

9. 고령자에 대한 투여

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용
인슐린(+/-메트포르민)으로만 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~11%) 64명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 주 2회 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 병행, 이중 맹검, 위대조 임상시험에 수행되었다. 치료전 근제run-in period를 거쳐 모든 연구자는 인슐린과 인슐린 유사물질(인슐린, 지중속종 주사)을 투여 받는다.

C_{max} : 최고혈중농도
 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
 $t_{1/2}$: 반감기

116: 일반 소설 만감기

시타글립틴과 메트포르민은 다 제로 신장으로 케셋되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되더라도 환자의 신기능에 근거하여 적절한 용량 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 경구로 신기능을 모니터링해야 한다.

시타글립틴
허가 전 임상시험에서 총 미투지(3884명) 중 65세 이상 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성이 차이는 없었으나 일부 고령자가 사 검사상 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

메트포르민 임상시험
고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 메트포르민과 대조 임상 시험은 성인만 한 반응율을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 고령자는 간·신장 기능 감소·기능의 저하 시는 잦은 환자의 다기능이 떨어져 유사신종이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 메트포르민을 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 조절에 있어 주의하고, 조심스럽고 증가적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 메트포르민을 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과잉투여 시의 처리

시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 간중간 성인은 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 2회투여한 경험에 있다. 시타글립틴 800 mg를 투여한 연구가 시 평균 Q1c 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없었다. 시험에서 800 mg를 초과하여 투여한 경험은 없다. 과잉투여 시에는 일반적인 다 증치로 예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상 모니터링을 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다. 시타글립틴은 투약으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 감시중인 혈액투석의 임상적으로 적절하지 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복강투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

메트포르민 임상시험
메트포르민 평균 용량 85 g까지 투여하였다. 0 려한 상태에서 유사신종이 일어나더라도 투혈당이 유발되는 않는다. 메트포르민은 원호한 혈액학적 조건과 s 170 mL/분에 이르는 흡수율로 투석된다. 따라서 프로크리과 의과용투여가 의상되는 환자에서 적절적인 제거를 제거하기 위해 투석은 유용할 수 있다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

식사와 및 운동요법으로 또는 식사 및 운동요법과 함께 다른 혈당감화제를 투여하였을 때 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시타글립틴과 흡수율 메트포르민과 흡수율 유용성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었다. 각 시험에서 이 약이 적절 투여되지는 않았으나, 이 약과 시타글립틴 및 메트포르민 단일제 병용투여 간의 생물학적 동등성이 이미 입증되었다. 메트포르민과 시타글립틴의 초기 병용 요법
식사는 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c ~5%-11%) 1,091 명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용요법의 안전성 및 효용성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 단일 설계 임상시험이 수행되었다. 이 시험에서 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용요법은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글립틴 단독요법과 비교하여 HbA1c의 유의한 개선을 나타내었으며(표 4). FPG 및 2-h PPG도 사도 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다(p<0.001). 약량군간 비교하였을 때, HbA1c의 최저치로 평가된 감소는 HbA1c가 정상(7.0)에 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났다. 표 4, 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민과 시타글립틴 초기 병용의 효용성을 각각의 단독요법과 비교한 24주 임상시험 결과*

	위약	시타글립틴 100mg 1일 1회	메트포르민 500mg 1일 2회	시타글립틴 50mg 1일 2회 + 메트포르민 1000mg 1일 2회	메트포르민 1000mg 1일 2회	시타글립틴 50mg 1일 2회 + 메트포르민 1000mg 1일 2회
-HbA1c(%)	N=165	N=75	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)	0.7	-6.66	-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 [†]

보사면(1500mg/일)과 중증증 발병으로, 해당 기간 동안 중증증으로 입원하지 않았다. 24주 시험에 메트포르민과 흡수율 병용요법에 대한 시타글립틴 100mg의 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 보였다(표 8) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(각각 -18.3mg/dL, ~40.4%). 표 8. 메트포르민과 병용한 흡수율로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 초기 병용의 효용성 평가결과(24주)*

	시타글립틴 100mg + 흡수율 메트포르민 (1500mg/일)	위약 - 흡수율 메트포르민 (1500mg/일)
HbA1c(%)	N=223	N=229
기저상태(평균)	8.73	8.60
기저상태로부터의 변화 (보정 평균)	-0.66	-0.13
위약 + 흡수율 + 메트포르민 대비 차이 (보정 평균)	-0.53 [†]	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	32 (14.3)	12 (5.2)

약을 투여받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)
최소치균 평균은 첫 진료방문에서 흡수율 사용(흡수율 vs. 비흡수율 (중간증도는 지속형)), 기저상태에 대해 보정하였다.
*인상된 저혈당 생리작용 처리는 유의하지 않았다(p>0.13).
†p<0.001
인상된 골라진 +/- 메트포르민(1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대상으로 시타글립틴의 흡수율 보충요를 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 추가로 실시되었다. HbA1c 기저상태는 8.74% 이었고 메트포르민 흡수율 용량은 37 IU/일 이었으며 환자들은 평가된 공복 혈당 수치에 근거하여 흡수율 골라진 용량을 중량화하여 치료 지시 를 받았다. HbA1c 및 FPG를 포함한 혈당 평가변수들이 측정되었다. 24주 시험에 일일 흡수율 용량 증가는 시타글립틴 100 mg 투약군에서 19IU/일, 위약군에서 24IU/일로 시타글립틴 100 mg 투약군에 더 적었으며(위약군 대비 -5IU/일, p=0.009), 메트포르민 투약군에 유의한 영향을 받지 않았다.
TECOS 실험관계 안전성 임상시험
1차 실험관계 평가변수는 실험관계 관련 사망, 비자명적 심근경색, 비자명적 뇌졸중 또는 입원을 으하는 불안정 흡수율로 최소 1건의 복합 결과이다. 2차 실험관계 평가변수는 실험관계 관련 사망, 비자명적 심근경색 또는 비자명적 뇌졸중의 최소 사건; 1차 복합 변수의 기저변 구성요소의 최소 사건; 모든 요인에 의한 사망; 실험상 사망건으로 인한 입원에 포함되었다.
추진 관찰 2건의 공동 3년 이후, 일반적 인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 실험관계에 상당한 위험이나 심해증으로 인한 입원 위험을 보이지 않았다(표 9). 표 9. 복합 실험관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

	시타글립틴 7,332명	위약 7,339명	위험비(HR) (95% 신뢰구간)
주요 실험관계 사건	환자수(%) 106환자-년수 (patient-years)	환자수(%) 100환자-년수 (patient-years)	
1차 복합 평가 변수 (실험관계 관련 사망, 비자명적 심근경색, 비자명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 흡수율)	839 (11.4)	851 (11.6)	0.98 (0.89, 1.08)
실험관계 관련 사망	311 (4.2)	291 (4.0)	-
비자명적 심근경색	275 (3.8)	286 (3.9)	-
비자명적 뇌졸중	145 (2.0)	157 (2.1)	-
불안정 흡수율로 인한 입원	108 (1.5)	117 (1.6)	-
2차 복합 평가 변수 (실험관계 관련 사망, 비자명적 심근경색, 비자명적 뇌졸중)	745 (10.2)	746 (10.2)	0.99 (0.89, 1.10)

* 비고령기증복지를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

부분	비고령기증복	비고령기증복		비고령기증복	
		AUC ₀₋₂₄ (ng hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
다조약	사우메트포르민 100/1000mg/일 2회 (한국판) (24주)	13695 ± 267	1156 ± 223	8.00 (5.00 ~10.00)	4.0 ± 0.99
시술약	지엘시타렛메트포르민 100/1000mg/일 2회 (지엘판) (24주)	1356 ± 245	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 1.3273	log 0.8652 ~log 0.9582	-	-
(AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , t _{max} 평균 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=25) AUC ₀₋₂₄ : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비고령기증복지를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간					

다. 약물동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 지엘시타렛메트포르민 50/1000mg/일 그램, 지엘시타렛메트포르민 50/500mg/일 그램(지엘판) (주)은 다 조약 지엘시타렛메트포르민 50/1000mg/일 그램(한국판) (주)과 비교용시험자료를 제출하였으나, 대조약과 동등성이 인정되었다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적 동등성을 인정하였다.
*10 약은 지엘판 (주) 지엘시타렛메트포르민 100/1000mg/일 그램, 지엘시타렛메트포르민 50/1000mg/일 그램 및 엑스 메트포르민 50/500mg/일 그램과 동일한 처방 및 동일한 제조방법으로 조 중점을 신약(주)에서 위탁 제조하였다.

■ 포장단위 : 28 정/병, 200 정/병

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

■ 제조회파 : 대한뉴팜 (주) / 경기도 화성시 향남읍 제곡공단1길 66

■ 제조자 : 시엘제약(주) / 충청남도 홍주시에성면 봉성길 28

※ 약은 어린이의 손에 닿지 않도록 보관해야 합니다.
※ 는 저온에 엄격한 품질관리를 받은 제품입니다. 만약 구입 시 유효기간 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 지문이 발견될 경우는 구입한 약국, 병역, 도매상을 통하여 교환하여 드립니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 기밀함으로 문의하여 주시기 바랍니다. (전화 : 031-778-2600)
※ 자세한 품목하기 또는 신고사항은 약약품안전나라(intos://inedr.go.mfds.go.kr)를 통해 여확인하 시기 바랍니다.
※ 약은물 부족을 통해 신 한국약은정신관련해 폐구제를 신청할 수 있습니다.

작성년월일 : 2023. 02. 07

대한뉴팜

3912600-00

스티커 / 설명서 제작업체
이주무공화LNB 매뉴얼 **패북**

날짜	2023년 3월 6일	기타	물타입	●재질 및 색상, 수량 확인해주세요. ●전화번호, 주소 등 시안 내 중요내용 반드시 확인해주세요. ●빠진글자(내용), 틀린글자(내용), 위치 확인해주세요. ●같은 데이터라도 인쇄할 때마다 색상차이가 생길 수 있습니다. 색상이 진하고(오차범위 +5~10%) 흐림 정도(오차범위 -5~10%)로는 제작업이 진행될 수 없습니다. 예) 이전 발주는 조금 진하게 인쇄되고 이번 발주는 조금 흐리게 인쇄되었다면 그 편차는 10~20% 정도로 고객님의에서 생각하신 것과 다를 수 있습니다. ※ 상기 사항의 확인 실수로 인한 책임은 당사에 없음을 고지합니다. 유익하시길 바랍니다. ※ 수정된 원본 데이터는 제공되지 않습니다.
고객사	대한뉴팜	색상 ■ 먹색(K100) —— 칼선(인쇄되지 않습니다.)		
제품명	시타포민엑스알서방정(공용)			
유형	매뉴얼팩			
인쇄	변양면 □단면			
규격	204×455mm	폰트 - 제품명 : 7포인트 이상 - 전문의약품 문구 : 7포인트 이상 - 본문 : 6포인트		
접지규격	35×35mm			
재질	캠퍼스지 50g			
관리번호	3912600-00			
※ 인쇄진행 전 시안 확인을 원칙으로 하며, 고객사에서 시안 승인 후 진행한 인쇄 결과물에 대하여 당사에는 책임이 없음을 고지합니다. 정확한 검토 부탁드립니다.				

- 재질 및 색상, 수량 확인해주세요.
- 전화번호, 주소 등 시간 내 중요내용 반드시 확인해주세요.
- 빠진글자(내용), 틀린글자(내용), 위치 확인해주세요.
- 같은 데이터라도 인쇄할 때마다 색상차이가 생길 수 있습니다. 색상이 진하고(오차범위 +5~10%) 흐릴 정도(오차범위 -5~10%)로는 재작업이 진행될 수 없습니다. 예) 이전 발주는 조금 진하게 인쇄되고 이번 발주는 조금 흐리게 인쇄되었다면 그 편차는 10~20% 정도로 고객님께서 생각하신 것과 다를 수 있습니다.

- ※ 상기 사항의 확인 실수로 인한 책임은 당사에 없음을 고지합니다. 유의하시기 바랍니다.
- ※ 수정된 원본 데이터는 제공되지 않습니다.