시험약 자주글리야정25밀리그램(시타글 립틴염산염수화물) 및 자주글리야정50밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(신일제약 주)은 대조약 자주글리야정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(신일제약주)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 신일제약주 자주글리야정25밀리그램(시타글립틴염산염수화물) 및 자주 글리야정50밀리그램(시타글립틴염산염수화물) 및 자주글리야정100밀리그램(시타글 립틴염산염수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 신일 제약주에 위탁 제조하였음.

10. 기타

1) 발달성, 비인위성, 수태능