

대한뉴팜

시타틴알파(정 100밀리그램 50밀리그램 (시타글립틴염산염수화물))

분류번호 : 03960

■ 원료약품 및 분량:1정 중

○시타틴알파정100밀리그램

·유효성분:시타글립틴염산염수화물(별규) 113.4mg (시타글립틴으로서 100mg)
·기타 첨가제:미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 스테아릴 푸마르산나트륨, 스테아르산나트륨, 오크드라이오렌지(039630011), 오크드라이에 클리어(85F19250)

○시타틴알파정50밀리그램

·유효성분:시타글립틴염산염수화물(별규) 56.7mg (시타글립틴으로서 50mg)
·기타 첨가제:미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 스테아릴푸 마르산나트륨, 스테아르산나트륨, 오크드라이오렌지(03963006), 오크드라이클리어(85F19250)

■ 생성

○시타틴알파정100밀리그램: 연한 주황색의 원형의 양면이 불룩한 필름코팅정

○시타틴알파정50밀리그램: 연한 노란 봉형색의 원형의 양면이 불룩한 필름코팅정

■ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 쓰인다.

- 이 약은 단독요법으로 투여한다.
- 이전 당뇨병 약물이론을 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
- 성표남여에 도는 메트포르민 또는 지아글리타딘은 도는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 성표남여에 및 메트포르민 병용요법, 또는 지아글리타딘 또는 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 100mg을 투여하며 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 성표남여에 도는 인슐린과 병용투여시에는 성표남여에 도는 인슐린 용량 및 저혈당 위험을 감소시키기 위해 성표남여에 도는 인슐린의 강도를 조절할 수 있다 (시용성질의 주의사항, 5. 일반적 주의 사항3).

신장장애자

- 신기능대란 용량조절이 필요하므로이 약투여전 및투여후주7자으로 신기능가 평가한다.
1. 강종의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60mL/min/1.73㎡ 및 (90mL/min/1.73㎡) 에서는 용량조절이 필요하지 않다.
- 중등도의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45mL/min/1.73㎡ 및 (60mL/min/1.73㎡) 에서는 용량조절이 필요하지 않다.
- 중등도의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30mL/min/1.73㎡ 및 (45mL/min/1.73㎡) 에서는 1회 1회 50mg을 투여한다.
- 중증의 신장장애자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15mL/min/1.73㎡ 및 (30mL/min/1.73㎡) 또는 혈투투사나 복투투사를 요하는 말기신장애자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] < 15 mL/min/1.73㎡)에서는 1회 1회 25mg을 투여한다. 이 약은 복투투사과 관계없이 투여할 수 있다.

■ 사용상의 주의사항

1.경고

1) 관련병증

사태 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스타브스-존스증후군을 포함한 발진 피부발진을 포함한다. 이것은 발독성 다형의 발진으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발병 전에 신장기능 이상상태에 대해하거나 인돌노출의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이러한 의사는 약물치료를 즉시 후 첫 발진 이전에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 발병의 다른 잠재적인 원인을 평가하고 다른 약물 치료 요법을 실시한다. 다음 용량에서는 투여하지 않았지만 4년 동안, 과민반응이 발생하였다.

2) 혈당

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/치명적출혈성 또는 과다신 혈전증을 포함하는 급성 혈전증이 보고되었다 (4 이상 병용 참조). 시타글립틴 투여시 후 혈당변화 증상이 나타나는 지 주의가 필요하다 한다. 만약 혈전증이 의심될 경우 시타글립틴 및 다른 약의 기능성인 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2.다음 환이제에는 투여하지 말 것

- 1)제형 당노병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 1)이 약이 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성인 알려진 환자 (1. 경고 항목 참조)
- 3.다음 환이제에는 신중에 투여할 것**
1)신장장애자:시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당능에 도는 약이 사구체여과율[eGFR] (45 mL/min/1.73㎡를 가진 환자 및 혈액투석 또는 복투투사를 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 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. 시타글립틴염산염수화물의 임상시험에서 시타글립틴염산염수화물을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로스글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.

클리페리리드 또는 클리페리리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴염산염수화물 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 3). 이는 시타글립틴염산염수화물 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다. 18주 및 24주간 진행된 22의 위약군과 단독요법 연구에 매일 시타글립틴염산염수화물 128.5 mg 및 257 mg(시타글립틴으로서 100 mg 및 200 mg), 위약을 투여한 군이 포함되었다. 52의 위약군과 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로스글리타존 및 메트포르민, 클리페리리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)의 안정된 용량에 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.

이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴인산염수화물 128.5 mg(시타글립틴으로서 100 mg)을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.

표 1.시타글립틴염산염수화물을 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존 또는 로스글리타존 및 메트포르민, 또는 클리페리리드 (±메트포르민))과 위약군과 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응^a

이상반응	환자수	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴100mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 메트포르민 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)

로스글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	시타글립틴 100mg+로스글리타존+메트포르민 (181명)	위약 + 로스글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
클리페리리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg +클리페리리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 클리페리리드 (± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

^a ITT (Intent-to-treat) 시험자군

24주간 시타글립틴염산염수화물과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 있었다. 24주간 시타글립틴염산염수화물과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용 투여한 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 시타글립틴염산염수화물을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상 반응은 없었다. (시타글립틴염산염수화물 5.2%; 위약 3.3%)
54주간 시타글립틴염산염수화물과 로스글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (시타글립틴염산염수화물 15.5%; 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 이었다.
22개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴염산염수화물을 투여한 환자에서 특정 위약군과 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100mg 0.3%, 위약 2.3%)
24주간 실시된 위약 무도 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴염산염수화물과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.
표 2. 시타글립틴염산염수화물과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계 없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴염산염수화물 단독투여, 메트포르민 단독 투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응^a

	환자수(%)	
이상반응	위약 (176명)	시타글립틴 100mg 1회 1회 (179명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)
		메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회 ^b (364명)
		50mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회(372명) ^b

^a ITT (Intent to-treat) 시험자군

^b 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

시타글립틴염산염수화물의 투여로 혈당치후 또는 ECG(OTC 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

위약병

시타글립틴염산염수화물 128.5 mg/일(시타글립틴으로서 100 mg/일) 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 위약군(혈당대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 위함 분석하였을 때, 각 연구의 급성 혈전증의 발생률은 100 환자-년수의 환자로 0.1이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 실험계획 안전성 임상시험에서, 급성 혈전증의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11 (23/7,332명, 25%), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17%)으로 보고되었다. (1. 경고, 2.배경용량, 항, TECOS 실험계획 안전성 임상시험 항목 참조)

TECOS 실험계획 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)
시타글립틴염산염수화물의 실험계획 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)연구 시타글립틴염산염수화물을 매일 128.5mg(시타글립틴으로서 100mg) (또는 가짜설탕 메서드eGFR ≥ 30 및 (50mL/min/1.73㎡인 경우매일 50mg)을 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴염산염수화물 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 혈당변화(CV) 위험 인자와 관련된 3건의 일반적 인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴염산염수화물 투여 시 주요한 심각한 질환에 걸릴이거나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(9.7기 한참 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 설폐닐부라이드를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7% (138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5% (125/4,991명)였고, 인슐린 및/또는 설폐닐부라이드를 투여하지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0% (22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7% (18/2,408명)였다. 최근된 급성 혈전증의 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 수행되었던 것은 아니었다(대부분의 저혈당 보고 (74%)는혈당측정시 70mg/dL 이하였다). 시타글립틴염산염수화물을 설폐닐부라이드 또는 인슐린과 병용투여했을 때하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조). 표 3.시타글립틴염산염수화물을 클리페리리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약군과 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 저혈당의 발생률^a

클리페리리드 또는 클리페리리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg+클리페리리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 클리페리리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고된/환자-년수) ^a	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%) ^b	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+안정된용량의인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고된/환자-년수) ^a	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%) ^b	2 (0.6)	1 (0.3)
용량조절중인인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약+용량조절중인인슐린 (±메트포르민) (325명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고된/환자-년수) ^a	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%) ^b	10 (3.0)	13 (4.0)

^a 저혈당 이상반응은 모든 증상성이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으나 혈당 측정이 반드시 수행되는 것은 아니었다.ITT (Intent-to-treat) 군

^b 총 발생수에 근거한 환자에서 여러 기준을 초과할 수도 있음)
*중증의 저혈당은 의학적 치치를 필요로 하거나 의사의 저혈당 수준(주나) 의사를 일러야 발작하는 경우로 정의되었다.

22개의단독요법임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴염산염수화물 128.5 mg(시타글립틴으로서 100mg)을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100mg 1.2%, 위약 0.9%).

시타글립틴인산염수화물과 로스글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당 18주까지 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다.
24주간 실시된 위약 무도 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴인산염수화물과 메트포르민을 초기 병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독 투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

시타글립틴염산염수화물 128.5 mg(시타글립틴으로서 100 mg)을 투여한 군에서 실험실치 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서의 증가에 기반한 백혈구치의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)과 관련되었다. 이런 증가는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상참사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴염산염수화물 64.25mg(시타글립틴으로서 50 mg)으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(평균±오차) 증가는 시타글립틴 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.

국내임상시험결과

다국기, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교상임시험에서 시타글립틴염산염수화물과 위약군에서 평가되었다. 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였다. 이면의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

2) 안전성 이상반응

다음은 시타글립틴염산염수화물의 사란 후 보고된 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 연구진에서 자발적으로 보고된 것(기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기 피부혈관염 및 스타브스-존스 증후군을 포함한 발진성 다형성 발진을 포함한) 과민반응(1. 경고 한참 참조); 치명적/치명적출혈성 또는 과다신 혈전증을 포함하는 급성혈전증(1. 경고, 2. 배경용량 참조); 급성심부전(메트투사를 요함)을 포함한 신기능 장애; 상기도감염(비인두염, 비만, 구역, 두통, 중증 및 중등도 등반하는 관절통(5. 일반적 주의), 2) 중증 및 중등도 등반하는 관절통 한참 참조); 수포성 유사 전포장(5. 일반적 주의), 3) 수포성 유사전포장 한참 참조; 근육통; 사시증; 동통증; 간질성 폐렴; 소화성 궤양소장염증종이다. 사란 후 3시간 중에 50마리 계열 약물과 복속 시 원본 군용해증이 보고되었다. (국내 설마리정보 분석-평가 참조)

3) 국내사후 조사결과(시타글립틴인산염수화물)

1) 국내에서 제삼사를 위하여 6년 동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과와 유사사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87% (68/3,453명) [232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴인산염수화물과인과관계로배정받은 수는 약물유해발현 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로, 저혈당 0.26%(9명/3,453명) [9건], ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각각 0.12% (4/3,453명) [4건], ALT 증가*, ‘AST 증가*, ‘설사’, 구역*, ‘두통’이 각각 0.09%(3/3,453명) [3건] 등으로 보고되었다.

중대한 이상반응에는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명) [5건]로 폐렴, ‘당뇨합병증’, ‘다발성신장염’, ‘신장’*, ‘쌍눈증상’이 각각 0.03%(1/3,453명) [1건]로 나타났다, 이 중 중대한 이상반응에는 ‘당뇨합병증’ 0.03% (1/3,453명) [1건]로 나타났다.
예상하지 못한 이상반응과 상관없이 3.04% (105/3,453명) [137건]로 보고되었고, ‘소화불량’ 0.32%(11/3,453명) [12건], ‘어지러움’ 0.23%(8/3,453명) [8건], ‘혈중트리아글리세리드’ 증가*, ‘위염’이 각각 0.17%(6/3,453명) [6건]으로 보고되었고, 이 중 시타글립틴인산염수화물과 인과관계를 배정할 수 없는 예상하지 못한 약물 유사반응은 0.93%(32/3,453명) [32건]로 ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각각 0.12%(4/3,453명) [4건], ‘혈중트리아글리세리드’ 증가*, ‘저혈당지질대사장애증가*, ‘저혈당’이 각각 0.06%(2/3,453명) [2건] 등의 순으로 보고되었다.

시타글립틴염산염수화물에대한 국내 제삼사 의료기관내 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 사후 처리된 모든 의약품들에 대상으로 보고된 유해사례와 제삼사 자료로 사시에게서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴염산염수화물에서 투여경로에 유의하게 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 1. 이 결과가 해당성분과 다음 의약품에 대한 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 화장품과 장에: 소화불량, 위염
- 안과 및 병용 질환: 제충감소
- 신장적 실험과 질환: 고혈압
- 안과 및 병용 질환: 고나트륨혈증
- 신장질환: 발기부전

5. 일반적 주의

- 1)저혈당을 유발키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 간헐적으로 그로부이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설폐닐부라이드를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다. (4 이상반응 한 참조). 설폐닐부라이드 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기위해 설폐닐부라이드 또는 인슐린의 강도를 고려할 수 있다. (용법용량 한 참조.)
- 2)중증 및 중등도 등반하는 관절통
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사란후 조사에서 중증 및 중등도 등반하는 관절통이 보고되었다. 약물투여후 중증의발생(47는 1일후부터 수년 후까지)다양하였다. 약물투여중지 시 증상들은 완화되었다. 일부 환자에서는 동등한약도 또는 DPP-4 저해제를 다시복용(대중량의 차이)이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중단한다.
- 3)수포성 유사전포장
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사란 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사 전포장이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제에 투여하지 않았고, 사시 지역 역학적 치료로 회복되었다. 환자들에서 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 침투물이 발생하여 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약 수포성 유사전포장) 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단된 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로스글리타존, 클리페리리드, 설폐닐부라이드, 오파린 및 경구투여제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 적용하지 않을 것으로 예상된다.
제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.
사이클로스포린: 강력한 p-글리코프로틴 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단독투여시 시타글립틴은 AUC(29%)와 C_{max}(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학적 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
다국적: 시타글립틴 100 mg과 1092mg 병용투여시 다국적의 혈청 AUC(11%)와 C_{max} (18%)가 약간 증가하였다. 다국적 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 다국적이용량조절은 필요치 않다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

- 1)임부와 임신후
임부에 대상으로 한대조시험 결과는 없으므로 임부에서의사용은 권장되지 않는다.
- 2)수유부에 대한 투여
시타글립틴은 젖에서 유출과 혈청에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.
- 3)소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- 4)고령자에 대한 투여
가까 전 임상시험에서 총 시험자(3984명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서인 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응에서 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감소된 증가 할 수 있음을 배제할 수는 없다. 시타글립틴은 대체로 신장기능을 개선하는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 시타글립틴 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여시의 처리

시타글립틴의 임상시험에서 간헐한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800mg까지 단회투여 한 경험이었다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 연구에서 혈당 OT의 증가가 최대 8.0 msee까지 관찰되었고(4) 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 시타글립틴 800mg을

초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반적 인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관으로부터 제거하고 흡수된 것을 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4 시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장사건의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 혈액투석으로 제거되는지는 알려지지 않았다.

9. 전분가를 위한 정보

1) 약동학적 정보(9)

4. 시험의 시타글립틴 100밀리그램(시타글립틴염산염수화물) (대형혈액(주))과 대조약 자비아(시타글립틴염산염수화물)(한국제약사(주))를 2,2,2-교차시험으로 각 1.정제간헐한 상태에 급속히 분포시킨 후투여하여 28명의 혈청(시타글립틴)을 측정한다 결과, 비교평가 정확치 (AUG, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 kg 0.8에비교 log 1.25 이하로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	자비아(정제100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) (한국제약사(주))	2861 ± 397	394.5 ± 134.3	3.00 (0.75~6.00)	7.17 ± 0.60
	자비아(정제100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) (대형혈액(주))	2886 ± 438	373.6 ± 94.1	1.75 (0.75~6.00)	7.11 ± 0.69
시험약	90% 신뢰구간~ (가중:log-0.8~log-1.25)	log 0.9884- 1.0249	log 0.8969- 1.0334	-	-