전문의약품

자누다움엠®엑스알 서방정 50/500mg, 50/1000mg, 100/1000mg

(시타글립틴염산염수화물, 메트포르민염산염)

제2형 당뇨병 치료제

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 그 분량】 – 1정 중 –

자누다움엠엑스알서방정50/500밀리그램
- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) ……………… 56.70mg(시타글립틴으로서 50mg)
  메트포르민염산염(EP) ……………… 500.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호, 청색2호
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이 QX 321A605009 블루, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

자누다움엠엑스알서방정50/1000밀리그램
- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) ……………… 56.70mg(시타글립틴으로서 50mg)
  메트포르민염산염(EP) ……………… 1000.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이 QX 321A610003 그린, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

자누다움엠엑스알서방정100/1000밀리그램
- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) ……………… 113.40mg(시타글립틴으로서 100mg)
  메트포르민염산염(EP) ……………… 1000.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호, 청색2호
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이 QX 321A605009 블루, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

【성　상】

자누다움엠엑스알서방정50/500밀리그램 : 밝은 파란색으로 양면이 볼록한 타원형의 서방성 필름코팅정
자누다움엠엑스알서방정50/1000밀리그램 : 밝은 녹색으로 양면이 볼록한 타원형의 서방성 필름코팅정
자누다움엠엑스알서방정100/1000밀리그램 : 밝은 파란색으로 양면이 볼록한 타원형의 서방성 필름코팅정

【효능 · 효과】

이 약은 시타글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

【용법 · 용량】

항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정합니다.

이 약은 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 되도록 저녁시간에 복용하며, 점진적으로 용량을 증량합니다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 합니다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설된 사례가 보고된 바 있습니다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없습니다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 합니다 (사용상의주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).

이 약 100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용합니다.

이 약 50/500 mg 서방정 또는 50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용합니다.

1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 환자 :

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg 입니다. 초기용량으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 메트포르민의 1일 최고 권장용량인 2000 mg 까지 점진적으로 용량을 증량할 수 있습니다.

시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장애 환자는 이 약으로 전환해서는 안 됩니다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오 항 참조).

2. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자 :
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 과 메트포르민 기존 투여 용량입니다.
- 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여 용량으로 시작할 수 있습니다.
- 메트포르민의 기존 투여 용량으로 속방정을 1일 2회, 1회 850 mg 또는 1000 mg 을 투여하던 환자는 이 약 50/1000 mg 서방정 1일 1회, 1회 2정 용량으로 시작할 수 있습니다.

3. 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법, 메트포르민과 인슐린의 병용요법, 메트포르민과 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 :

이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 합니다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량합니다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있습니다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 항 참조).

이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았습니다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.

4. 신장애 환자

이 약은 중등도 신장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] ≥ 45 및 <60 mL/min 또는 사구체 여과율(eGFR) ≥ 45 및 <60 mL/min/1.73 m^2) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있습니다.

메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500 mg 또는 850 mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 메트포르민 최대 권장용량은 1일 1000 mg입니다. 신기능을 3~6개월 마다 주의깊게 관찰해야 합니다. 만약 CrCl <45 mL/min 또는 eGFR <45 mL/min/1.73 m^2으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 합니다.

5. 간장애 환자

이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안됩니다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오 항 참조).

【사용상의 주의사항】

1. 경고

시타글립틴

1) 과민반응 : 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성피부질환을 포함합니다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 이 반응의 시작은 약물치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있습니다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시합니다 [4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조].

2) 췌장염 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었습니다 [4. 이상반응 참조]. 이 약 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 합니다. 만약 췌장염이 의심될 경우, 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 합니다.

메트포르민염산염

심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 45 mL/min 또는 사구체 여과율 < 45 mL/min/1.73 m^2), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
2) 급성 및 불안정형 심부전 환자
3) 방사선 요오드 조영물질을 혈관 내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율 > 60 mL/min/1.73 m^2인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 ≥ 45 및 < 60mL/min/1.73 m^2), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.)
4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 [1. 경고 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조]
5) 제1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.)
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 합니다 (용법용량 항 참조). 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
9) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.(유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)

1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없습니다.

위약대조 임상시험에서 메트포르민을 단독투여하는 제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 100 mg을 추가 시 내약성이 우수하였습니다. 시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응 발생률은 위약과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 것과 유사하였습니다.

시타글립틴과 속방형 메트포르민의 초기 요법

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴 50 mg과 속방형 메트포르민 500 mg 또는 1,000 mg을 1일 2회 초기병용 투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1 과 같습니다.

표 1. 시타글립틴과 속방형 메트포르민의 초기병용요법 : 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

	환자수 (%)			
	위약	시타글립틴100 mg 1일 1회	속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회‡	시타글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg 씩 1일 2회‡
	176명	179명	364명	372명
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)
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)

† Intent-to-treat 피험자군
‡ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료.

속방형 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴 추가 병용투여

24주의 위약 대조 임상시험에서 1일 2회 속방형 메트포르민을 복용하는 환자에 시타글립틴 100 mg을 추가 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었습니다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였습니다 (시타글립틴 + 속방형 메트포르민 1.9%, 위약 + 속방형 메트포르민 2.5%).

위장관계 이상반응

시타글립틴과 속방형 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 특정 위장관계 이상반응의 발생빈도는 속방형 메트포르민을 단독투여 한 환자에서 보고된 것과 유사하였습니다 (표 2 참조).

표 2. 시타글립틴 및 속방형 메트포르민을 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 보고된 특정 위장관계 이상반응†

	환자수 (%)					
	시타글립틴과 속방형 메트포르민 초기요법				속방형 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴과 추가 병용투여	
	위약	시타글립틴 100 mg 1일 1회	속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg 씩 1일 2회‡	시타글립틴50 mg씩 1일 2회 + 속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회‡	위약 + 속방형 메트포르민 ≥1500 mg/일	시타글립틴 100 mg 1일 1회 + 속방형 메트포르민≥1500 mg/일
	176명	179명	364명	372명	237명	464명
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
구역	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
구토	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.2)	2 (0.8)	5 (1.1)
복통†	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11(3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

†초기요법 시험에서 복통은 복부불편감을 포함합니다.
‡메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

속방형 메트포르민, 설포닐우레아와 시타글립틴의 병용투여

글리메피리드와 속방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험(시타글립틴 116명, 위약 113명)에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 저혈당(표 3 참조)과 두통(시타글립틴 6.9%, 위약 2.7%)이었습니다.

속방형 메트포르민, 로시글리타존과 시타글립틴의 병용투여

로시글리타존과 속방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 임상시험(시타글립틴 181명, 위약 97명)에서 18주까지 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감염(시타글립틴 5.5%, 위약 5.2%)과 비인두염(6.1%, 4.1%)였습니다. 54주의 결과에서는 상기도감염(시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%)과 비인두염(11.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통(5.5%, 4.1%)이었습니다.

속방형 메트포르민, 인슐린과 시타글립틴의 병용투여

안정된 용량의 인슐린과 속방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험(시타글립틴 229명, 위약 233명)에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 유일한 이상반응은 저혈당이 었습니다 (표 3 참조). 인슐린 강화 기간(±속방형 메트포르민) 동안 추가요법으로 시타글립틴을 투여 받는 환자를 대상으로 실시된 또 다른 24주 임상시험의 시타글립틴과 속방형 메트포르민을 복용한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약과 속방형 메트포르민 투여군보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었습니다.

저혈당

모든 연구(5개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였습니다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고(77%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였습니다. 시타글립틴과 속방형 메트포르민을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여 했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았습니다 (표 3 참조).

표 3. 시타글립틴과 속방형 메트포르민을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률*

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 속방형 메트포르민과의 추가병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 속방형 메트포르민 + 글리메피리드 (N=116명)	위약 + 속방형 메트포르민 + 글리메피리드(N=113명)
총 발생수 (%)	19 (16.4)	1 (0.9)
비율(보고건/환자-년수)†	0.82	0.02
중증의 저혈당 (%)‡	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 속방형 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 속방형 메트포르민 + 안정된 용량의 인슐린(N=229명)	위약 + 속방형 메트포르민 + 안정된 용량의 인슐린 (N=233명)
총 발생수 (%)	35 (15.3)	19 (8.2)
비율(보고건/환자-년수)†	0.98	0.61
중증의 저혈당 (%)‡	1 (0.4)	1(0.4)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 속방형 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 속방형 메트포르민 + 용량 조절 중인 인슐린(N=285명)	위약 + 속방형 메트포르민 + 용량 조절 중인 인슐린(N=283명)
총 발생수 (%)	71 (24.9)	107 (37.8)
비율(보고건/환자-년수)†	1.7	3.5
중증의 저혈당 (%)‡	8 (2.8)	11 (3.9)

*저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었습니다; Intent to treat 군
†총 발생수에 근거함 (한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있습니다)
‡중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었습니다.

저혈당 이상반응의 총 발생빈도는 식이요법과 운동요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 속방형 메트포르민 단독 투여군에서 0.8%, 속방형 메트포르민과 시타글립틴을 병용투여한 군에서 1.6%였습니다. 속방형 메트포르민 단독 투여로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서는 시타글립틴 추가 병용시 1.3%, 위약 추가 병용시 2.1%였습니다.

로시글리타존 및 속방형 메트포르민에 시타글립틴을 추가 병용투여한 연구에서 18주까지 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였고, 54주까지는 각각 3.9%와 1.0%였습니다.

활력징후 및 심전도(ECG)

시타글립틴과 속방형 메트포르민 병용투여로 인하여 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았습니다.

췌장염

시타글립틴 100 mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 통합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1 이었습니다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 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, 17건)으로 보고되었습니다. [1.경고, 시타글립틴, 2)췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조]

시타글립틴

시타글립틴 단독요법에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응 중 가장 빈번히 보고된 것은 비인두염이었습니다.

서방형 메트포르민

글리벤클라미드 요법에 서방형 메트포르민 또는 위약을 추가 병용투여한 24주 임상시험에서, 병용투여군에서 가장 빈번히 보고된 이상반응(5% 초과이고 위약보다 높은 빈도로 보고된 이상반응)은 저혈당(서방형 메트포르민 13.7%, 위약 4.9%), 설사(12.5%, 5.6%) 및 구역(6.7%, 4.2%) 이었습니다.

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

시타글립틴 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m^2인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었습니다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했습니다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다(11. 전문가를 위한 정보 항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였습니다. 중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 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 보고되었습니다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 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 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였습니다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였습니다.

실험실적 검사

시타글립틴

시타글립틴과 속방형 메트포르민을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 7.6% 이고, 위약과 속방형 메트포르민을 투여받은 군에서는 8.7% 으로 유사하였습니다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었습니다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않습니다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었습니다. 혈청크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었습니다. 위약과 비교시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다.

메트포르민염산염

29주간의 메트포르민의 대조임상시험에서 약 7%의 환자에서 시험 전에 정상이었던 혈청 비타민 B_{12}값이 임상적 증후 없이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나, B_{12}-intrinsic factor complex로부터 B_{12}흡수가 저해됨에 기인한 것으로 생각되는 이러한 감소는 매우 드물게 빈혈을 수반하였으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B_{12}를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강하제와의 병용투여 여부와 관계 없이 추가로 확인된 이상반응입니다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다.

아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성피부질환을 포함하는 과민반응 [1. 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2. 다음환자에게는 투여하지 마십시오 항 참조]; 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염 [1. 경고, 시타글립틴, 2) 췌장염 항 참조]; 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도 감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통 [5. 일반적 주의, 15) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조]; 수포성 유사천포창 [5. 일반적 주의, 17) 수포성 유사천포창 참조]; 근육통; 사지통; 등 통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증; 횡문근융해

5. 일반적 주의

1) 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 대부분 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태와 연관되어 있으며 50%가 치명적입니다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하(<7.35), 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중 농도는 일반적으로 5 μg/mL을 초과하는 것으로 나타납니다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것입니다 (용법용량, 신장애 환자 항 참조). 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다 (9. 고령자에 대한 투여, 메트포르민염산염 항 참조).

덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도가 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다.

메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 합니다. 유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.

2) 간장애 환자 : 간장애는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 합니다.

3) 신기능 모니터링 : 메트포르민과 시타글립틴은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있고 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 따라서 연령에 따른 정상상한치 이상의 혈청크레아티닌치를 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안됩니다.

이 약은 치료 시작 전과, 적어도 매년 신기능 검사를 하고 정상을 확인하여야 합니다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m^2)인 경우 약 투여를 중지합니다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 합니다.

4) 비타민B_{12}치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B_{12}수치가 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B_{12}-내부인자 복합체로부터 B_{12}흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B_{12}를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 B_{12}나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B_{12}값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B_{12}측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다.

5) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.

6) 수술 : 수술과정동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여합니다.

7) 조절되던 제2형 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.

8) 저혈당 :

시타글립틴

임상시험에서 시타글립틴을 단독투여하거나 저혈당을 유발하지 않는 것으로 알려진 약물(메트포르민 또는 치아졸리딘디온)과 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 유사했습니다. 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었습니다(4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있습니다. (용법 용량 항 참조)

메트포르민염산염

저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서는 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰요소, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생합니다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여합니다.

9) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여 : 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.

10) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.

11) 특정 직업의 환자 : 이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킵니다.

12) 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위해성에 대해 알려야 합니다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 합니다.

이 약의 성분 중 메트포르민으로 인한 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 합니다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 합니다.

환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 합니다. 환자에게 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있음을 알려야 합니다. 만약 반복적으로 대변에서 이 약이 발견된다면, 의료진에게 보고하도록 하여야 하고, 환자가 대변 중 정제를 지속적으로 발견했다고 보고할 경우 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 합니다.

13) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 합니다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B_{12}결핍 가능성을 확인해야 합니다.

14) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여

시타글립틴

다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었습니다(4. 이상반응 항 참조). 그러므로 인슐린분비촉진제(예. 설포닐우레아, 메글리티니드)에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 인슐린분비촉진제의 감량을 고려할 수 있습니다.

메트포르민염산염

보통의 투여 상황에서 저혈당은 메트포르민을 단독으로 투여하는 환자에서는 발생하지 않으나 열량섭취가 불충분할 때, 격렬한 운동 후 열량보충이 되지 않을 때 또는 다른 혈당저하제(설포닐우레아, 인슐린)나 알코올(에탄올)을 병용투여시 발생할 수 있습니다. 고령의 노약자 또는 영양부족환자와 부신 또는 뇌하수체기능항진증 또는 알코올중독은 특히 저혈당에 민감할 수 있습니다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 효능차단약을 복용하는 사람에서 인지되기 어렵습니다.

15) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났습니다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지합니다.

16) 대혈관질환 합병증에 대한 결과 : 이 약 또는 다른 경구혈당강하제가 대혈관질환 합병증 위험을 감소시키는 것을 확증하는 임상시험은 없습니다.

17) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 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

제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 50 mg과 메트포르민 1000 mg을 병용하여 1일 2회 반복투여 시 두 약제 모두 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았습니다.

이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 시타글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.

시타글립틴

약물상호작용연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다 : 메트포르민, 로시글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제

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

디곡신 : 시타글립틴 100mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 C_{max}(18%)가 약간 증가하였습니다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않습니다.

메트포르민염산염

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
  인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
  에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제

2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.
- 공복 또는 영양실조
- 간장애

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.

3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있습니다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다.

4) 글리벤클라미드 : 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리벤클라미드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸습니다. 이 연구에서 단회투여와 글리벤클라미드의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.

5) 푸로세미드 : 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-푸로세미드의 약물상호작용 시험을 통해, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향 받는다는 것을 증명하였습니다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 C_{max}와 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰습니다. 메트포르민과 함께 투여했을때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max} 와 AUC가 각각 31%와 12% 더 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종 반감기가 32% 감소되었습니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.

6) 니페디핀 : 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-니페디핀의 약물상호작용 시험을 통해 니페디핀과 병용투여시 메트포르민의 혈장 C_{max}와 AUC가 각각 20%와 9% 증가하였고, 요 중 배설량이 증가하였습니다. T_{max}와 반감기에 미치는 영향은 없었습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 증가시켰습니다. 메트포르민은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타냅니다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 특정 간수송체 또는 신수송체에 영향을 미칠 수 있거나 또는 신세 뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2, multidrug and toxin extrusion(MATE) 수송체의 기질입니다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 및 MATE 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.

또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 합니다.

8) 기타 : 건강한 지원자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않았습니다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로 살리실레이트, 설폰아미드, 클로람페니콜 및 프로베네시드와 같은 단백결합률이 높은 약물과는 상호작용이 적을 것으로 보입니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.

2) 수유부에 대한 투여

시타글립틴은 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않습니다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

메트포르민 단독투여 또는 메트포르민과 인슐린 병용투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 10-17세의 제2형 소아 당뇨병 환자들을 대상으로 시타글립틴 추가 병용(자누메트정 또는 자누메트엑스알서방정으로 투여)의 안전성과 유효성이 두 개의 54주 위약 대조 임상시험에서 평가되었습니다. 두 임상시험의 통합분석 결과, 20주 간 투여 후 메트포르민 배경요법에 대한 위약 대비 시타글립틴 추가 병용의 HbA1c감소 효과가 우월한 것으로 나타났으나, 각 개별 시험에서는 일관성 있는 결과가 확인되지 않았습니다. 또한 54주에 위약 대비 시타글립틴 추가 병용의 유효성이 관찰되지 않았습니다. 따라서, 이러한 결과는 10-17세의 제2형 당뇨병 소아 환자에 대한 이 약의 투여를 뒷받침하지 않습니다.

10-17세의 제2형 당뇨병 소아 환자의 이상사례 프로파일은 성인 환자와 유사했습니다. 소아 환자에서 인슐린 배경요법 여부와 상관없이 시타글립틴은 저혈당증 위험성 증가와 관련 있었습니다.

이 약은 10세 미만 소아에 대하여 시험하지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

시타글립틴과 메트포르민은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있습니다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 환자의 신기능에 근거 하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령 자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 합니다.

시타글립틴

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

메트포르민염산염

고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 메트포르민의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였습니다. 고령화는 간 · 신기능 감소(간기능의 저하 시는 젖산의 대사능이 떨어져 유산산증이 나타날 수 있습니다)와 관련이 있으므로, 메트포르민은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 합니다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 합니다. 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있습니다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없었습니다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없습니다.

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

시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있습니다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석시에 제거되었습니다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 합니다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85 g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

식사 및 운동요법으로 또는 식사 및 운동요법과 함께 다른 혈당강하제를 투여하였을 때 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨환자를 대상으로 시타글립틴과 속방형 메트포르민과의 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었습니다. 각 시험에서 이 약이 직접 투여되지는 않았으나, 이 약과 시타글립틴 및 메트포르민 단일제 병용투여 간의 생물학적 동등성이 이미 입증되었습니다.

메트포르민과 시타글립틴의 초기 병용 요법

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~11%) 1,091 명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민의 초기 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 요인 설계 임상시험이 수행되었습니다.

이 시험에서 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용요법은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글립틴 단독요법과 비교하여 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(표4), FPG 및 2-h PPG에서도 통계적으로 유의한 감소를 나타냈습니다(p<0.001). 위약군과 비교하였을 때, HbA1c의 기저상태로부터 평균 감소는 HbA1c 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났습니다.

표 4. 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민과 시타글립틴 초기병용의 유효성을 각각의 단독요법과 비교한 24주 임상시험 결과†

	위약	시타글립틴 100 mg 1일 1회	메트포르민 500 mg 1일 2회	시타글립틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민500 mg 1일 2회	메트포르민 1000 mg 1일 2회	시타글립틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민1000 mg 1일 2회
HbA1c(%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
기저상태 (평균)	8.68	8.87	8.90	8.79	8.68	8.76
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	0.17	–0.66	–0.82	–1.40	–1.13	–1.90
위약 대비 차이 (보정 평균‡)	–	–0.83§	–0.99§	–1.57§	–1.30§	–2.07§
메트포르민 단독요법 대비 차이(보정 평균‡)	–	–	–	–0.58§	–	–0.77§
시타글립틴 단독요법 대비 차이(보정 평균‡)	–	–	–	–0.73§	–	–1.24§
HbA1C<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	15 (9.1)	35 (20.0)	41 (23.0)	79 (43.2)	68 (38.4)	118 (66.3)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)
‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.
§p<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 시타글립틴의 추가병용

메트포르민(≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7% ~ 10%) 701명을 대상으로 시타글립틴 100 mg의 추가 병용의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 24주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(표5) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다(FPG, –25.4 mg/dL; 2-h PPG, –50.6 mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA1c의 개선은 HbA1c 기저상태, 이전 당뇨병약 투여 유무, 성별, 연령, BMI 기저상태, 당뇨병 진단 이후 시간의 경과, 대사증후군의 존재, 또는 인슐린 저항성 표준 지표 (HOMA IR) 또는 인슐린 분비 표준 지표 (HOMA β)의 영향을 받지 않았습니다.

표 5. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가병용의 유효성 평가 결과(24주)†

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민(≥1500 mg/일)	위약 + 메트포르민(≥1500 mg/일)
HbA1c(%)	N = 453	N = 224
기저상태(평균)	7.96	8.03
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	–0.67	–0.02
위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균‡)	–0.65§	–
HbA1C<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	213 (47.0)	41 (18.3)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)
‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.
§p<0.001

메트포르민에 대한 시타글립틴의 추가병용을 글리피지드와 비교한 활성대조군 임상시험

메트포르민(≥1500 mg/일) 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 6.5%~10%) 1,172명을 대상으로 글리피지드(최대 20mg/일) 추가병용 대비 시타글립틴 100 mg 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험이 실시되었습니다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며, 18주 동안 혈당 조절을 최적화하기 위해 최대 20 mg/일까지 증량하였고, 이후 투여량은 일정하게 유지되었습니다(글리피지드 평균 투여량 10.3 mg/일). 이 시험에서 두 투여군 모두 기저상태 대비 HbA1c가 유의하게 개선되었습니다. 52주 후 기저상태 대비 HbA1c 감소는 시타글립틴 100 mg 1일 1회 투여군에서 –0.67 % 및 글리피지드 투여군에서 –0.67 %로 유사하였습니다.

메트포르민과 글리메피리드 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가병용

글리메피리드(≥4 mg/일) 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민(≥1500 mg/일)의 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~10.5%) 441 명을 대상으로 시타글립틴의 추가병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 24주 시점에 글리메피리드 및 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 HbA1c를 유의하게 개선하였으며 (표 6), FPG에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났습니다(–20.7 mg/dL).

표 6. 메트포르민과 글리메피리드 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)†

	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드(≥4 mg/일) + 메트포르민(≥1500 mg/일)	위약 + 글리메피리드(≥4 mg/일) + 메트포르민(≥1500 mg/일)
HbA1c(%)	N = 115	N = 105
기저상태(평균)	8.27	8.28
기저상태로부터의 변화(보정 평균‡)	–0.59	0.30
위약+ 글리메피리드 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균‡)	–0.89§	–
HbA1C<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	26 (22.6)	1 (1.0)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)
‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.
§p<0.001

메트포르민과 로시글리타존 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가병용

메트포르민(≥1500 mg/일)과 및 로시글리타존(≥4 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7%~10%) 262명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54주(18주+36주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 18주 시점에 메트포르민과 로시글리타존 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(표 7), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났습니다(FPG, –19.0 mg/dL; 2-h PPG, –37.9 mg/dL). 54주 시점에 평가된 HbA1c, FPG, 2-h PPG에 대한 감소효과는 18주 시점의 결과와 유사하였습니다.

표 7. 메트포르민과 로시글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(18주)†

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민 (≥1500mg/일) + 로시글리타존 (≥4~8mg/일)	위약 + 메트포르민 (≥1500mg/일) + 로시글리타존 (≥4~8mg/일)
HbA1c(%)	N = 168	N = 88
기저상태(평균)	8.81	8.73
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	–1.03	–0.31
위약 + 메트포르민 + 로시글리타존 대비 차이(보정 평균‡)	–0.72§	–
HbA1C<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	37 (22%)	8 (9%)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)
‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.
§p<0.001

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

인슐린(+/–메트포르민)요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~11%) 641명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 치료전 단계(run-in period)에 환자들은 안정적 용량의 인슐린(혼합형, 지속형 또는 중간형)을 단독투여 또는 메트포르민(≥1500mg/일)과 병용투여 받았으며, 해당 기간 동안 용량조절은 허용되지 않았습니다.

24주 시점에 메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴 100mg의 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 보였으며(표 8) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다(각각 –18.3mg/dL, –40.4%).

표 8. 메트포르민과 병용한 인슐린요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)†

	시타글립틴 100mg + 인슐린 + 메트포르민(≥1500mg/일)	위약 + 인슐린 + 메트포르민(≥1500mg/일)
HbA1c(%)	N = 223	N = 229
기저상태(평균)	8.73	8.60
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	–0.66	–0.13
위약 + 인슐린 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균‡,§)	–0.53¶	–
HbA1C<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	32 (14.3)	12 (5.2)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)
‡최소 제곱 평균은 첫 번째 방문에서 인슐린 사용(혼합형 vs. 비혼합형 [중간형 또는 지속형]), 기저상태에 대해 보정하였습니다.
§인슐린 계층별 상호작용 처리는 유의하지 않았습니다(p>0.10).
¶p<0.001

인슐린 글라진(+/– 메트포르민≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대상으로 시타글립틴의 인슐린 보존효과를 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 추가로 실시되었습니다. HbA1c 기저상태는 8.74% 이었고 베이스라인 인슐린 용량은 37 IU/일이었으며 환자들은 핑거스틱 공복 혈당 수치에 근거하여 인슐린 글라진 용량을 증량하도록 지시를 받았습니다. HbA1c 및 FPG를 포함하는 혈당 평가변수들이 측정되었습니다. 24주 시점에 일일 인슐린 용량 증가는 시타글립틴 100 mg 투여군에서 19 IU/일, 위약군에서 24 IU/일로 시타글립틴 100 mg 투여군에서 더 적었으며(위약군 대비 –5 IU/일, p=0.009), 메트포르민 투여 유무에 영향을 받지 않았습니다.

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

1차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 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; 울혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었습니다.

추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다 (표9).

표 9. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

주요 심혈관계 사건	시타글립틴 7,332명		위약 7,339명		위험비(HR) (95%신뢰구간)
	환자수(%)	100환자-년수 (patient-years)	환자수(%)	100환자-년수 (patient-years)	
1차 복합 평가 변수(심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증)	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)	–	
불안전 협심증으로 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)

2) 독성시험 정보

① 발암성, 변이원성, 수태능

시타글립틴

암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었습니다. 암수모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였습니다. 이 용량은 AUC비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배정도의 노출량입니다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량입니다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았습니다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫드 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았습니다.

랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배 시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배2주전부터 임신7일까지 경구투여 하였습니다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약12배)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았습니다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었습니다.

메트포르민염산염

메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않습니다. 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배입니다. 암 · 수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었습니다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었습니다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다.

복귀돌연변이시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다. 암 · 수 랫드의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았습니다.

② 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 이 약 125 mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 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 최대권장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었습니다. 랫드에서 1000 mg/kg/day (인체최대권장용량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 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 투여 후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었습니다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였습니다.

3) 의약품동등성시험 정보주)

가. 시타글립틴

시험약 지엘시타멧엑스알서방정100/1000밀리그램[지엘팜텍㈜]과 대조약 자누메트엑스알서방정100/1000밀리그램[한국엠에스디(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 시타글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	자누메트엑스알서방정 100/1000밀리그램 [한국엠에스디(주)]	2696±485	383.1±79.3	3.00 (0.50~5.00)	6.51±1.21
시험약	지엘시타멧엑스알서방정 100/1000밀리그램 [지엘팜텍㈜]	2654±469	378.9±65.5	3.00 (2.00~5.00)	6.33±0.92
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9614 ~log 1.0099	log 0.9212 ~log 1.0732	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=28)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간

나. 메트포르민

시험약 지엘시타멧엑스알서방정100/1000밀리그램[지엘팜텍㈜]과 대조약 자누메트엑스알서방정100/1000밀리그램[한국엠에스디(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 28명(공복) 및 25명(식후)의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

〈공복〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	자누메트엑스알서방정 100/1000밀리그램 [한국엠에스디(주)]	9858±2851	1491±438	3.51 (3.00~5.00)	4.16±0.74
시험약	지엘시타멧엑스알서방정 100/1000밀리그램 [지엘팜텍㈜]	9453±3137	1363±381	4.00 (2.00~5.00)	4.40±1.24
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8731 ~log 1.0286	log 0.8393 ~log 1.0074	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=28)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간

〈식후〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	자누메트엑스알서방정 100/1000밀리그램 [한국엠에스디(주)]	13695±2612	1156±223	8.00 (5.00~10.00)	4.10±0.99
시험약	지엘시타멧엑스알서방정 100/1000밀리그램 [지엘팜텍㈜]	13560±2425	1056±212	8.00 (4.00~10.02)	4.73±1.76
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9568 ~log 1.0273	log 0.8652 ~log 0.9584	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=25)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간

다. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 지엘시타멧엑스알서방정50/1000밀리그램, 지엘시타멧엑스알서방정50/500밀리그램 [지엘팜텍㈜]은 대조약 지엘시타멧엑스알서방정100/1000밀리그램[지엘팜텍㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

주) 이 약은 지엘팜텍㈜, 지엘시타멧엑스알서방정100/1000밀리그램, 지엘시타멧엑스알서방정50/1000밀리그램 및 지엘시타멧엑스알서방정50/500밀리그램과 동일한 처방 및 동일한 제조방법으로 전 공정을 신일제약(주)에서 위탁 제조하였음.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
【포장단위】 28정/병, 200정/병
【사용기한】 제조일로부터 24개월

제조의뢰자 : 대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단1로 69
제 조 자 : 신일제약(주) / 충청북도 충주시 앙성면 복상골길 28

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 정상적인 의약품 사용에도 불구하고 의약품 부작용으로 인하여 사망, 장애, 질병 등 피해를 입은 환자분께서는 부작용 피해구제 신청을 한국의약품안전관리원(14-3330, 1644-6223)에 할 수 있습니다.

대웅바이오

작성 연월일 : 2022. 11. 15
최종 개정 연월일 : 2022. 11. 15

※ 이 첨부문서 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.daewoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

000 2301840