소비자중심
ccm

현대약품은 제약업계 최초
CCM 인증 기업으로서
소비자 중심 경영을 실천합니다.

사용설명서
전문의약품
KGMP

시타피오®정 100/15mg 100/30mg

(시타글립틴인산염수화물, 피오글리타존염산염)

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

시타피오정100/15mg

■ 유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(EP) ---------- 128.5mg (시타글립틴으로서 100mg)
피오글리타존염산염(USP) ---------- 16.53mg (피오글리타존으로서 15mg)
■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (소의 우유)
■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX321A230024주황색, 인산수소칼슘수화물, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

시타피오정100/30mg

■ 유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(EP) ---------- 128.5mg (시타글립틴으로서 100mg)
피오글리타존염산염(USP) ---------- 33.06mg (피오글리타존으로서 30mg)
■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (소의 우유)
■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이QX321A230024주황색, 인산수소칼슘수화물, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상] 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 관계없이 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 45mL/min/1.73㎡ 이상인 경우 신기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.
– 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73㎡ 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 투여중지 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 관찰 받아야 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. 제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 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 일과성허혈성발작(4.1 %), 및 울혈심부전(2.3 %). 이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 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 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 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 결과 변수 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)을 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)이였다.
(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/1.73㎡ 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 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 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 100mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 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)	시타글립틴 100 mg + 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 종합 분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100mg 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 100mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회 ‡ (364명)	시타글립틴 50mg 씩 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 100mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 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), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.08(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 100mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50mL/min/1.73㎡인 경우 매일 50mg)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 100mg + 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 100mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (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 100mg 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; 평균 기준치 약 6600cells/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 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/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; 간질성 폐질환; 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 약물 유해반응은 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 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 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 시판 후 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, 이중 눈가림, 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 혈당 조절과 관련되어 있었으나 이들 이상 반응의 발생률은 위약(3.0 %)에 비해 피오글리타존(1.5 %)에서 더 낮았다. PROactive 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단 발생률은 피오글리타존을 투여 받은 환자의 경우 9.0 %였고, 위약을 투여 받은 환자의 경우 7.7 %였다. 울혈심부전은 시험 중단을 유발한 가장 흔한 중대한 이상 반응이었으며, 피오글리타존을 투여 받은 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 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다. 이들 이상 반응 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 30mg + 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 30mg + 설포닐우레아(351명)	피오글리타존 45mg + 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	

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종" 이라는 용어로 통합되었다.

④ 메트포르민에 피오글리타존을 병용 투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 전체 발생률 및 종류는 표6과 같다. 아래에 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 6. 메트포르민에 피오글리타존을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들

	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약 + 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 + 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	위약 + 메트포르민(160명)	피오글리타존 30 mg + 메트포르민(168명)
부종	2.5	6.0
두통	1.9	6.0
	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 피오글리타존 30 mg + 메트포르민을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 45 mg + 메트포르민을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응	
	환자 비율(%)	
	피오글리타존 30mg + 메트포르민(411명)	피오글리타존 45mg + 메트포르민(416명)
상기도 감염	12.4	13.5
부종	5.8	13.9
두통	5.4	5.8
체중 증가	2.9	6.7

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종" 이라는 용어로 통합되었다.

⑤ 인슐린에 피오글리타존을 병용투여한 임상시험들에서 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표7과 같다. 아래 요약된 반응은 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 시험된 최고 용량으로 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 7. 인슐린에 피오글리타존을 병용 투여한 16 ~ 24주 임상시험들

	16주 위약대조 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약+인슐린을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 30mg + 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	위약 + 인슐린(187명)	피오글리타존 15mg + 인슐린(191명)	피오글리타존 30mg + 인슐린(188명)
저혈당	4.8	7.9	15.4
부종	7.0	12.6	17.6
상기도 감염	9.6	8.4	14.9
두통	3.2	3.1	6.9
체중 증가	0.5	5.2	6.4
요통	4.3	2.1	5.3
어지럼증	3.7	2.6	5.3
복부팽만	1.6	3.7	5.3
	24주 비-대조, 이중 눈가림 임상시험 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 피오글리타존 30mg + 인슐린을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존 45mg + 인슐린을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상반응		
	환자 비율(%)		
	피오글리타존 30mg + 인슐린(345명)	피오글리타존 45mg + 인슐린(345명)	
저혈당	43.5	47.8	
부종	22.0	26.1	
체중 증가	7.2	13.9	
요로 감염	4.9	8.7	
설사	5.5	5.8	
요통	3.8	6.4	
혈중 크레아티닌 키나아제(CK) 상승	4.6	5.5	
부비동염	4.6	5.5	
고혈압	4.1	5.5	

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종" 이라는 용어로 통합되었다.

⑥ PROactive 임상시험에서 보고된 흔한 이상 반응의 전체 발생률 및 종류는 표8과 같다. 아래 요약된 반응은, 5%를 초과하여 발생한 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자들에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자에서 더 흔하게 발생한 이상 반응을 나타낸다.

표 8. PROactive 임상시험: 피오글리타존을 투여 받은 환자의 5%에서 보고된 이상 반응 및 위약에 비해 더 흔하게 보고된 이상 반응의 발생률 및 종류

	환자 비율(%)	
	위약(2633명)	피오글리타존(2605명)
저혈당	18.8	27.3
부종	15.3	26.7
심부전	6.1	8.1
사지 통증	5.7	6.4
요통	5.1	5.5
흉통	5.0	5.1

평균 환자 추적 기간은 34.5개월이었다.

⑦ 울혈심부전 : 16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈심부전과 관련된 이상반응 발생률은 표9와 같다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었다.

표 9. 기타 이상 반응(울혈심부전)

설포닐우레아에 병용하여 피오글리타존 또는 위약을 투여 받은 환자					
	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 설포닐우레아 (187명)	피오글리타존 15mg + 설포닐우레아 (184명)	피오글리타존 30mg + 설포닐우레아 (189명)	피오글리타존 30mg + 설포닐우레아 (351명)	피오글리타존 45mg + 설포닐우레아 (351명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	2 (1.1 %)	0	0	1 (0.3 %)	6 (1.7 %)
입원	2 (1.1 %)	0	0	0	2 (0.6 %)
인슐린에 병용하여 피오글리타존 또는 위약을 투여 받은 환자					
	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 인슐린 (187명)	피오글리타존 15mg + 인슐린 (191명)	피오글리타존 30mg + 인슐린 (184명)	피오글리타존30mg + 인슐린 (345명)	피오글리타존45mg + 인슐린 (345명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	0	2 (1.0 %)	2 (1.1 %)	3 (0.9 %)	5 (1.4 %)
입원	0	2 (1.0 %)	1 (0.5 %)	1 (0.3 %)	3 (0.9 %)
메트포르민에 병용하여 피오글리타존 또는 위약을 투여 받은 환자					
	환자수(%)				
	위약대조 임상시험 (16주)			비-대조, 이중 눈가림 임상시험 (24주)	
	위약 + 메트포르민 (160명)	피오글리타존 30mg + 메트포르민 (168명)		피오글리타존 30mg + 메트포르민 (411명)	피오글리타존45mg + 메트포르민 (416명)
최소 1건 이상의 울혈심부전 사례	0	1 (0.6 %)		0	1 (0.2 %)
입원	0	1 (0.6 %)		0	1 (0.2 %)

⑧ 제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 피오글리타존 1일 용량 30~45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10~15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여 받았다. 이 임상시험에서 보고된 울혈심부전 관련 이상반응의 발생률은 표10과 같다.

표 10. 피오글리타존 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈심부전 환자에서의 기타 이상반응 (울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	피오글리타존(262명)	글리부리드(256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망 (판결됨)	5 (1.9 %)	6 (2.3 %)
울혈심부전 악화로 인한 1박 입원 (판결됨)	26 (9.9 %)	12 (4.7 %)
울혈심부전으로 인한 응급실 방문 (판결됨)	4 (1.5 %)	3 (1.2 %)
시험 기간 동안 울혈심부전 진행을 경험한 환자	35 (13.4 %)	21 (8.2 %)

⑨ PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈심부전 사례는 표11과 같다.

표 11. PROactive 임상시험에서의 기타 이상 반응 (울혈심부전)

	피험자 수(%)	
	위약(2,633명)	피오글리타존(2,605명)
울혈성 심부전 사례로 인한 최소 1회 이상 입원	108 (4.1 %)	149 (5.7 %)
치명적	22 (0.8 %)	25 (1.0 %)
비-치명적 입원	86 (3.3 %)	124 (4.7 %)

701824-230800

⑩ 심혈관계 안전성 : PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군(n = 2,605), 피오글리타존을 1일 용량 45mg까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE저해제, 안지오텐신II수용체 차단제, 칼슘채널차단제, 질산염 제제, 이뇨제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화헤모글로빈(HbA1c)는 8.1 %였다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었다. 이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(MI)을 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 윗부분의 주요 하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례이든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다. 피오글리타존을 투여 받은 피험자 총 514명(19.7 %) 및 위약을 투여 받은 피험자 총 572명(21.7 %)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p = 0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였다. 이러한 복합 변수 중 최초 사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표12와 같다.

표 12. PROactive : 심혈관계 복합 평가 변수 중 각 변수에 대한 최초 발생 횟수 및 총 사례 수

심혈관계 사례	위약 2,633명		피오글리타존 2,605명	
	최초 사례 n(%)	총 사례 수 n	최초 사례 n(%)	총 사례 수 n
모든 사례	572 (21.7)	900	514 (19.7)	803
모든 원인에 의한 사망	122 (4.6)	186	110 (4.2)	177
비치명적 심근 경색	118 (4.5)	157	105 (4.0)	131
뇌졸중	96 (3.6)	119	76 (2.9)	92
급성 관상 동맥 증후군	63 (2.4)	78	42 (1.6)	65
심혈관 중재술(CABG/PCI)	101 (3.8)	240	101 (3.9)	195
다리 대절단	15 (0.6)	28	9 (0.3)	28
다리 혈관 재건술	57 (2.2)	92	71 (2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percutaneous intervention)

⑪ 체중 증가 : 피오글리타존을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으나, 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다. 16 ~ 26주 무작위 배정, 이중 눈가림 단독요법 임상시험 및 16 ~ 24주 병용요법 임상시험, 그리고 PROactive 임상시험에서의 피오글리타존과 위약에 대한 체중 변화는 표13 및 14와 같다.

표 13. 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 기간 동안 기저치로부터의 체중 변화(kg)

		대조군(위약)	피오글리타존 15mg	피오글리타존30mg	피오글리타존45mg
		중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
단독요법 (16~26주)		-1.4 (-2.7/0.0) n = 256	0.9 (-0.5/3.4) n = 79	1.0 (-0.9/3.4) n = 188	2.6 (0.2/5.4) n = 79
병용요법 (16~24주)	설포닐우레아	-0.5 (-1.8/0.7) n = 187	2.0 (0.2/3.2) n = 183	3.1 (1.1/5.4) n = 528	4.1 (1.8/7.3) n = 333
	메트포르민	-1.4 (-3.2/0.3) n = 160	N/A	0.9 (-1.3/3.2) n = 567	1.8 (-0.9/5.0) n = 407
	인슐린	0.2 (-1.4/1.4) n = 182	2.3 (0.5/4.3) n = 190	3.3 (0.9/6.3) n = 522	4.1 (1.4/6.8) n = 338

표 14. PROactive 임상시험에서 이중 눈가림 치료 기간 동안 피오글리타존을 투여 받은 피험자 vs 위약을 투여 받은 피험자에서의 체중 변화 중앙값

	위약	피오글리타존
	중앙값 (25th/75th%)	중앙값 (25th/75th%)
최종 방문 시 기저치로부터의 체중 변화(kg)	-0.5 (-3.3, 2.0) n = 2,581	+3.6 (0.0, 7.5) n = 2,560

단, 피오글리타존 및 위약 모두에 대한 노출 기간 중앙값은 2.7년이었다.

⑫ 부종 : 피오글리타존 복용으로 유발된 부종은 피오글리타존을 중단할 경우 가역적이다. 울혈심부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않다. 피오글리타존에 대한 임상 연구 그리고 PROactive 임상시험에서 발생한 부종 관련 이상 반응의 빈도 및 종류는 표15 및 표16과 같다.

표 15. 피오글리타존을 투여 받은 피험자에서의 부종 관련 이상 반응

		피험자 수(%)			
		위약	피오글리타존 15mg	피오글리타존 30mg	피오글리타존 45mg
단독요법 (16 ~ 26주)		3 (1.2 %) n = 259	2 (2.5 %) n = 81	13 (4.7 %) n = 275	11 (6.5 %) n = 169
병용요법 (16 ~ 24주)	설포닐우레아	4 (2.1 %) n = 187	3 (1.6 %) n = 184	61 (11.3 %) n = 540	81 (23.1 %) n = 351
	메트포르민	4 (2.5 %) n = 160	N/A	34 (5.9 %) n = 579	58 (13.9 %) n = 416
	인슐린	13 (7.0 %) n = 187	24 (12.6 %) n = 191	109 (20.5 %) n = 533	90 (26.1 %) n = 345

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종" 이라는 용어로 통합되었다.

표 16. PROactive 임상시험에서 피험자에서의 부종 관련 이상반응

피험자 수(%)	
위약 2,633명	피오글리타존 2,605명
419 (15.9 %)	712 (27.3 %)

단, 말초부종, 전신부종, 오목부종 및 체액 저류에 대한 용어는 "부종" 이라는 용어로 통합되었다.

⑬ 간에 대한 작용 : 현재까지의 피오글리타존에 대한 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존에 의한 간독성에 대한 근거는 없었다. 임상시험의 첫 48주 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 혈청 ALT 수치를 측정하였을 때, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우에 대한 발생률을 평가하기 위해 피오글리타존을 메트포르민 및 인슐린 요법에 병용 투여한 것을 글리부리드와 비교한 한 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 3년 임상시험이 특별히 설계되었다. 피오글리타존을 투여 받은 피험자 1,051명 중 총 3명(0.3 %), 글리부리드를 투여 받은 피험자 1,046명 중 총 9명(0.9 %)이 정상범위 상한치의 3배를 초과한 ALT 수치를 나타냈다. 현재까지 피오글리타존 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존을 투여 받은 피험자 중 정상범위 상한치의 3배를 초과한 혈청 ALT 수치 및 이에 상응하는 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 총 빌리루빈 수치를 보인(이 둘의 조합은 중증 약물 유발 간 손상 가능성을 암시함) 피험자는 없었다.
⑭ 저혈당 : 피오글리타존 임상시험에서 저혈당 이상 반응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사 (fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았다.
설포닐우레아에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30mg의 경우 3.7 %, 위약의 경우 0.5 %였다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 15mg의 경우 7.9 %, 피오글리타존 30mg의 경우 15.4 %, 위약의 경우 4.8 %였다. 설포닐우레아에 병용 투여한 24주 임상시험(15.7 % vs. 13.4 %) 및 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험(47.8 % vs. 43.5 %) 모두에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30mg에 비해 피오글리타존 45mg에서 더 높았다.
이들 4건의 임상시험에서 3명의 피험자가 저혈당으로 인해 입원하였다. 3명의 피험자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 피오글리타존 30mg(0.9 %)을 투여 받고 있었다. 추가로 14명의 피험자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당(피험자의 평상시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였다. 이들 피험자들은 설포닐우레아와 병용하여 피오글리타존 45mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 피오글리타존 30mg 또는 45mg(12명)을 투여 받고 있었다.
⑮ 방광암 : 2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과관계는 확인할 수 없었다.
⑯ 임상검사치에의 영향
〈1〉 혈액학 : 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 위약을 투여 받은 환자의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1 % ~ +1 %인 것에 비하여, 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 평균 헤모글로빈 수치가 2 % ~ 4 %로 감소하였다. 이러한 변화는 치료 시작 후 첫 4 ~ 12주 이내에 주로 발생하였으며 이후에 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변화는 피오글리타존 투여와 관련된 혈장용적 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않다.
〈2〉 크레아틴키나아제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아틴키나아제(CK)를 임상시험 계획서에 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CK 단독 상승이 피오글리타존을 투여 받은 피험자 9명(0.2 %)에서(수치 = 2,150 ~ 11,400IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여 받은 피험자에서는 관찰되지 않았다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 상승이 발견되었으며, 한명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 반응과 피오글리타존 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

(2) 시판 후 경험
피오글리타존의 시판 후 사용 기간 동안 다음 이상반응들이 확인되었다. 이들 이상반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 해당 이상반응의 발생률을 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.
· 시력 감소를 동반한 당뇨병성 황반부종의 발병 또는 악화
· 치명적 및 비-치명적인 간부전
피오글리타존을 투여 받은 이전에 심장 질환의 병력이 있거나 없는 환자 모두 및 인슐린을 병용 투여하거나 하지 않은 환자 모두에서 울혈심부전에 대한 시판 후 보고가 보고되었다.
시판 후 경험에서 임상시험에서 일반적으로 관찰된 정도를 초과하여 비정상적으로 빠른 체중 증가에 대한 보고가 있었다. 이러한 체중 증가를 경험한 환자들은 과도한 부종 및 울혈심부전과 같은 체액 축적 및 용적 관련 사례에 대하여 평가되어야 한다.

(3) 국내 시판 후 조사
① 국내에서 재심사를 위하여 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.80 % (377/13,454명, 445건)로 보고되었고, 이 중 심혈관계 유해사례는 1.37 %(184/13,454명)였다. 피오글리타존과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 1.58 %(212명/13,454명, 236건)로 조사되었으며, 부종 0.54%(73명/13,454명, 74건), 체중증가 0.46 %(62명/13,454명, 62건), 저혈당증 0.13%(17명/13,454명, 17건), 어지럼 0.07 %(9명/13,454명, 9건), 상기도감염 0.03 %(4명/13,454명, 4건), 혈당 증가 0.04 %(6명/13,454명, 6건), ALT/AST 상승 0.03 %(4명/13,454명), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통, 두통 0.02 %(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 호흡곤란, 가려움 0.01 %(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 떨림, 오한, 위장자질환, 복통, 명치불편, 저린감, 떨림, 근육경직, 머리불편, 간효소 증가, 간질환 악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔힘없음증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 심장기능상실, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 각 1건으로 나타났다. 이 중 중대한 약물유해사례는 부종, 간질환악화, 무릎이상, 뇌졸중이 각 0.01 %(1명/13,454명, 1건)이었다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 약물유해사례는 0.41 %(55명/13,454명, 63건)으로 어지럼(0.07 %(9명/13,454명, 9건), 식욕부진, 변비, 위쪽 복통이 0.0%(3명/13,454명, 3건), 가슴통증, 피로, 쇠약, 소화불량, 구역, 가침, 가려움, 떨림 0.01 %(2명/13,454명, 2건), 가슴불쾌, 위장자 질환, 명치불편, 복부팽만, 저린감, 오한, 근육경직, 머리불편, 간질환악화, 두드러기, 습진, 관절통, 무릎이상, 팔 힘없음증, 단백뇨, 혈중크레아티닌 증가, 불안, 불면증, 졸림, 단순헤르페스, 시각흐림, 고혈압, 기립저혈압, 두근거림, 뇌졸중, 성기능이상, 심근경색증, 복통, 심장기능상실이 각 1건 보고되었다(재심사결과 반영).
② 티아졸리딘디온계 약물의 심혈관계 위험과 관련한 분석 결과, 전체 환자 13,454명 중 심혈관계 동반질환(뇌혈관 장애 포함)이 있는 환자는 3,224명(23.96 %)이었으며, 심혈관계 동반질환이 없는 환자는 10,230명(76.04 %)이었다. 심혈관계 유해사례, 부종의 발현율이 심혈관계 동반질환이 있는 환자에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다(표17 참고).

표 17. 심혈관계 동반질환 유무에 따른 심혈관계 유해사례 및 심혈관계 이외의 유해사례

	심혈관계 동반질환이 있는 환자 (3,224명)	심혈관계 동반질환이 없는 환자 (10,230명)
심혈관계 유해사례	2.48 %(80명)	1.02 %(104명)
부종	1.15 %(37명)	0.44 %(45명)
심혈관계 이외의 유해사례	2.67 %(86명)	1.22 %(125명)
어지럼	0.25 %(8명)	0.08 %(8명)

③ 신장애 환자에서의 발현율(19.39 %, 19/98명)은 신장애가 없는 환자에서의 발현율(2.68 %, 358/13,356명)보다 통계적으로 유의하게 높았다 (p < 0.0001, odds ratio = 4.787).
④ 간장애 환자에서의 발현율(8.33 %, 23/276명)은 간장애가 없는 환자에서의 발현율(2.69 %, 354/13,178명)보다 통계적으로 유의하게 높았다(p < 0.0001, odds ratio = 1.719).

5. 일반적 주의
1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 : DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.
2) 수포성 유사천포창 : DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.
3) 방광암 : 이 약의 성분인 피오글리타존은 방광암 위험 증가와 관련이 있을 수 있다. 피오글리타존이 방광암에 대한 종양 촉진인자인지 아닌지를 결정하기에는 자료가 부족하다. 따라서 이 약을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안 되며 이 약을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안 된다.
4) 부종
이 약의 성분인 피오글리타존의 임상시험에서, 피오글리타존을 투여한 환자에서 위약을 투여한 환자에 비해 부종이 더 흔하게 보고되었고 용량과 관련이 있다. 시판 후 사용에서, 부종의 새로운 발현 또는 악화가 보고되었다. 이 약은 부종 환자에게 주의해서 사용해야 한다.
피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온은 체액 저류를 일으킬 수 있고 이로 인해 울혈성 심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 울혈성 심부전의 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 이 약을 투여한 환자들은 울혈성 심부전의 징후 및 증상에 대해 모니터링 되어야 한다.
5) 배란 : 이 약의 성분인 피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 같이 일부 폐경전 무배란증 여성에서 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과 이러한 환자들에서 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 피오글리타존의 배란에 대한 영향은 임상시험을 통해 연구되지 않았으므로, 발생의 빈도는 알려지지 않았다. 이 약을 투여하는 모든 폐경 전 여성에 대하여 적절한 피임이 권장된다.
6) 간에 대한 작용 : 이 약의 성분 중 피오글리타존을 투여한 환자들에서 치명적 및 비치명적 간부전에 대한 시판 후 보고가 있었으나, 이러한 보고들은 인과관계 확립에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않았다. 피오글리타존에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없다.
제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, ALP 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.
피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 된다.
다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있다.
7) 황반부종 : 이 약의 성분인 피오글리타존의 시판 후 조사에서 황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 한다.
8) 골절 : 이 약의 성분인 피오글리타존의 PROactive시험에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자가 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존(n = 2,605), 피오글리타존 용량을 1일 45mg까지 강제 적정 또는 위약(n = 2,633)군에 무작위 배정되었다. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5 %(23/905)였는데 비해, 피오글리타존의 경우 5.1 %(44/870)였다. 이러한 차이는 치료 첫 해 후에 관찰되었으며, 시험 기간 동안 지속되었다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 하지와 원위 상지(distal upper limb)를 포함한 비척추 골절이었다. 피오글리타존(1.7%)로 치료 받은 남성에서는 위약(2.1%) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았다. 시판 후 조사 결과, 남성과 여성 모두에게 골절이 보고되었다. 피오글리타존으로 장기간 치료 시 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.
9) 대혈관 합병증 : 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았다.

6. 상호작용
시타글립틴과 피오글리타존의 약물상호작용에 대한 연구 및 다른 약물들과 시타글립틴/피오글리타존 복합제 간의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 개개 약물에 대한 연구 결과는 아래와 같다.
1) 시타글립틴
약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.
제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.
사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
디곡신: 시타글립틴 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않다.
2) 피오글리타존
(1) 강력한 CYP2C8 저해제
CYP2C8 저해제(예, 겜피브로질)는 피오글리타존의 노출(혈청 농도-시간 곡선하 면적, 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 겜피브로질이나 다른 강력한 CYP2C8 저해제와 병용할 경우 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있다.
(2) CYP2C8 유도제
CYP2C8 유도제(예, 리팜핀)은 피오글리타존의 노출(AUC)을 유의하게 감소시킨다. 따라서 피오글리타존으로의 치료 중에 CYP2C8 유도제 투여를 시작하거나 중단할 경우 임상 반응에 근거하여 당뇨병 치료법을 변경할 필요가 있을 수 있다.
(3) 약물-약물 상호작용

표 18. 다른 약물의 전신 노출에 대한 피오글리타존 병용 투여의 영향

피오글리타존 투여 용량(mg)*	병용 투여된 약물				
	약물명 및 투여 용량	AUC변화†		Cmax변화†	
45mg (n = 12)	와파린				
	매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치 = 35 ± 5%	R-와파린	↓3%	R-와파린	↓2%
		S-와파린	↓1%	S-와파린	↑1%
45mg (n = 12)	디곡신				
	1일 2회 0.200mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250mg 투여(유지 용량, 7일)	↑15%		↑17%	
21일 동안 1일 45mg 투여 (n = 35)	경구용 피임약				
	21일 동안 [에티닐 에스트라디올(EE) 0.035mg + 노르에틴드론(NE) 1mg] 투여	EE	↓11%	EE	↓13%
		NE	↑3%	NE	↓7%
45mg (n = 23)	펙소페나딘				
	7일 동안 1일 2회 60mg 투여	↑30%		↑37%	
45mg (n = 14)	글리피지드				
	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓3%		↓8%	
8일 동안 1일 1회 45mg 투여 (n = 16)	메트포르민				
	8일째에 1,000mg 단회 투여	↓3%		↓5%	
45mg (n = 21)	미다졸람				
	15일째에 7.5mg 단회 투여	↓26%		↓26%	
45mg (n = 24)	라니티딘				
	7일 동안 1일 2회 150mg 투여	↑1%		↓1%	
4일 동안 1일 1회 45mg 투여 (n = 24)	니페디핀 서방형				
	4일 동안 1일 1회 30mg 투여	↓13%		↓17%	
45mg (n = 25)	아토르바스타틴 칼슘				
	7일 동안 1일 1회 80mg 투여	↓14%		↓23%	
45mg (n = 22)	테오필린				
	7일 동안 1일 2회 400mg 투여	↑2%		↑5%	

*따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여
†% 변화(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우 = 0%); ↑ 및 ↓ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

표 19. 피오글리타존의 전신 노출에 대한 병용 약물의 영향

병용 투여된 약물 및 투여 용량	피오글리타존		
	투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax 변화†
겜피브로질 600mg 1일 2회, 2일간 투여(n = 12)	30mg 단회 투여	↑3.4배‡	↑6%
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 28)	45mg	↑34%	↑14%
리팜핀 600mg 1일 1회, 5일간 투여(N=10)	30mg 단회 투여	↓54%	↓5%
펙소페나딘 60mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 23)	45mg	↑1%	0%
라니티딘 150mg 1일 2회, 4일간 투여(n = 23)	45mg	↓13%	↓16%
니페디핀 서방형 30mg 1일 1회, 7일간 투여(n = 23)	45mg	↑5%	↑4%
아토르바스타틴 칼슘 80mg 1일 1회, 7일간 투여 (n = 24)	45mg	↓24%	↓31%
테오필린 400mg 1일 2회, 7일간 투여(n = 22)	45mg	↓4%	↓2%

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여
† 평균비(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우 = 1배); % 변화(병용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우 = 0 %); ↑ 및 ↓ 표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄
‡ 피오글리타존의 반감기는 겜피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었다.

7. 임부에 대한 투여
이 약 및 이 약의 개별 성분에 대한 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없다. 이 약의 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
1) 시타글립틴
임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
2) 피오글리타존
피오글리타존은 기관형성기 동안 랫트에서 80mg/kg까지 경구 투여량에서 또는 토끼에 160mg/kg까지 투여했을 때 기형발생이 없었다(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 17 배 및 40 배). 분만 지연 및 배자독성(착상후 손실 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소)이 경구 투여량 40mg/kg/day(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 10 배) 이상을 투여한 랫트에서 관찰되었다. 랫트의 자손에서 기능적인 또는 행동적인 독성이 발견되지 않았다. 토끼에서 160mg/kg(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 40배)의 경구 투여량에서 배자독성이 관찰되었다. 10mg/kg (mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 2배)이상의 경구 투여량에서 랫트 자손의 경우, 체중 감소에 의한 출생 후 발육의 지연이 임신 후기와 수유기 동안 관찰되었다. 임신 여성에 대한 적절하고 잘 대조된 임상시험은 없다. 동물실험에서 최대 사람 권장 용량의 10배~40배 용량에서 착상 후 손실률 증가, 발생 지연, 태자 체중 감소 및 분만 지연이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 정당화하는 경우에만 임신 중에 이 약을 사용하여야 한다.
임신 중 비정상적인 혈당치는 신생아 유병률 및 사망률의 증가뿐만 아니라, 선천성 기형의 높은 발생빈도와 관련이 있다. 임신 중에 혈당치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하기 위하여 인슐린을 사용할 것을 권장한다.

8. 수유부에 대한 투여
이 약의 성분이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 알려져 있다. 수유 중에는 이 약을 투여하지 않는다. 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
1) 시타글립틴
시타글립틴은 랫드에서 유즙과 혈장에서 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.
2) 피오글리타존
피오글리타존이 인체의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 피오글리타존은 수유 중인 랫트의 유즙으로 분비된다. 많은 약물이 인체의 유즙으로 이행되고 피오글리타존이 수유 중인 영아에서 중대한 이상반응을 유발할 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 피오글리타존 투여의 중요성을 고려하여, 수유를 중단할 지 또는 피오글리타존을 중단할 지를 결정하여야 한다.

9. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에 대해 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여
이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 이 약의 성분인 시타글립틴은 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되어 있기 쉬우므로, 고령자에서 용량 선정 시 주의를 해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능의 평가가 권장된다. 이 약의 성분인 피오글리타존은 75세 이상의 환자에 대해 주의하여 사용한다 (1. 경고, 2) 피오글리타존 항 참조)

11. 과량투여시의 처치
이 약의 과량 투여 경험은 없다. 이 약의 과량 투여시의 처치 방법은 개별 성분에 대한 정보를 참고할 수 있다.
1) 시타글립틴
시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800mg까지 단회투여한 경험이 있다. 시타글립틴 800mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시를 하며, 환자의 상태에 따라 보조요법 등)를 실시한다.
시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.
2) 피오글리타존
비교 임상시험 중에, 피오글리타존을 과량 투여한 1건의 증례가 보고되었다. 남성 환자가 4일간 120mg/day씩 복용하였고, 다음 7일간은 180mg/day씩 복용하였다. 그 환자는 이 기간 동안 어떤 임상적인 증상도 부인하였다.
과량투여 시간이 발생하면, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 지지요법을 시작하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리 작용
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절 개선을 위해 시타글립틴인산염수화물과 피오글리타존염산염을 복합한 고정 용량 복합제이다. 시타글립틴은 디펩티딜펩티다제-4(DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 의존적 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과). 피오글리타존은 PPARγ (Peroxisome proliferator activated receptor gamma)에 작용하는 티아졸리딘디온계 약물로 체내에서 인슐린 반응을 촉진하지 않으면서 말초와 간에 작용하여 인슐린 저항성을 감소시켜 포도당 이용을 증가시키고 포도당 생성을 감소시키는 등 인슐린 저항성을 개선하여 혈당 감소 효과를 나타낸다.
2) 약동학적 정보 주1)
시험약 시타피오정100/15밀리그램(현대약품(주))과 대조약 자누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)(한국엠에스디(주)) 및 액토스정15밀리그램(피오글리타존염산염)(다케다제약(주))을 2x2 교차시험으로 시험약 1정 및 각 대조약 1정씩을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 35명의 혈중 시타글립틴 및 피오글리타존을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
주1. 이 약은 대우제약(주) 시타피오정100/15밀리그램(시타글립틴/피오글리타존), 시타피오정100/30밀리그램(시타글립틴/피오글리타존)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 대우제약(주)에 위탁 제조하였음.
3) 임상시험 정보
피오글리타존 단독요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용
피오글리타존(≥30mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7% ~ 10%) 353명을 대상으로 시타글립틴과 피오글리타존 병용요법의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24주 시점에 피오글리타존 병용 요법에 시타글립틴 100mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타내었으며 (표 20), FPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(-17.7mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA1c의 개선은 HbA1c 기저치에, 이전 당뇨병 약 투여 유무, 성별, 연령, 인종, BMI 기저치에, 당뇨병 진단으로부터 시간의 경과, 대사증후군 유무, 또는 인슐린 저항성 표준 지표(HOMA-IR) 또는 인슐린 분비 표준 지표(HOMA-β)의 영향을 받지 않았다.

표 20. 피오글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 100mg 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)†

	시타글립틴 100mg + 피오글리타존(≥30mg/일)	위약 + 피오글리타존(≥30mg/일)
HbA1c(%)	N = 163	N = 174
기저상태(평균)	8.05	8.00
기저상태로부터의 변화 (조정 평균‡)	-0.85	-0.15
위약 + 피오글리타존 대비 차이(조정평균‡)	-0.70§	-
HbA1c(7% 미만) 도달한 환자수 (%)	74 (45.4)	40 (23.0)

† 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).
‡ 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.
§ p<0.001
4) 독성시험 정보
각 단일제에 대하여 알려진 독성은 다음과 같다
(1) 시타글립틴
① 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수 모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가하였고, 암컷에서는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배 정도의 노출이다. 간의 종양은 150mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다. 암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양발생률이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전독성시험, 랫드 간세포 체외염색체DNA 용출시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험 등 일련의 유전독성시험에서 변이원성이나 염색체이상을 나타내지 않았다. 랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 [illegible] 암컷에서 [illegible] 수태능에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다. 고용량에서 [illegible] 25배 및 100배에서는 용량과 관련된 재흡수의 증가가 관찰되었다.
② 생식독성
랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능과 태아에 손상을 일으키지 않았다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 명확히 필요한 경우에만 사용한다.
시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기) 동안 투여 시 랫드에서 최고 250mg/kg, 토끼에서 최고 125mg/kg 또는 AUC 비교를 근거로 한 인체 최대권장용량의 각각 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000mg/kg/day(사람에서의 최대권장용량인 100mg/day의 약 100배) 용량을 경구투여 한 경우 [illegible] 발생률이 증가하였다. 임신 6일에서 수유 21일까지 1000mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 기능이나 행동상의 이상은 관찰되지 않았다.
시타글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.
(2) 피오글리타존
① 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫트를 대상으로 63mg/kg (mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4mg/kg/day 이상(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 1배)의 수컷 랫트에서 발견되었다. 암수 마우스를 대상으로 100mg/kg/day(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.
피오글리타존염산염은 복귀돌연변이시험, 포유류세포 염색체이상시험(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적 DNA 합성시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 없었다.
교배의 임신 전 및 전체기간 동안 매일 피오글리타존염산염을 경구투여로 40mg/kg까지(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수태능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.
② 동물 독성
피오글리타존염산염을 경구 투여한 마우스(100mg/kg), 랫트(4mg/kg 이상), 개(3mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다(마우스, 랫트, 개에서 mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 2배). 1년간의 랫트 연구에서 명백한 심장 기능부전에 의한 약물-연관성 조기 사망이 160mg/kg/day(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8.9mg/kg(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났으나, 32mg/kg(mg/㎡을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다.

[포장단위] 28정 / 상자 (14정 / PTP X 2)

[저장방법] 차광기밀용기, 습기를 피하여 15~30℃에 보관

※ 직사광선을 피하여 보관하십시오.
※ 이 약은 의사, 약사와 상의 후 복용하십시오.
※ 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 오용을 막고, 품질을 보호, 유지하기 위해 다른 용기에 넣어 사용하지 마십시오.
※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해 주십시오.
※ 이 제품의 내용에 대한 문의는 구입처나 사용설명서에 표시된 제품 문의처로 문의하십시오.
※ 이 약을 투여받은 후 알레르기 증상(발진, 발적, 가려움)이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 의사 또는 약사와 상의하십시오.
※ 이 사용설명서 작성연월일(2023년 08월 18일) 이후 변경된 내용은 현대약품(주) 홈페이지(http://www.hyundaipharm.co.kr/)나 제품문의처 (☎ 1666-9979)에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (☎ 14-3330, 1644-6223)

제조의뢰자 : 현대약품(주)
충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55
제조자 : 대우제약(주)
부산광역시 사하구 다대로 153

☎ 제품문의처 : ☎1666-9979
사용설명서 작성연월일 : 2023. 08. 18

현대약품(주)