25X25

당뇨병 치료제

자누스듀오정 50/500밀리그램 50/850밀리그램 50/1000밀리그램

작성일 : 2024. 03. 21. (Rev.0)

KGMP 적격업체제품

전문의약품 | 분류번호 : 396

당뇨병 치료제

자누스듀오정

50/500밀리그램
50/850밀리그램
50/1000밀리그램

시타글립틴인산염수화물
메트포르민염산염

■ **원료약품 및 분량 (1정 중)**

자누스듀오정 50/500밀리그램

유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(USP) ····· 64.25mg(시타글립틴(으)로서 50밀리그램)
메트포르민염산염(BP) ····· 500.00mg

기타첨가제 : 탭설드분홍색(21P998), 포비돈, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨

자누스듀오정 50/850밀리그램

유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(USP) ····· 64.25mg(시타글립틴(으)로서 50밀리그램)
메트포르민염산염(BP) ····· 850.00mg

기타첨가제 : 포비돈,미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 탭설드분홍색(21P1014), 라우릴황산나트륨

자누스듀오정 50/1000밀리그램

유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(USP) ····· 64.25mg(시타글립틴(으)로서 50밀리그램)
메트포르민염산염(BP) ····· 1000mg

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 탭설드빨간색(21R414), 포비돈, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨

■ **성상** :

자누스듀오정 50/500밀리그램 : 밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정
자누스듀오정 50/850밀리그램 : 분홍색의 타원형 필름코팅정
자누스듀오정 50/1000밀리그램 : 어두운 적색의 타원형 필름코팅정

■ **효능 · 효과**

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

■ **용법 · 용량**

항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정한다.

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 초기용량으로 이 약 50/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 50/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.

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

2. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자:

– 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 50mg 1일 2회(1일 총량 100mg)와 메트포르민 기존 투여 용량이다.

– 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.

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

이 약의 초기용량은 시타글립틴 50mg 1일 2회(1일 총량 100mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 항 참조).

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

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 ㎡) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.

메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 메트포르민 최대 권장용량은 500mg 1일 2회이다. 신기능을 3–6개월 마다 주의깊게 관찰해야 한다.

만약 CrCl (45 mL/min 또는 eGFR (45 mL/min/1.73㎡ 으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 한다.

간장애 환자

이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안된다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 항 참조).

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고

시타글립틴

1) 과민반응: 시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 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, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 [4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조].

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

메트포르민염산염

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 중등도(stage 3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 (45 mL/min 또는 사구체 여과율 (45 mL/min/1.73 ㎡), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허혈(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 컴퓨터단층촬영 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율) 60 mL/min/1.73 ㎡인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 ≥ 45 및 < 60 mL/min/1.73 ㎡), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)

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) 제형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.)

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 한다 (용법용량 항 참조). 수술 과정의 경우에음식과 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 한다.

8) 영양불량상태, 가바심태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자

9) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 빌몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 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 투여할 것 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)

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 없다.

위약대조 임상시험에서 메트르민을 단독투여하는 제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 100mg을 추가 시 내약성이 우수하였다. 시타글립틴과 메트르민을 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응 발생률은 위약과 메트르민을 병용투여한 환자에서 보고된 것과 유사하였다.

시타글립틴과 메트르민의 초기 요법

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

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

	환자수 (%)			
위약	시타글립틴 100mg 1일 1회	메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회†	시타글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 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 † 메트르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료.

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴 추가 병용투여

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

위장관계 이상반응

시타글립틴과 메트르민을 병용투여한 환자에서 보고된 특정 위장관계 이상반응의 발생빈도는 메트르민을 단독투여 한 환자에서 보고된 것과 유사하였다 (표 2 참조).

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

	환자수 (%)			
	시타글립틴과 메트르민 초기요법			메트르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴과 추가 병용투여
위약	시타글립틴 100mg 1일 1회	메트르민 500 또는 1000 mg 씩 1일 2회†	시타글립틴 50mg씩 1일 2회 + 메트르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회†	위약 + 메트르민 ≥1500 mg/일	시타글립틴 100 mg 1일 1회 + 메트르민 ≥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 포함한다. † 메트르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

메트르민, 설포닐우레아와 시타글립틴의 병용투여

글리메피리드와 메트르민으로 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%)이었다.

메트르민, 로시글리타존과 시타글립틴의 병용투여

로시글리타존과 메트르민으로 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%)였다. 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%)이었다.

메트르민, 인슐린과 시타글립틴의 병용투여

안정된 용량의 인슐린과 메트르민으로 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 저혈당이었다 (표 3 참조). 인슐린 강화 기간 (±메트르민) 동안 추가요법으로 시타글립틴을 투여 받는 환자를 대상으로 실시된 또 다른 24주 임상시험의 시타글립틴과 메트르민으로 복용한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약과 메트르민 투여군보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.

저혈당

모든 연구(5개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고(77%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 시타글립틴과 메트르민을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

표 3. 시타글립틴과 메트르민을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률*

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 추가 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회†	위약 + 메트포르민 + 글리메피리드 (N=116명)
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 메트르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 메트르민 + 용량 조절 중인 인슐린 (N=285명)	위약 + 메트르민 + 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 아니었다: 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.

저혈당 이상반응의 총 발생빈도는 식이요법과 운동요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트르민 단독 투여군에서 0.8%, 메트르민과 시타글립틴을 병용투여한 군에서 1.6%였다. 메트르민 단독 투여로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서는 시타글립틴 추가 병용시 1.3%, 위약 추가 병용 시 2.1%였다. 로시글리타존 및 메트르민에 시타글립틴을 추가 병용투여한 연구에서 18주까지 저혈당의 발생 빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였고, 54주까지는 각각 3.9%와 1.0%였다.

활력징후 및 심전도(ECG)

시타글립틴과 메트르민 병용투여로 인하여 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 의미있는 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 통합 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 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. [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 비인두염이었다.

메트포르민

메트포르민요법으로 인한 확립된 이상반응 중 가장 빈번히 보고된 이상반응(5% 초과)는 설사, 구역/구토, 위장 내 가스팽만, 복부불편감, 소화불량, 무력증 및 두통이다.

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㎡인 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(11, 전문가를 위한 정보 항 참조). 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.

실험실적 검사

시타글립틴

시타글립틴 100 mg을 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/㎕ 차이; 평균기준치 약 6600 cells/㎕)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 9명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

메트포르민염산염

29주간의 메트포르민의 대조임상시험에서 약 7%의 환자에서 시험 전에 정상이었던 혈청 비타민 값이 임상적 증후 없이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, B12 – intrinsic factor complex로부터 B12 흡수가 저해됨에 기인한 것으로 생각되는 이러한 감소는 매우 드물게 빈혈을 수반하였으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강하제와의 병용투여 여부와 관계없이 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 박리성피부질환을 포함하는 과민반응 [1. 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2. 다음환자에게는 투여하지 말 것 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; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증; 황문근융해

3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 4,033명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.74%(151/4,033명[199건]로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.64%(66/4,033명[82건]로 '구역' 0.45%(18/4,033명)[20건], '저혈압' 0.35%(14/4,033명)[16건], '설사' 0.17%(7/4,033명)[7건] 등이 보고되었다.

중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.42% (17/4,033명[23건]로 '호흡곤란', '불안정협심증'이 각각 0.05%(2/4,033명)[2건], '복통', '구토', '두통', '어지러움', '급성신부전' 등이 각각 0.02%(1/4,033명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '급성신부전' 0.02% (1/4,033명)[1건]로 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 1.88%(76/4,033명)[97건]로 보고되었고, '식욕감소' 0.12%(5/4,033명)[5건], '가려움증', '어지러움' 등이 각각 0.1%(4/4,033명)[4건] [5건]등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.47%(19/4,033명)[20건]로 '식욕감소' 0.12%(5/4,033명)[5건], '위장 장애', '가려움증'이 각각 0.07%(3/4,033명)[3건], '어지러움' 0.05%(2/4,033명)[2건] 등으로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 지발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 피부와 부속기관 장애 : 피부염 · 정신질환 : 식욕부진 · 대사 및 영양 질환 : 체중감소

5. 일반적 주의

1) 유산산증: 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 대부분 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태와 연관되어 있으며 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 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 한다. 메트르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트르민의 혈중농도는 일반적으로 5 ㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(여간 환자 1,000명당 약 0.03건. 치명적인 경우는 여간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우수 로 볼 때 간 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다 (용법용량, 신장애 환자 항 참조). 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다 (9. 고령자에 대한 투여, 메트포르민염산염 항 참조).

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

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

메트르민을 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 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 간질환 환자: 간질애는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다.

3) 신기능 모니터링: 메트포르민과 시타글립틴은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있고 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 정애 정도에 따라 증가된다. 따라서 연령에 따른 정상상한치 이상의 혈청크레아티닌치를 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 이 약은 치료 시작 전과, 적어도 매년 신기능 검사를 하고 정상을 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73㎡)인 경우이 약 투여를 중지한다. 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 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포 르민 투여를 중단해야 한다.

4) 비타민B12치: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12–내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 기능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없었며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

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

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 투여한다.

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 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.

8) 저혈당 :

시타글립틴

임상시험에서 시타글립틴을 단독투여하거나 저혈당을 유발하지 않는 것으로 알려진 약물(메트포르민 또는 치아졸리딘디온)과 병용투여 시 저혈당의 발병빈도는 위약에서 보고된 것과 유사했다. 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전혀적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설포닐우레아를