

**시타다운**정<sup>25mg, 50mg, 100mg</sup>

(시타글립틴염산염수화물)

**현대약품**(주)

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

【**원료약품 및 그 분량**】1형 중

시타다운정25mg

- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) 28.34mg (시타글립틴으로서25mg)
- 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그리세움, 스테아릴푸마르산나트륨, 자차원도하드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로스나트륨, 톨랄드노란색2(Y133), 포비돈

시타다운정50mg

- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) 56.69mg (시타글립틴으로서50mg)
- 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그리세움, 스테아릴푸마르산나트륨, 자차원도하드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로스나트륨, 톨랄드노란색2(Y133), 포비돈

시타다운정100mg

- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) 113.37mg (시타글립틴으로서100mg)
- 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그리세움, 스테아릴푸마르산나트륨, 자차원도하드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로스나트륨, 톨랄드노란색2(Y132), 포비돈

【**성상**】 밝은 노란 주황색의 원형 필름코팅정제

【**효능 · 효과**】

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 이 약은 단독요법으로 투여한다.
- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경력이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
- 실포날우레이 또는 메트포르민 또는 치아졸리디논 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 있는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 실포날우레이 및 메트포르민 병용요법, 또는 치아졸리디논 및 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 있는 경우, 이 약을 병용투여한다.

【**용법 · 용량**】

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100 mg을 투여하며 1일 최대용량은 100 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

실포날우레이 또는 인슐린과 병용투여시에는 실포날우레이 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 실포날우레이 또는 인슐린의 강도를 조절할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의의 항 참고).

**신장장애환자**

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

- 중증의 신장장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73㎡ 및 < 90 mL/min/1.73㎡)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
- 중증도의 신장장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45 mL/min/1.73㎡ 및 < 60 mL/min/1.73㎡)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
- 중증도의 신장장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30 mL/min/1.73㎡ 및 < 45 mL/min/1.73㎡)에서는 1일 1회 50 mg을 투여한다.
- 중증의 신장장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15 mL/min/1.73㎡ 및 < 30 mL/min/1.73㎡) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장장애환자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] < 15 mL/min/1.73㎡)에서는 1일 1회 25 mg을 투여한다. 이 약은 투석 시작과 관계없이 투여할 수 있다.

【**사용상의 주의사항**】

- 경고**
  - 과민반응 : 시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비리성 피부질환을 포함한바, 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신격성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 사정된 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당료 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2. 시판 후 이상반응 항 참조).
  - 혈정제 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 과사성 혈정증을 포함하는 급성 혈정증이 보고되었다 (4. 이상반응 참조). 이 약 투여 시작 후 혈정증 증상이 나타나지 시 주의감에 관찰하여야 한다. 만약 혈정증이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

- 다음 환자에는 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. 경고 항 참조)

- 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

- 1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서의 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73㎡를 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장장애(ESRD)환자에서는 사용량이 권장된다 (용법용량, 신장에 환자 참조).

- 이상반응**

- 1) 임상시험 : 임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상 반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용 환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다. 이 약의 임상시험에서 이 약을 단독요 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 단독요법 연구에 메일 이 약 100 mg 및 200 mg 약약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민)의 안정된 용량에 이 약 100 mg 또는 약약을 매일 병용투여하였다. 이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.

- 표 1. 이 약 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민)과)의 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 (443명)          | 위약 (363명)          |  |
| 비안두렴                | 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)            |  |

사용설명서

전문의약품

KGMP

시타다운<sup>®</sup>정

25mg

50mg

100mg

소피자중심 (SOPICENT)  
대한의약품안전관리원  
KGMP 25mg 50mg 100mg

(시타글립틴염산염수화물)

소피자 중심 운영을 지원한다

한국의약품안전관리원

대한의약품안전관리원

대한약사협회

한국의약품안전관리원  
대한의약품안전관리원  
대한약사협회

| 로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)  | 이 약 100 mg +로시글리타존 + 메트포르민 (181명)   | 위약+로시글리타존 + 메트포르민 (97명)    |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 상기도감염                        | 10 (5.5)                            | 5 (5.2)                    |
| 비안두렴                         | 11 (6.1)                            | 4 (4.1)                    |
| 글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주) | 이 약 100 mg +글리메피리드 (± 메트포르민) (222명) | 위약+글리메피리드 (± 메트포르민) (219명) |
| 비안두렴                         | 14 (6.3)                            | 10 (4.6)                   |
| 두통                           | 13 (5.9)                            | 5 (2.3)                    |

- † ITT (Intent-to treat) 파allel자군
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 (저혈당은 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 치료 기간 (±메트포르민) 동안 이 약을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.[이 약 52%; 위약 33%]
54주간 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (이 약 15.5%, 위약 6.2%), 비안두렴 (11.0%, 9.3%), 밀초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%)였다. 2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위약된 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(이 약 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(이 약 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(이 약 100 mg 3.0%, 위약 2.3%)
24주간 설사된 위약 대조 요인설계 임상시험(labcal trial)에서 이 약과 메트포르민을 추가 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 (178명) | 이 약 100 mg 1일 1회 (179명) | 메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회 † (364명) | 이 약 50 mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회 † (372명) |          |
|       |           | 9 (5.1)                 | 8 (4.5)                             | 19 (5.2)                                               | 23 (6.2) |
| 상기도감염 |           |                         |                                     |                                                        |          |
| 두통    |           | 5 (2.8)                 | 2 (1.1)                             | 14 (3.8)                                               | 22 (5.9) |

† ITT (Intent to treat) 파allel자군

‡ 메트포르민 사용량, 고용량을 투여한 환자의 통행자료

이 약의 투여로 저혈당주 또는 ECG(12c 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

· **혈당염**

시타글립틴 100 mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(혈당대조약 또는 위약) (N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 혈정증의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)/당 0.1이었다(시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서; 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 혈정증의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25 건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2.혈정증 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 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73㎡인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가투여되었다. 이 약 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(9. 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 0.7%), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.7)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 실포날우레이를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(124/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 실포날우레이를 투여하지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확인된 급성 혈정증의 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

· **저혈당**

모든 연구 (97개에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 가능 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 이 약을 실포날우레이 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조). 표 3. 이 약을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민과) 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률\*

| 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(보고진/환자-년수*)                                    | 0.59                                       | 0.24                               |
| 중증의 저혈당 (%) <sup>‡</sup>                          | 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(보고진/환자-년수*)                                    | 1.08                                       | 0.51                               |
| 중증의 저혈당 (%) <sup>‡</sup>                          | 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(보고진/환자-년수*)                                    | 1.7                                        | 3.6                                |
| 중증의 저혈당 (%) <sup>‡</sup>                          | 10 (3.0)                                   | 13 (4.0)                           |

- † 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군
- ‡ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 것으로 정의되었다. 2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (이 약 100 mg 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(labcal trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약 군에서 0.6%, 이 약 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 이 약과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

· **실험실적 검사**

이 약 100 mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여군에 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6800 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자 와 37명의 중증도의 신장애환자가 이 약 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 149명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

· **국내임상시험결과**

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

2) 시판 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신격성 있게 예측하거나 약물-노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비리성 피부질환을 포함하는 과민반응, 경도 항 정적, 간호소치 상생; 치명적/비치명적 출혈성 또는 과사성 혈정증을 포함하는 급성 혈정증, 1.경고, 2.혈정증 항 참조; 급성신부전으로 투석을 요함을 포함한 신기능 약화; 상기도감염, 비안두렴, 변비; 구토; 두통; 중증 및 장폐를 동반하는 관절통; 말초적 주위, 2.중증 및 장폐를 동반하는 관절통 항 참조; 수포성 유사천포증; 말초적 주위, 3.수포성 유사천포증 항 참조; 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 설사관장소증이다. 시판 후 사용 중에 나타낸 특정 약물과 복용 시 위험군증후군이 보고되었다. (국내 신약정보 보석 · 평가 결과)

3) 국내 시판 후 조사결과

- ① 국내에서 재사용을 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 약물유해변환 발현율은 1.56%(54/3,453명) [84건]로 '저혈당' 0.26%(9명/3,453명)[9건], '소화불량', '하지마름'이 각 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 '복통', '당뇨합병증', '다사상성증', '낙상', '심장정지'가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났다, 이 중 중대한 약물유해변환은 '당뇨합병증' 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, '소화불량' 0.32%(11/3,453명)[12건], '하지마름' 0.23%(8/3,453명)[8건], '혈중트라이글리세라이드 증가', '위염'이 각각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 이상하지 못한 약물 유해변환은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 '소화불량', '하지마름'이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트라이글리세라이드 증가', '저밀도지단단백증가', '고혈압'이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다.
- ② 이 약에 대한 국내 재사용 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재사용 종료일경에 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
  - 위장장애 경예 : 소화불량, 위염
  - 다사 및 양양 질환 : 체중감소
  - 말초적 심혈관 질환 : 고혈압
  - 다사 및 양양 질환 : 고나트륨혈증
  - 정신질환 : 발가부진

5. 일반적 주의

- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 : 다른 혈당저하제의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 이 약과 인슐린 또는 실포날우레이를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응 항 참조). 실포날우레이 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 실포날우레이 또는 인슐린의 강도를 고려할 수 있다 (용법용량 항 참조).
- 2) 중증 및 장폐를 동반하는 관절통 : DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장폐를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 중증의 발생시기는 1일 투여후 수천 후에까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 중증은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에도 중증의 발생이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중단한다.
- 3) 수포성 유사천포증 : DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 위염을 필요로 하는 수포성 유사천포증이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 거품이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포증이 의심되는 경우, 이 약을 중단하여 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 상호작용

상호작용성 연구에서 시타글립틴은 다른 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벨글라미드, 심바스타틴, 오파뮌 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 암이는 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다. 시타글립틴은 대용량에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 이 약의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.

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

다극산: 이 약 100 mg과 10일간 병용투여시 다극산의 혈청 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 다극산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 다극산의 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 유증과 함정에 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 : 허가 전 임상시험에서 총 파하치(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군에 속한 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수 없다. 이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여시의 처리

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800 mg까지 단회투여 한 경험에 있다. 이 약 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 시판에서 약 800 mg을 초과하여 투여하여 경험은 없다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관으로부터 제거하고 신장도를 포함한 임상모니터링을 실시를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다. 이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

9. 의약품동등성시험 정보 <sup>제1</sup>

가. 시판약 시타비양정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물[대화학약품주]과 대조약 자누비양100밀리그램(시타글립틴염산염수화물[한국제약(주)]를 2×2 교차시험으로 각 1형제 간 강한 상관관계 공식 시 대화 검구투여하여 32명의 혈중 시타글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분                                                                                          |                                            | 비교평가항목                              |                             | 참고평가항목                |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                             |                                            | AUC <sub>0-48hr</sub><br>(ng·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                                                                         | 자누비양정100밀리그램<br>(시타글립틴염산염수화물)<br>[한국제약(주)] | 3174±479                            | 403.2±110.4                 | 2.25<br>(0.67~5.00)   | 8.08±0.78             |
| 시험약                                                                                         | 시타비양정100밀리그램<br>(시타글립틴염산염수화물)<br>[대화학약품주]  | 3254±479                            | 419.8±142.2                 | 2.00<br>(0.33~5.00)   | 8.31±0.88             |
| 90% 신뢰구간*<br>(7주) (log 0.8 ~ log 1.25)                                                      |                                            | log 0.9873 ~<br>1.0545              | log 0.9319 ~<br>1.1331      | -                     | -                     |
| (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> : 평균값 ± 표준편차; T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n = 32) |                                            |                                     |                             |                       |                       |

AUC<sub>0-48hr</sub>: 투약시작부터 최종혈중농도 정량시간 48시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적  
C<sub>max</sub>: 최고혈중농도  
T<sub>max</sub>: 최고혈중농도 도달시간  
t<sub>1/2</sub>: 말단 소실 반감기  
\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간