

의약품 분류번호	396 당뇨병용제
-------------	--------------

<전문의약품>
500706750

자누비아정

100밀리그램
50밀리그램
(인산시타글립틴일수화물) 25밀리그램

원료약품 및 그 분량

자누비아정 100밀리그램 : 1정(416.1mg) 중,
주성분 : 인산시타글립틴일수화물 (별규) 128.5mg
(시타글립틴으로서 100mg)

자누비아정 50밀리그램 : 1정(208.0mg) 중,
주성분 : 인산시타글립틴일수화물 (별규) 64.25mg
(시타글립틴으로서 50mg)

자누비아정 25밀리그램 : 1정(104.0mg) 중,
주성분 : 인산시타글립틴일수화물 (별규) 32.13mg
(시타글립틴으로서 25mg)

성상

자누비아정 100밀리그램 : 베이지색으로 한면에 277이 새겨진 원형의 양면이 볼록한 필름코팅형

자누비아정 50밀리그램 : 밝은 베이지색으로 한면에 112가 새겨진 원형의 양면이 볼록한 필름코팅형

자누비아정 25밀리그램 : 분홍색으로 한면에 221이 새겨진 원형의 양면이 볼록한 필름코팅형

효능 효과

이 약은 인슐린 비의존성당뇨병환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 부여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 부여한다.

2. 병용요법

이 약은 또한 식사요법, 운동요법을 시행하면서 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 설폰닐우레아, 메트포르민 또는 PPAR γ 요중제(예, thiazolidinedione)와 병용부여한다.

용법 용량

이 약은 단독요법 또는 병용요법시 1일 1회 100mg을 부여하며 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

설폰닐우레아와 병용부여시에는 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아의 감소를 고려할 수 있다.

신장에환자

1. 경증의 신장에환자(크레아티닌청소율 ≥ 50 mL/min; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 1.7 mg/dL 이하 및 여성에서는 1.5 mg/dL 이하에 해당)에서는 용량조절이 필요하지 않다.

2. 중증도의 신장에환자(크레아티닌청소율 ≥ 30 , < 50 mL/min; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 1.7 이상 3.0 mg/dL 이하 및 여성에서는 1.5 이상 2.5 mg/dL 이하에 해당)에서는 1일 1회 50mg을 부여한다.

3. 중증의 신장에환자(크레아티닌청소율 < 30 mL/min; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 3.0 mg/dL 이상 및 여성에서는 2.5 mg/dL 이상에 해당) 또는 혈액투석을 요하는 말기신장에환자(ESRD)에서는 1일 1회 25mg을 부여한다. 이 약은 혈액투석 시점과 관계없이 부여할 수 있다.

신기능에 다른 용량조절이 필요하므로 이 약 부여 전 및 부여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. 크레아티닌 청소율은 다음의 Cockcroft-Gault 식으로 혈청크레아티닌에서 예측할 수 있다.

$$\text{크레아티닌 청소율} = \frac{(140 - \text{연령}) \times \text{체중(kg)}^*}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dL)}}$$

*여성환자의 경우는 체중(kg) $\times 0.85$ 의 값으로 계산한다.

사용상의 주의사항

1. 경고 :

1) 과민반응

이 약을 부여한 환자에서의 시판후 조사에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 ана필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성피부질환을 포함한다. 이것은 복용량 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 일반적인 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물분출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시후 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 부여하지 말 것

1) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자 (경고항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 부여할 것

1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 중증도·중증 및 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다. (용법용량항, 신장애 환자 참조)

4. 이상반응

이 약의 임상시험에서 이 약을 단독 또는 메트포르민 또는 피오글리타존과 병용요법으로 부여한 경우 이상반응의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.

글리메피리드 병용요법시 이 약 부여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다(표 1). 이는 이 약 부여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 이 약 100mg 및 200mg, 위약을 부여한 군을 포함하였다. 24주간 진행된 3건의 위약대조 병용요법 연구에 메트포르민 또는 피오글리타존 또는 글리메피리드의 안정된 용량에 이 약 100mg 또는 위약을 매일 병용부여하였다.

이 약과 메트포르민을 병용부여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 이 임상시험들에서 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100mg을 단독부여하거나 피오글리타존 또는 글리메피리드와 병용요법으로 매일 복용한 환자 중 5%이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 이 약 단독요법 또는 피오글리타존 또는 글리메피리드와의 병용요법 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5%이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응*

이상반응	환자수(%)	
단독요법		
	이 약 100mg (N=443)	위약 (N=363)
비인두염	23(5.2)	12(3.3)
피오글리타존과의 병용요법		
	이 약 100mg+피오글리타존 (N=175)	위약+피오글리타존 (N=178)
상기노출염	11(6.3)	6(3.4)
두통	9(5.1)	7(3.9)
글리메피리드와의 병용요법		
	이 약100mg+글리메피리드 (N=106)	위약+글리메피리드 (N=106)
저혈당	8(7.5)	3(2.8)
비인두염	7(6.6)	1 (0.9)

*ITT(intent-to treat) 피합자군

2개의 단독임상시험, 메트포르민 또는 피오글리타존 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100mg을 부여한 환자에서 저혈당증의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다(이 약 100mg: 1.2%, 위약: 0.9%). 이 약을 부여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다 : 복통(이 약 100mg: 2.3%, 위약: 2.1%), 구역(이 약 1.4%, 위약: 0.9%), 설사(3.0%, 2.8%)

이 약의 투여로 활력징후 또는 BCG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

국내임상시험결과

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

시판후 이상반응

다음은 시판후 조사를 통해 추가로 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성있게 예측하거나 약물분출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성피부질환을 포함하는 과민반응이다. (경고항 참조)

5. 일반적 주의

1) 저혈당증을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용부여 : 저혈당증을 유발하는 것으로 알려진 설폰닐우레아와 다른혈당저하제와의 병용부여가 전혈적으로 그렇듯이, 설폰닐우레아와 이 약을 병용부여 시에는 설폰닐우레아에 의한 저혈당증의 발생이 위약부여시보다 증가하였다(이상반응항 참조). 설폰닐우레아에 의한 저혈당증의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아의 감량을 고려할 수 있다.

인슐린과 이 약의 병용부여에 대해서는 충분히 연구되지 않았다.

6. 상호작용

약물상호작용연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로시글리타존, 글리클라리드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제

사이클로스포린 : 강력한 p-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린 600mg 과 병용하여 단회부여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 저해제의

병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

다독신: 이 약 100mg과 10일간 병용투여시 다독신의 혈장 AUC(11%)와 C_{max}(18%)가 약간 증가하였다. 다독신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 다독신의 용량조절은 필요치 않다.

7. 일부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 젖에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부는 투여하지 않는다.

3) 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

허가 전 임상시험에서 총 피험자(N=3884) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서의와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다. 이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자의 신장 기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 설정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 건강한 성인용 대상으로 이 약을 800mg까지 단회투여한 경험이 있다. 이 약 800mg을 투여한 한 연구에서 임상적으로 판별이 없는 것으로 여겨지는 8.0 msec의 QTc 최대평균증가가 관찰되었다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 임상시험은 없다.

과량투여시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관으로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석에서 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

9. 임상검사와의 영향

이 약 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 200cells/μL 차이; 평균치준치 약 6600cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사와의 변화가 임상적으로 판별이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장질환자와 37명의 중증도의 신장질환자가 이 약 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애크를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준 오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

10. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫도를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수모두에서 복합 간 신종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC비교를 근거로 할 때 인체최대관장용량(MRHD)인 100mg/day의 거의 60배정도의 노출량이다. 간의 종양은 150mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대관장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대관장용량의 거의 70배에 해당하는 500mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 앳트간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소색시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.

랫드의 4주동안 시험에서 125, 250, 1000mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시험까지(약 종자투여)하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125mg/kg(인체최대관장용량의 약12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대관장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 자태수의 증가가 임컷에서 관찰되었다.

2) 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 이 약 125mg/kg 용량(인체 최대관장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응에 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

이 약을 임신한 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여시 랫드에서 최고 250mg/kg, 토끼에서 최고 125mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량인 100mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 배기형성은 없었다. 랫드에서 1000mg/kg/day(사람에서의 최대관장투여량인 100mg/day의 약 10배 노출에 해당)을 경구투여시 고용량임투후 새끼에서의 녹골 형성부전의 발생률이 증가했다.

임신 6일에서 수유 21일까지 1000mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았다.

이 약은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반 통과되었다. 토끼에서는 투여후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

3) 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 임상시험 결과

총 441명에서 실시된 이 약 100mg과 글리메피리드와의 병용요법 또는 이 약 100mg과 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법의 유효성을 평가하는 24주간의 위약대조 임상시험을 실시하였다. 환자들은 준비기간에 글리메피리드(4mg/일 이상)을 단독투여하거나, 글리메피리드와 메트포르민(1500mg/일 이상)을 병용투여하였다. 18주동안 용량적정 및 용량 안정기간이 끝난 뒤 2주간의 평가기간 후, 혈당조절이 부적절한 환자(HbA_{1c}가 7.5~10.5%)가 이 약 100mg 시험군 또는 위약군에 무작위로 배정되었다(이 약 N=222, 위약 N=219). 이 임상시험기간동안 목표한 혈당치에 도달하지 못한 환자는 피오글리타존 구제요법을 받았다.

이 약을 투여한 시험군은 위약군과 비교하여 HbA_{1c} 및 FPG의 유의한 개선을 보였다.(표2 참조) 이 약을 투여한 전체 피험자는 위약군과 비교시 평균적으로 HbA_{1c}는 기저치로부터 -0.7%, FPG는 -20mg/dL의 감소를 보였다

또한 이 약을 투여한 군은 위약군과 비교시 체중이 평균 1.1kg 증가하였고, (이 약: 0.8kg, 위약군: -0.4kg) 저혈당의 발생도 증가하였다. 저혈당 이상반응은 이 약과 글리메피리드 병용투여한 군(7.5%, 위약군: 2.8%)보다 이 약, 글리메피리드 및 메트포르민을 투여한 군(16.4%, 위약군: 0.9%)에서 더 높게 나타났다.

표 2. 이 약 100mg과 글리메피리드의 병용요법 및 이 약 100mg과 글리메피리드 및 메트포르민의 병용요법 위약대조 임상시험[†]

	이 약 100mg+ 글리메피리드	위약+ 글리메피리드	이 약 100mg+ 글리메피리드 +메트포르민	위약+ 글리메피리드 +메트포르민
HbA _{1c} (%)	(N=102)	(N=103)	(N=115)	(N=105)
기저치(평균)	8.4	8.5	8.3	8.3
기저치로부터의 변화(평균)	-0.3	0.3	-0.6	0.3
위약과의 차이 (95%CI)	-0.6 (-0.8, -0.3) (p<0.001)		-0.9 (-1.1, -0.7) (p<0.001)	
FPG(mg/dL)	(N=104)	(N=104)	(N=115)	(N=109)
기저치(평균)	183	185	179	179
기저치로부터의 변화(평균)	-1	18	-8	13
위약과의 차이 (95%CI)	-19 (-32, -7) (p<0.01)		-61 (-32, -10) (p<0.001)	

[†] 피오글리타존 구제요법을 하기 전 마지막 측정값을 사용한 ITT(intent to Treat) 피험자군

☐ 포장단위

28정

☐ 사용기한

외부포장에 표기

☐ 저장방법

밀폐용기, 실온(15~30℃)보관

☐ 제조사

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A., 이탈리아, Via Emilia, 21, 27100 Pavia, Italy

※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제약품이다. 사용기한이 경과 되었거나 변질·변색·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부서신의 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.msd-korea.com)나 전화로 문의하시면 확인할 수 있습니다.

제조자

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A., 이탈리아, Via Emilia, 21, 27100 Pavia, Italy

수입자

한국엠에스디(주)

공정: 경기도 시흥시 정왕동 시화공단 1라 603

전화: (031)499-8748

서울본사: 전화: (02)8363-0114

500706750

작성일자 2007년 12월 13일