

시타티딘정

I Sitatidine Tab.

(시타글립틴염산염수화물)

【원료약품 및 그 분량】정 중

- 시타티딘정25밀리그램 : 이 약 1정 98.09mg 중
- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규).....28.34밀리그램  
(시타글립틴(오로서 25밀리그램)
- 기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산 마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 자하렌도하드록시프로필 셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 톱실드노란색(Y133), 포비돈
- 시타티딘정50밀리그램 : 이 약 1정 196.19mg 중
- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규).....56.69밀리그램  
(시타글립틴(오로서 50밀리그램)
- 기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산 마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 자하렌도하드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 톱실드노란색(Y133), 포비돈
- 시타티딘정100밀리그램 : 이 약 1정 392.37mg 중
- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규).....113.37밀리그램  
(시타글립틴(오로서 100밀리그램)
- 기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산 마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 자하렌도하드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 톱실드노란색(Y133), 포비돈

【성상】

밝은 노란 주황색의 원형 필름코팅정제

【효능·효과】

- 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
  2. 이전 당뇨병 약물을 복용 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
  3. 설폰닐우레아 또는 메트포르민 또는 차이폴루디디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
  4. 설폰닐우레아 및 메트포르민 병용요법, 또는 차이폴루디디온 및 메트포르민 병용요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

【용법·용량】

- 이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100 mg를 투여하며 1일 최대용량은 100 mg 이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
- 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설폰닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 항 참조).
- 신장애환자
- 신기능에 따라 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.
1. 경증의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 및 < 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
2. 중등도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 및 < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
3. 중증도의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 및 < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에서는 1일 1회 50 mg를 투여한다.
4. 중증의 신장애환자(사구체여과율(eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 및 < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장애환자 (ESRD)(사구체여과율(eGFR) < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에서는 1일 1회 25 mg를 투여한다.
- 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
    - 1) 과민반응  
시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비리성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인접집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발병 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 약인은 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 당뇨 치료요법을 실시한다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 4. 이상반응 항 참조).
  - 2) 제2형 당뇨병 환자  
시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 과식성 해당염을 포함하는 급성 해당염이 보고되었다(4. 이상반응 참조). 이 약 투여 시작 후 해당염 증상이 나타나지 시 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 해당염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
    - 1) 제형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
    - 2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자(1. 경고 항 참조)
  3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
    - 1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당농도에 도달하기 위해서 사구체여과율(eGFR) < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>를 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 복용량이 권장된다 (용법용량, 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 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다. 이 약의 임상시험에서 이 약을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 보고된 것으로 나타났다. 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 매일 이 약 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 52의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (± 메트포르민), 또는 인슐린 (± 메트포르민)의 안정된 용량에 이 약 100 mg 또는 위약을 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))과의 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응<sup>†</sup>

| 이상반응                          | 환자수 (%)                              |                              |
|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 단독요법 (18 또는 24주)              | 이 약 100 mg (443명)                    | 위약 (363명)                    |
| 비인두염                          | 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)                      |
| 로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)   | 이 약 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (184명)   | 위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (167명)   |
| 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) (222명) | 위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (209명) |
| 비인두염                          | 14 (6.3)                             | 10 (4.6)                     |
| 두통                            | 13 (5.9)                             | 5 (2.3)                      |

† ITT (Intent-to treat) 포함집단

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 이상반응은 없었다. 24주간 이 약과 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민을) 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (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 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위장관 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 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 초기 병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 이 약 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응<sup>†</sup>

| 이상반응  | 환자수(%)    |                   |                                |                                                 |
|-------|-----------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|
|       | 위약 (178명) | 이 약 100 mg (175명) | 메트포르민 500 또는 1000 mg 2회 (166명) | 이 약 500 mg씩 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 2회 (172명) |
| 상기도감염 | 9 (5.1)   | 8 (4.5)           | 19 (5.2)                       | 23 (6.2)                                        |
| 두통    | 5 (2.8)   | 2 (1.1)           | 14 (8.2)                       | 22 (5.9)                                        |

† ITT (Intent to treat) 포함집단

† 메트포르민 저장량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

이 약의 투여로 활력징후 또는 ECG/QTc 간격 포함에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

• 해당염

시타글립틴 100 mg/일 군(n=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(혈당대조약 또는 위약)(n=4817)에 무작위 배정된 20,469명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 해당염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.10이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 실험관계 안전성 임상시험에서, 급성 해당염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332 명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 7건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2. 해당염 항, TECOS 실험관계 안전성 임상시험 항 참조) TECOS 실험관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 이 약의 실험관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 이 약을 매일 100 mg (또는 기타저량에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 강화혈색소(HbA1c) 및 실험관계(CV) 위험 인자와 관련된 각각의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 이 약 투여 시 주요한 실험관계 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 0.78), 위약 투여군에서 1.9% (143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여하지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 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. 혈당측정 시 폭 수반되던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 이 약을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때, 해당 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

표 3. 이 약을 글리메피리드 (± 메트포르민) 또는 인슐린 (± 메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률<sup>†</sup>

| 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)                           | 이 약 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)      | 위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (209명)      |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
| 총 발생수 (%)                                                       | 27 (12.2)                                 | 4 (1.8)                           |
| 비율(보고된/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) (± 메트포르민)(222명) | 이 약 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민)(339명)  | 위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민)(319명)  |
| 총 발생수 (%)                                                       | 50 (15.5)                                 | 25 (7.8)                          |
| 비율(보고된/환자-년수)*                                                  | 1.06                                      | 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)(339명) | 위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민)(329명) |
| 총 발생수 (%)                                                       | 83 (25.2)                                 | 121 (36.8)                        |
| 비율(보고된/환자-년수)*                                                  | 1.7                                       | 3.6                               |
| 중증의 저혈당 (%) <sup>‡</sup>                                        | 10 (3.0)                                  | 13 (4.0)                          |

† 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였고, 혈당 측정기 반드시 수반되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군

‡ 총 발생률에 구별할만 사람이 여러 값을 보고할 수도 있음)

§ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 약물을 필요로 하지 않는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100 mg를 투여한 환자에서 이상반응으로 인한 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(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여 시 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 100 mg를 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여한 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 97명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 이 약 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균표준오차 증가는 이 약 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.