

표 4. 시타글립틴을 글리메피리드 (s메트포르민) 또는 인슐린 (s메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험 : 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률*

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

* 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다. IT (intent to treat) 군

* 총 발생수에 근거하면 사별한 사람에 추가하여 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 시타글립틴 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 시타글립틴과 메트포르민을 추가병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

⑤ 실험실검사 결과
시타글립틴 100mg을 투여한 군에서 실험실검사 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기반한 백혈구지의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타나는 것은 아니며, 임상실사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.
12주간의 연구에서 이형성 다핵혈전에서 97명(1)의 중증도와 신장병에서 시타글립틴 50mg으로 투여된 환자로부터 같은 정도의 신장병을 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 단독투여군에 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

⑥ 국내임상시험결과
다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 기고임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 효용성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유사한 차이를 나타내지 않았다.

(2) 시판 후 이상반응
다음은 시타글립틴의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 신장 및 위장질환에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 예방가능성과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하지 않다.
아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부발진, 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 비특이성 피부질환을 포함하는 과민반응(1, 경도 한 환자), 간효소치 상승, 지혈력/비지혈력 출혈성 또는 피상성 혈장병을 포함하는 급성 혈장성(1, 경도), 1) 시타글립틴, (2) 혈장형 형 정자; 급성신부전(메트포신을 포함할 수 있는)을 포함한 신기능 악화; 상기도 감염; 비만(두명); 변비; 구토; 두통; 중증 및 상해에 동반하는 증상(6), 일반적 주의, 2) 시타글립틴, (2) 중증 및 상해에 동반하는 과민성 항 질환; 수막염/신부전(2), 일반적 주의, 2) 시타글립틴, (3) 수막염 유사 치료와 유사 치료), 근육통; 사시증; 두통성 간염성 폐결핵; 소양증; 혈소판감소증(2); 시판 후 사용 중에 소변의 게일 악물과 복통 시 황반증용해증이 보고되었다. (국문 심리안전정보 분석 - 평가)

(3) 국내 시판 후 조사결과
① 국내에서 제상사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계가 상관없이 4.87%(169/3,453명)(232건)으로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해현을 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 “저혈당” 0.29%(10/3,453명), “소화불량” 아러콜을 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 “배변”, “당뇨합병증”, “대사장애”, “낙상”, “심장정지”가 각 0.03%(1/3,453명)(1건)로 나타났다. 이 중 중대한 약물유해현상은 “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), “아지라움” 0.23%(8/3,453명)(8건), “혈중트리글리세라이드 증가”, “위염”이 각 0.17%(6/3,453명)(6건) 등이 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 예상되지 못한 약을 유해반응은 0.39%(32/3,453명) [35건]로 “소화불량”, “아지라움”이 각 0.12%(4/3,453명)(4건), “혈중트리글리세라이드 증가”, “자녀지나타면증”, “고혈압”이 각 0.06%(2/3,453명)(2건) 등으로 보고되었다.
② 시타글립틴에 대한 국내, 제3자 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약물정보를 대상으로 보고된 유해사례, 제3자 유해사례 및 자발적 부작용을 종합 평가한 결과, 다른 모든 약물정보에 보고된 약물정보에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 위장관계 장애: 소화불량, 위염
• 대사 및 영양 질환: 체중감, 저혈당
• 일반적 심혈관 질환: 고혈압
• 대사 및 영양 질환: 고지혈증혈중
• 정신질환: 기분부전

5. 일반적 주의

(1) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글립롤린의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다. (2) 체액량 감소 및/또는 저혈당의 위험이 있는 환자에 대한 사용
다파글립롤린은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈당 감소 이외에는 체액 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 노출도 환자에서 관찰되었지만 더 한 환자에서 관찰되었다.
고혈당증과 체액량 감소가 있다고 저혈당 위험이 병행이 있는 환자 또는 고혈 환자와 같이, 약물로 유도된 혈당 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.
체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장장애 질환)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신장 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사)을 포함한 심혈상 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소를 회복할 때까지 다파글립롤린의 일시적 투여 중단이 권장된다.

(3) 케톤산증

다파글립롤린을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 인슐린 필요로 하는 중대한 생혈성 위험이 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글립롤린으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련 하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글립롤린과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 다파글립롤린으로 치료된 환자에게 중증의 케톤산증에 대한 임상 시험 경험에 근거하여 혈당 수치를 낮출 수 있는 약물을 사용할 수 있는 중 케톤산증 증상을 나타내거나, 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 다파글립롤린의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 치료가 시작해야 한다.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.
많은 시간 후 보고되어, 특히 제1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었다. 이는 나쁜 결과로 이어질 수 있는 발병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(약물별 250mg/dL 이하)보다 낮기 때문이다. 케톤산증 증상을 감지하는 많은 유증상의 대사산 생성과 일치하지 않고, 구토, 식욕부진, 복통, 근대, 혼수상태 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 병성 질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 제형(예: 제1형 당뇨병, 제형 또는 체장 수 변경), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

다파글립롤린을 장기간 사용하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키는 위험 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글립롤린으로 치료받은 환자에게서 케톤산증이 발생하였다고 보고되고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황예: 급성 질환 또는 수술을 위한 장기적 단식이 발생할 경우 다파글립롤린의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인지, 신로 및 중증 질환과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 이하에서 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하여 인제 도우미가 필요하지 않게끔 교육해야 한다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.

(4) 오로소삼핵철증과 신우신염
다파글립롤린은 다른 SGLT2 저해제로 사용한 환자에서 오로소삼핵철증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 적절한 치료로 치료한다.

(5) 생식기 감염(진균 감염)
다파글립롤린은 생식기 감염(진균 감염)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 감염) 병변이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 감염)이 더 발생할 수 있다. 적절한 관리하고 치료한다.

(6) 고령 환자

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 인지오옌신 전효 소 저해제 (ACE-이) 및 제1형 인지오옌신 소수제 저해제 (ARB)와 같이 노인 환자에게서 신장장애를 유발하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서의 미친가지로 고령 환자에게 신장장애에 대한 면밀한 평가가 필요하다.
고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이노제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.
약물학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 대한 결론을 내리기에 는 자료가 충분하지 않다.

(7) 노 실험실 평가

다파글립롤린을 투여하는 환자들은 작용 기전으로 인하여 노 중 포도당에 대한 감시에서 양성을 나타낼 것이다. (8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여
인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글립롤린과 병용 시, 저혈당의 위험이 증가기 위하여 이노제를 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(9) 다파글립롤린과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에게 대하여 일반적으로 노양 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글립롤린과 같은 SGLT2 저해제들은 노인 및 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

(10) 제제조사

혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들은 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글립롤린은 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.

(11) 혈지 진단

제2형 당뇨병병환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 평가가 임상연구에서 혈지 절단(경 피하) 시험의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 개별 정제에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자들은 임상시험 예방적 발진에 대하여 예방하는 것이 중요하다.

(12) 외용용 피지제(진균 피과제)
SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 외용용 피과제 보고되었다. (4, 이상반응, 1) 다파글립롤린, (3) 특정 이상증상을 대한 설명, (3) 외용용 피과제 (피과제 피과제 피과제). 외용용 피과는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 발진, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

다파글립롤린을 투여하는 환자에서 발열 및 발열과 함께 생식기 또는 외음부 주변의 통증, 작열, 작열 또는 부종이 나타나는 경우 외음부 피과제 여부를 확인해야 한다. 외음부 피과제의 의심되는 경우, 즉시 광범위한 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 다파글립롤린의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

2) 시타글립틴

(1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 : 다른 혈당저해제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설폰닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다. (4, 이상반응, 2) 시타글립틴 혈 함조, 설폰닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 용량을 고관할 수 있다.
중증 및 장기에 동반하는 관통증
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장기에 동반하는 관통증이 보고되었다. 약물 투여 이후 중증상 발생시간이 1일 후부터 수시간 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제에 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관통증의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

(3) 수포성 유사진포진

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유사진포진이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복하였다. 환자들에게서 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 수포병이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사진포진의 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 약물 상호작용

(1) 다파글립롤린

(1) 약제학적 상호작용

① 이노제: 다파글립롤린은 티아지드의 루프제 이노제를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다.
인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글립롤린과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다파글립롤린의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.
② 실험실(비-vitro) 연구에서, 다파글립롤린은 시토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글립롤린은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

(3) 다파글립롤린에 대한 다른 약물의 영향
① 주로 신장 투여로 대변되는 인산염 결합제와 대량으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글립롤린의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리노노, 히드록시메타포르미드, 부페리니드, 발사탄 또는 심바스타틴에 의해 변화되었다.

② 다파글립롤린을 리람핀(다양한 활성 수송체 및 약물 운반체)의 유도제와 병용 투여 후, 다파글립롤린 전신 노출(AUC)의 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제예, 카바제페린, 페니토인, 페노바르비탈의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

③ 다파글립롤린을 메테마신(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글립롤린 전신 노출이 55% 상승하였다. 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

(4) 타 약물에 대한 다파글립롤린의 영향
주로 신장 투여로 대변되는 인산염 결합제와 대량으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글립롤린은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리노노, 히드록시메타포르미드, 부페리니드, CYP2C9 및 루가 500에 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.

① 다파글립롤린 20mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)에 대한 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴 전신 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

(5) 기타 상호작용

① 흡연, 식이, 천연물 약물을 및 알코올이 다파글립롤린의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(6) 소아

① 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

(7) 1.5-구수글루투시를 감하는 간섭
1.5-구수글루투시를 감하는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과와 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 감시에서 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

2) 시타글립틴

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지스타틴, 글리메클리리드, 심바스타틴, 외파민 및 구구파제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 루가 500에 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.
제2형 당뇨병병환에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.
사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600mg과 병용하여 단독투여 시 시타글립틴의 AUC와C9%는, C9(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
다국적: 시타글립틴 100mg과 10일간 병용투여시 다국산의 혈당 AUC(11%)와 C9(11%)가 약간 증가하였다. 다국산 투여시 적절한 모니터링을 해야하여 하여 시타글립틴 및 다국산의 용량조절을 필요로 한다.

7. 임상 및 수유부에 대한 제어

(1) 일반

(1) 다파글립롤린: 임신한 여성을 대상으로 다파글립롤린을 투여한 결과는, 펩트에 대한 연구 결과 사람의 임신 27주(1)에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 다파글립롤린의 투여는 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 다파글립롤린을 중단해야 한다.
다파글립롤린이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 펩트에서 다파글립롤린은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

(2) 시타글립틴: 임신한 여성을 대상으로 한 대대시험 결과가 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부

(1) 다파글립롤린: 다파글립롤린 및 그 대체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글립롤린/대체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적 으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글립롤린은 수유 중 사용해서는 안된다.

(2) 시타글립틴: 시타글립틴은 펩트에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으며 수유부에는 안전하지 않다고 판단되었다.

8. 소아에 대한 투여

19세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 효용성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

(1) 시타글립틴

8가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 효용성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에게서 수혈이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.
다파글립롤린은 대체로 상상으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자의 신장기능이 감소되어 수유으로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 시타글립틴은 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.
(2) 과량투여시의 조치
다파글립롤린은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체)에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 다파글립롤린은 건강에 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투여 기간 동안 노출에 포도당이 감속되었으며(500mg 용량의 경우 5일) 임상, 심상, 저혈당 또는 전해질 불균형을 보고하지 않았고, Otc 간제에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg 인체)에 대한 최대 권장 용량의 10배까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈당을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함 한 실험실에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.
과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대응 치료를 실시해야 한다. 투약에 의한 다파글립롤린의 제거는 연구되지 않았다.

(2) 시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인들 대상으로 시타글립틴을 800mg까지 단회투여 한 경험은 있다. 시타글립틴 800mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사례에서 600mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반인간 대용치(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하는 심도)를 포함한 임상 모니터링을 실시를 하여, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%(가 3-4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다). 장시간의 혈액투석은 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

11. 적응상의 주의

다파글립롤린은 온전 및 기개 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 다파글립롤린과 설폰닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈중의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 사항

(1) 소의 및 화상 위험 구역에 보관한다.

(2) 제형의 물질을 손상이거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

13. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용

이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 시타글립틴과 다파글립롤린을 복합시킨 제이다. 시타글립틴은 디펩티다밀티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 증가 인슐린 분비를 촉진시킨다 (인크레틴 효과). 다파글립롤린은 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 공동투여 신장에서의 포도당 재흡수를 저해한다. 두 약물 모두, 혈중 포도당 농도에 의해 그 작용이 조절된다.

(2) 임상시험 정보

시타글립틴 단독 또는 시타글립틴과 메트포르민 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글립롤린 추가 병용을 위한 연구에서 다파글립롤린 투여군은 24주에 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c를 나타내었다.(표5, p<0.0001)

표 5. 시타글립롤린으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글립롤린의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF)

유�효성 평가변수	시타글립롤린 ± 메트포르민	
	다파글립롤린 10mg N= 223 ^a	위약 N= 224 ^a
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.30	7.97
기저치 대비 차이	-0.45	0.04
위약 대비 차이	-0.48 ^b	
(95% CI)	(-0.62, -0.34)	

^a 시타글립틴 100mg/day, ^a 메트포르민 ≥1500mg/day

^b LOCF: Last observation carried forward

^c 단기 연구 중 1회 이상의 이상병력 자료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

^d 기저치에 따라 조정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

^e p-value <0.0001

공백 시 혈당

다파글립롤린 100mg을 시타글립틴에 병용 투여했을 때 위약 대비 통계적으로 유의하게 공백시 혈당을 감소시켰다.

신용 혈당

다파글립롤린 10mg을 시타글립틴에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.

(3) 독성시험 결과

(1) 다파글립롤린

① 발암원성: 다파글립롤린은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 수컷과 암수 0.5, 2, 10mg/kg/일이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 투여량(대조)에 비해 수컷의 암컷에 비해 AUC의 약 72배(수컷) 및 15배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHDO에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다.
② 돌연변이원성: 다파글립롤린은 Ames 돌연변원성 시험에서 음성되었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100mg/mL이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글립롤린은 MRHDO에서의 인체 노출의 210배 이상에 해당하는 노출에서 펩트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복제 시험에서 in vivo 조건에서 인체 이상에 대해 음성였다. 이 시험들은 모든 위약소 발암성 시험에서 종양 사건이 없다는 점에서, 다파글립롤린이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.
③ 생식능장애: 랫트에 대한 생식능 및 초기 발달 시험에서, 15, 75 또는 300/210mg/kg/일의 다파글립롤린을 수컷에게 투여하였고(300mg/kg/일 용량은 4일 후 210mg/kg/일로 간접), 3, 15, 또는 75mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글립롤린은 투여된 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 성상능 또는 초 1배와 발육에 영향을 미치지 않았고 2배의 이상에서 관찰되었다. 모체 독성은 수컷과 암컷에서 발육기간(교미 후 4주)에 걸쳐 300/210mg/kg/일에서, 정량 및 부당한 중증미 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.
④ 회귀형성: 이 유기기의 어떤 약제에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장발달과 관련하여 임신 27주 및 37)에 해당하는 기간에 직접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 신장 기능의 심각한 저하를 증가시키는 것과 관련이 있다. 어떤 동물도 독성(발암)이 다파글립롤린의 용량 수 21일동안 어떤 위약소 또는 위약소 용량에 노출되어도 나타내지 않았다. 모체 독성은 수컷과 암컷 모두 용량에서 용량과 유사한 관 항상이 관찰되었다. 가장 높은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHDO의 15배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질환의 경우, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어떤 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다.

⑤ 초기발달장애: 출생후 첫 3달에 대한 별도의 연구에서 모체 펩트는 임신 임부로부터 출산 후 21일 패까지 약(약 15, 또는 75mg/kg/일)을 투여하였고(4 배)는 신장 속으로 용량에 노출되었으며 노출되었다. 유육과 새끼에 대한 다파글립롤린의 영향을 평가하기 위해 별도의 연구가 수행되었다.) 75mg/kg/일의 용량(이 및 새끼의 다파글립롤린 노출은 [MRHDO에서 인체 수치의 각각 1415배 및 137배에 해당)에 해당)인 한 가지 투여받은 어머니