경구용 당뇨복합치료제

전문의약품

시타액트정

(시타글립틴·피오글리타존)

■ 성분·함량 1정 중

100/15밀리그램 : 시타글립틴인산염수화물(EP)(시타글립틴으로서 100mg)……128.5mg
피오글리타존염산염 (USP) (피오글리타존으로서 15mg) ……16.53mg
100/30밀리그램 : 시타글립틴인산염수화물(EP)(시타글립틴으로서 100mg)……128.5mg
피오글리타존염산염 (USP) (피오글리타존으로서 30mg) ……33.06mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(소-우유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 인산수소칼슘수화물, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈K30, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이QX321A230024주황색

■ 성 상

연한 주황색의 장방형 필름코팅정제

■ 효능·효과

이 약은 시타글립틴과 피오글리타존의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

■ 용법·용량

이 약은 시타글립틴 100mg과 피오글리타존 15mg 또는 30mg을 병용 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계 없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다.

특수 집단

이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능의 평가가 권장된다.

-추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m² 이상인 경우 신기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

-추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만인 경우 이 약을 투여하지 않는다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 시타글립틴

(1) 과민반응

시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 1) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).

(2) 췌장염

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응, 1) 시타글립틴 항 참조). 시타글립틴 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 췌장염이 의심될 경우 시타글립틴 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2) 피오글리타존

(1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 피오글리타존으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 피오글리타존의 투여 중지 또는 감량이 고려되어야 한다.

(2) 심부전 환자는 피오글리타존으로의 치료를 시작해서는 안된다. 증후성 심부전 환자에서 피오글리타존의 투여는 권장되지 않는다.

(3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰받아야 한다(5. 일반적 주의, 4) 부종 항 참고). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 피오글리타존의 투여 중단이나 용량 감소가 고려되어야 한다.

제2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서, 인슐린과 피오글리타존 15 mg 및 30 mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유병률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다. : 동맥성 고혈압(57.2 %), 말초 신경병증(22.6 %), 관상 동맥질환(19.6 %), 망막증(13.1 %), 심근경색(8.8 %), 혈관질환(6.4 %), 협심증(4.4 %), 뇌졸중 및/또는 일과성 허혈성발작(4.1 %), 및 울혈심부전(2.3 %). 이 연구에서, 인슐린단독요법에대한 187명의 환자 중 아무도 울혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할때, 피오글리타존 15 mg과 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0 %)과 피오글리타존 30 mg과 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1 %)이 울혈심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관이상의 병력을 가지고 있었다. 또한, 피오글리타존과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 %(1/345) 및 45 mg 투여군의 0.9 %(3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈심부전이 보고되었다. 이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈심부전의 증가 위험을 예보할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다. 제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과변수 시험을 수행하였다. 피오글리타존 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 피오글리타존은 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 한다.

(4) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)

PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 피오글리타존(2,605명)를 1일 1회 45 mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였다(4. 이상반응, 2) 피오글리타존, (1) 외국 임상시험 및 시판후 조사, ① 항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생률은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5 %(40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 %(37명)였다. 베이스라인에서 피오글리타존과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 %(54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였다. 피오글리타존과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 %(94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)이었다.

(5) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발현되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 (1. 경고 항 참조)
2) 심부전 환자 또는 심부전 병력 환자
3) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자
4) 간장애 환자
5) 중증 신장애 환자
6) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
7) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자(인슐린 주사에 의한 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적합하지 않다.)
8) 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자 : 이 약의 성분 중 시타글립틴은 신장으로 배설되며, 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중 농도에 도달하기 위해서 신기능에 따른 용량 조절이 필요하다.
이 약의 성분 중 피오글리타존은 중증 신장애 환자에게 금기이다.
이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능의 평가가 권장된다.
추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만인 경우 이 약을 투여하지 않는다.
2) 폐경전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) 심부전 발병 우려가 있는 심근경색, 협심증, 심근증, 고혈압성 심질환 등의 심질환이 있는 환자(순환혈장량의 증가에 의해 심부전을 발병시킬 우려가 있다.)
5) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
6) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
7) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
8) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
9) 고령자

4. 이상반응

1) 시타글립틴

(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 없다. 시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 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 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다(표 3). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다. 18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다. 이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.

표 1. 시타글립틴 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†

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100 mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 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)	시타글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴100mg+글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

† ITT (Intent-to treat) 피험자군

24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 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 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다(시타글립틴 5.2%; 위약 3.3%). 54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감염 (시타글립틴 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, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%) 24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

이상반응	환자수(%)			
	위약 (176명)	시타글립틴 100 mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회‡ (364명)	시타글립틴 50 mg씩 1일 2회+메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회‡ (372명)
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)

† ITT (Intent to treat) 피험자군

‡ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

시타글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

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 취합분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 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 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다 (1. 경고, 1) 시타글립틴, (2) 췌장염 항 및 TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조).

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

시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저 상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73m²인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다. 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

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 보고되었다. 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)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

저혈당

모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 시타글립틴을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

표 3. 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)§	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고건/환자-년수)‡	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%)§	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	21 (36.8)
비율(보고건/환자-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; ITT (Intent to treat) 군

‡ 총 발생수에 근거함(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)

§ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).

시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민 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 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

시타글립틴 100mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 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 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 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

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

(2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경고, 1) 시타글립틴, (1) 과민반응 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염(1. 경고, 1) 시타글립틴, (2) 췌장염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 2) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 실마리정보 분석·평가 결과)

(3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명)[64건]로 '저혈당' 0.26%(9명/3,453명)[9건], '소화불량', '어지러움'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 '폐렴', '당뇨합병증', '대사성산증', '낙상', '심장정지'가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '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], '어지러움' 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 예상하지 못한 약물유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 '소화불량', '어지러움'이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트리글리세라이드 증가', '저밀도지질단백증가', '고혈당'이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다.

② 시타글립틴에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 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 : 체중감소
· 일반적 심혈관 질환 : 고혈압
· 대사 및 영양 질환 : 고나트륨혈증
· 정신질환 : 발기부전

2) 피오글리타존

(1) 외국 임상시험 및 시판후 조사

① PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2,605명의 환자를 포함하여, 8,500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받았다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았다.

16 ~ 26주 위약대조 단독요법 시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험 6건을 통합하였을 때, 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 피오글리타존을 투여 받은 환자의 경우 4.5 %였고, 대조약을 투여 받은 환자의 경우 5.8 %였다. 시험 중단을 유발한 가장 흔한 이상 반응은 부적절한 혈당조절과 관련되어 있었으나 이들 이상반응의 발생률은 위약(3.0 %)에 비해 피오글리타존(1.5 %)에서 더 낮았다.

PROactive 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 피오글리타존을 투여받은 환자의 경우 9.0 %였고, 위약을 투여 받은 환자의 경우 7.7 %였다. 울혈심부전은 시험 중단을 유발한 가장 흔한 중대한 이상반응이었으며, 피오글리타존을 투여받은 환자의 1.3 %, 위약을 투여 받은 환자의 0.6 %에서 발생하였다.

② 흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험

피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표4와 같다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다. 이들 이상반응 중 어떤 것도 피오글리타존의 용량과 관련되지 않았다.

표 4. 피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
환자 비율(%)		
	위약 (259명)	피오글리타존 (606명)
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비동염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
인두염	0.8	5.1

③ 흔한 이상반응 : 16 ~ 24주 병용요법 임상시험

설포닐우레아에 피오글리타존을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체적인 발생률 및 종류는 표5와 같다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 5. 설포닐우레아에 피오글리타존을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들			
	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	위약 + 설포닐우레아 (187명)	피오글리타존 15mg + 설포닐우레아 (184명)	피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아 (189명)
부종	2.1	1.6	12.7
두통	3.7	4.3	5.3
복부팽만	0.5	2.7	6.3
체중 증가	0	2.7	5.3
	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아를 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	피오글리타존 30 mg + 설포닐우레아(351명)	피오글리타존 45 mg + 설포닐우레아(351명)	
저혈당	13.4	15.7	
부종	10.5	23.1	
상기도 감염	12.3	14.8	
체중 증가	9.1	13.4	
요로 감염	5.7	6.8	

② 동물 독성

피오글리타존염산염을 경구 투여한 마우스(100 mg/kg), 랫트(4 mg/kg 이상), 개(3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다(마우스, 랫트, 개에서 mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부전증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8.9 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다.

■ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 습기를 피하여 15~30℃에 보관
사용기간: 100/15밀리그램 제조일로부터 18개월
100/30밀리그램 제조일로부터 12개월

■ 포장단위

28정 / 상자(14정/PTP x 2)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리하에서 제조된(KGMP)적격업체 제품입니다.
※ 사용(복용) 전 본 첨부문서를 자세히 읽어보시고 첨부문서는 약과 함께 보관하십시오.
※ 정해진 용법·용량을 준수하시고 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상의하십시오.
※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용(복용)하지 마십시오.
※ 만약 구입한 시점에 유효기간 또는 사용기한이 지났거나 유통과정 중 변질·변패·오염된 의약품은 구입한 약국 및 판매처를 통해 교환 받을 수 있습니다.
※ 의약품 복용으로 인한 부작용이 발생했을 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 부작용 피해 구제를 신청 하실 수 있습니다.
※ 본 첨부문서의 최종 개정연월일 이후 변경된 내용 또는 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합 정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.

최종개정년월일: 2023. 07. 28
작성년월일: 2023. 08. 07

대우제약(주)
부산광역시 사하구 다대로 153 (신평동)
http://www.dwpharm.co.kr
소비자상담전화 (서울)02-3477-1731 (부산)051-204-3831

※ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 http://www.dwpharm.co.kr나 051-204-3831(대우제약 개발부)에서 확인할 수 있습니다.