

제 2형 당뇨병 치료제

실다파 정 10/100mg

(디파글리플로진 / 시타글립틴)

【원료약품의 분량】 정 중 유효성분 : 디파글리플로진(프루로판디올수화물(염류) 시타글립틴(인산수화물(염))	12.3mg(디파글리플로진으로서 10mg) 128.0mg(시타글립틴으로서 100mg)
---	---

기타 첨가제: 무인산수소칼슘, 스테아릴마리산나트륨, 오피드라이노린산(89F237), 카나나우바닌, 크로스카멜로스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨

【성상】노란색 타원형 필름코팅정

【용량·효과】 이 약은 시타글립틴과 디파글리플로진의 병용여부가 적절한 제형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

【용법·용량】 이 약은 시타글립틴 100mg과 디파글리플로진 10mg을 투여하는 환자에서 식사와 관계없이 1일 1회 정용 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼키거나 한다.

신장에환자
이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.
- 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate(eGFR))이 45mL/min/1.73㎡ 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73㎡ 미만인 경우에는 0.9mg/투여하지 않는다.
간장애환자
경증 또는 중등도의 간장애에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다

【사용상의 주의사항】

1. 경고
(1) 시타글립틴
(1) 안전성
① 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비특정 피부질환을 포함한다. 이것은 볼록성 다수의 인공질으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 발병 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 악화 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하지 않다. 이 반응의 시점은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발병의 다른 잠재인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다(2 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).
(2) 처방정
시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/치명적 출혈성 또는 괴사성 궤양증을 포함하는 급성 궤양증이 보고되었다(4. 이상반응, 2) 시타글립틴 항 참조. 이 약 투여 시작 후 궤양증 증상이 나타나는지 주의감각 관찰하여야 한다. 만약 궤양증이 의심될 경우 이 약 및 다른 의식 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력(아나필락시스 또는 혈관부종을 포함한(4. 경고 항 참조))이 있는 환자
2) 제형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 디파글리플로진
(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
디파글리플로진은 중성성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 디파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 인위적 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만, 고혈압, 루프계 이뇨제 등을 사용하였)는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 디파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하고, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.
혈당 조절에 대한 디파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하여 eGFR 45mL/min/1.73㎡ 미만인 제형 당뇨병환자에서 혈당조절목표치에 디파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중증도의 신장애 환자 에서 디파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 무감각성 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압이 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.
2) 시타글립틴
(1) 신장애환자 : 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 신장 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈당농도에 도달하기 위해서 사구체여과율(eGFR) (< 45mL/min/1.73㎡을 가진 환자 및 할렐투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 사용량) 권장된다.

4. 이상반응

(1) 디파글리플로진
(1) 안전성 프로파일의 요약
제형 당노 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 디파글리플로진을 투여받았다. 디파글리플로진 10mg을 투여한 2,369명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기(최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다. 제형 당뇨병 환자에게 디파글리플로진의 신장관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(DECLEAR)에서는 8,574명에게 디파글리플로진 10mg, 8,669명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623인-년(patient-years)의 디파글리플로진 노출 기간이 있었다. 임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.
(2) 이상반응 목록
위약 대조 임상 시험에서 이러한 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000) < 1/1,000), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음). 표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응*

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{a,b} 요로 감염 ^b	진균감염**		회음부 괴저푸르니에 괴저*
대사 및 영양	저혈당(실포닐루라이아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^a		체액량 감소 ^{b,c} , 구갈**	당뇨병성 케톤산증(제형 당뇨병 환자에게 경우) ^a	
신경계		한기증			
위장관 이상			변비** 구강건조**		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 당뇨 ^a	이뇨노**		
생식기 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**		
실질성적 수치		헤마토크릿 상승 ¹ 치료 초기 신장 크레아티닌 상승 ² 정소 상승 ³ 이상지질혈증 ⁴	치료초기 혈중 크레아티닌 상승 ^{b,d} 혈중 요소 상승** 체중 감소**		

a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기)까지의 자료를 나타낸 것이다.

b 초차 정치는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

c 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음부 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음부 농양.

d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비효율성기 감염, 신우신염, 방광염상자증, 요도염, 신장염증, 전립선염.

e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

f 제형 당뇨병 환자를 대상으로 한 신장관계 영향 평가 임상시험(DECLEAR)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

g 나노는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈도, 당뇨, 노 배출량 증가.

h 헤마토크릿의 베이사이드으로부터의 평균 변화는 디파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 /56%의 변화는 디파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

i 디파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이사이드로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%, HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%, LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%, 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 디파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에서서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 디파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 디파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 디파글리플로진 투여 중단을 아기간 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(디파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.
DECLEAR 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 흔하고, 고르게 분포하였다(디파글리플로진 및 위약 군, 각 2건).
DAPA+H 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 디파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는

디파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.
DAPA-COX 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 디파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 디파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

디파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(5%). 디파글리플로진과 시타글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다고는 군에서 ≤1.8%). 모든 시험들에서 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 디파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 실포닐루라이아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주차, 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 디파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 디파글리플로진 10mg을 투여한 82에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 디파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 실포닐루라이아에 대한 추가 병용 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 디파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 실포닐루라이아 투여 시합대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 실포닐루라이아 투여 시합대상자의 3.7%에서 보고되었다.

DECLEAR 임상시험에서 위약 대비 디파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 디파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA+H 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 디파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제형 당뇨병 환자에서는 나타났다.

DAPA-COX 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 디파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제형 당뇨병이 있는 환자에서는 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시하는 약물반응은 디파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 디파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLEAR 임상시험에서 체액량 감소를 시하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 디파글리플로진군 29명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)로써 두 군에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 디파글리플로진군 8명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 인오인산염(소듐)소듐 대체제 또는 인오인산염(소듐) 대체제 사용여부 등 허위군 전반에서 일반적으로 투여 대비 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자 집에서는 체액량 감소를 시하는 중대한 이상사례는 디파글리플로진군에서 9 건 위약군에서 13건 보고되었다.

DAPA+H 임상시험에서 체액량 감소를 시하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 디파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 163명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 138명 (1.6%)보다 디파글리플로진군 123명 (1.0%)에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 허위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.
DAPA-COX 임상시험에서 체액량 감소를 시하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 디파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 디파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLEAR 임상시험(디파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 디파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 디파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사체가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 주요 요인은 제형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다(5, 일반적으로, 1) 디파글리플로진, (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA+H 임상시험에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 디파글리플로진군에서 제형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-COX 임상시험에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 디파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 디파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다(각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 주요 치료에 반응하였으며, 디파글리플로진 투여 중단을 아기간 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLEAR 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 디파글리플로진 10 mg 투여군에서 70건 (0.9%) 보고되어 위약군의 10건(1.3%)보다 빈도가 낮았다.
DAPA+H 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 디파글리플로진군에서 16명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 디파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-COX 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 디파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 디파글리플로진군 0명 (4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 침소를 감소, 신장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 디파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60mL/min/1.73㎡ 이상인 환자에서 이 이상반응들은 디파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73㎡ 이상 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. 디파글리플로진 10mg와 위약에서 각각 8.5% 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 영향 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고혈압 및 신장애 환자 (eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만)를 포함한 DECLEAR 임상시험에서 디파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 디파글리플로진군에서 약간 낮았으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 디파글리플로진 및 위약군 eGFR이 약간 높았다.

DAPA+H 임상시험에서 디파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 디파글리플로진군이 -4.3mL/min/1.73㎡, 위약군이 -1.1mL/min/1.73㎡ 였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(디파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73㎡, 위약군 -4.5 mL/min/1.73㎡).

DAPA-COX 임상시험에서 디파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 디파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73㎡, 위약군이 -0.8mL/min/1.73㎡였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 디파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73㎡, 위약군 -8.6 mL/min/1.73㎡이었다.

⑦ 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 디파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다(5, 일반적으로, 1) 디파글리플로진, (2) 회음부 괴저푸르니에 괴저 참조). 제형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLEAR 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 디파글리플로진 1건, 위약군 5건이었다.

(4) 시판 후 조사

다음은 디파글리플로진 시판 후 조사로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 볼록성 다수의 인공질로부터 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 불가능하지 않다.

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)

- 요로상해(혈중 및 신기능 장애)

- 급성신장손상 및 신기능 장애

- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 환형발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반성 발진, 황색대포 및 위약대조 임상 연구(디파글리플로진군 5,936명, 매우 드문조 합계 3,407명)에서 발진의 빈도는 디파글리플로진군 11.4%와 모든 대조군 11.4%에서 유사하였으며 흔하게는 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59%/305/3,027명, 총 1,222건로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

드물게(0.01~0.1%)미만	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%/48/3,027명, 52건	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%/5/3,027명, 5건	
	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장개설, 장진증, 급성궤양염, 만성궤양염	고혈당증
드물게(0.01~0.1%)미만	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경성 신경안압	
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 개실염, 골반염, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대파괴, 도로교통사고, 악물중독, 발목굴절, 손 굴절, 정골굴절, 반월판손상, 흉추굴절, 정강뼈굴절	
	눈장애	각막염	
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	
	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	
	심장 장애	협심증, 심근경색증	
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	
	정신질환	우울증, 자살시도	
	신생물	위암	
방아기전 장애	아나필락시스반응		
흔하지 않게 (0.1~1%)미만	감염 및 침습	급성신우신염	
	전신장애 및 투여부위 상태	기슴통증	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

위장관계 장애	인과관계와 상관없는예상하지 못한 이상사례16.73%/476/3,027명, 624건	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응3.67%/111/3,027명, 129건
	위장염, 장개설, 위장지내귀기침, 장염, 장염증후, 위양염, 대양양증, 장진군, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 위양장애, 위양통증, 치질, 열과갈증,	위염, 위양장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은정진증
비뇨기계 질환	간헐성, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민노, 복막염성요로균, 배뇨주저	소변이상, 간헐성
임상 검사	혈중젖산증가, 리프마크증상	체중증가, 혈중젖산증가

대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 출혈, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경성 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경안압, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 잠신, 진전	미각이상
감염 및 침습	기관지염, 대살포진, 부비동염, 편도선염, 개실염, 단순포진, 대라기, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 기관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 부갑상샘	단순포진
전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 두근두시증후	기슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
생식가능 장애	유방종괴, 발기가능장애, 양성자립선비대증, 유방통증, 생식기질환, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부부절발반	월경부종, 생식기부종, 외음부부절발반
피부와 부속기관 장애	혈모, 피부염, 피부간조증, 알레르기피부염, 전홍색피부염, 발한 이상, 습진, 동전선진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부간조증, 과각화증, 피부병변
근육-골격계 장애	요근위통증, 근섬유통, 신장질환, 근골격계염, 골관절증	근위약
손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 악물중독, 발목굴절, 인와굴절, 족부굴절, 위장관4.이물, 손 굴절, 정골굴절, 열상, 인대파괴, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추굴절, 정강뼈굴절, 치아손상	
눈장애	건성안, 인통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 녹시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	
호흡기계 질환	임단부통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 비강염, 비염, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	
혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 전맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
심장 장애	협심증, 심방세동, 이원기장애, 심근경색증	
정신질환	불안장애, 우울증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 우울증
간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간농종	
청력 및 전정기관 장애	현훈	
신생물	위암, 항문암(시타기마귀), 위식도, 신경종, 상세포형의노화수체신생물	상세포형의노화수체신생물
내분비 질환	남성성선선저하증, 갑상선기능, 갑상선기능고	
방아기전 장애	아나필락시스 반응, 음압알레르기	음압알레르기
혈액 및 림프계 장애	적혈구중독	
위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위양장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
비뇨기계 질환	요자루, 소변이상	요자류
임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	
대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	식욕감소, 다음증
중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
감염 및 침습	비단위염, 상기도감염	
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 기슴통증, 피로, 기슴부편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
생식가능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	
손상, 중독 및 시술상 합병증		

표 3. 시타글립틴과 메트포르민의 초기 병용요법, 인과관계 평가와 관련성이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응¹⁾

	빈자수(%)			
이상반응	위약(178명)	시타글립틴 100mg 1일 1회(179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회 [†] (364명)	시타글립틴 50mg씩 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 복용량, 고용량을 투여한 환자의 통행자료

시타글립틴의 투여로 할당직후 또는 ECGQTc 값 측정에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

② 해당염

시타글립틴 100mg/일 군(N=542) 또는 이에 상응하는 대조군(합성대조 또는 위약)(N=487)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 9개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 금식 해당염의 발생률은 100 환자-년(patient-years)당 0.10이었다. (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년 중 4명 환자에게서, 대조군에서는 3942 환자-년 중 4명 환자에게서 보고됨.) TEOS 실험단계 인종적 임상시험에서, 금식 해당염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년(patient-years)당 0.11(2/17,332명, 2건), 위약 군에서 100 환자-년 수(patient-years)당 0.06(2/3,336명, 17건)으로 보고되었다. (1. 평균, 1) 시타글립틴, (2) 해당염 횡, TEOS 실험단계 인종적 임상시험 횡 참조)

③ TEOS 실험단계 인종적 임상시험 (TEOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)
시타글립틴의 실험단계 인종적 임상시험의 (ITT-Intent-to-treat)에 따라 시타글립틴을 매일 100mg (또는 기타상태에서 eGFR 2-30 및 <50 mL/min/1.73m²인 경우 매일 50mg)를 투여받은 환자는 평균 7,332명과 위약을 투여받은 환자는 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 경화혈색소(HbA1c) 및 실험단계(CO) 위험 인자와 관련된 각각의 동반적인 치료를 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 실험단계 질병이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다. 보고된 중대한 이상반응의 발현빈도는 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 0.70로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설폰부마이드를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(38/1,021명), 위약 투여군에서 2.5%(25/4,933명)였고, 인슐린 및/또는 설폰부마이드를 투여하지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,406명)였다. 확진된 금식 해당염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

④ 저혈당

모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 해당염측정이 꼭 수행되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 해당염측정 시 70mg/dL 이하였다. 시타글립틴을 설폰부마이드 또는 인슐린과 병용하였을 때 하위 이상치 저혈당의 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 4 참조).

표 4. 시타글립틴을 글리메피리드 (+메트포르민) 또는 인슐린 (+메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험, 인과관계 평가와 관련성이 보고된 저혈당의 발생률[†]

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (209명)
총 발생률 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(고/간/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 100mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (309명)
총 발생률 (%)	50 (15.5)	25 (7.9)
비율(고/간/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 발생률 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(고/간/환자-년수) [‡]	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%)	10 (3.0)	13 (4.0)

¹⁾ 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 해당 측정이 반드시 수행되는 것은 아니었다. ITT (Intent to treat) 군

[†] 총 발생수에 근거한 발생률이 여러 계층을 보고할 수도 있음

[‡] 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의사 이하인 수준이거나 의사를 일거나 발작하는 경우로 정의되었다.

2)의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100mg를 투여한 환자에서 이상반응률의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사하다 (시타글립틴 100mg/12주, 위약 0.9%).

시타글립틴과 로사글리타존 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. 24주[†] 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 병용 병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

③ 실험실적 검사

시타글립틴 100mg를 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%/4주, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 최종치의 증가에 기반한 백혈구치의 약간의 증가와야 투여와 약 200cc/sL의 차이, 평균(중치) 약 660cc/sL)가 관찰되었다. 어떤 차이는 않은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검실치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로 여겨지지 않았다. 12주간의 연구에서 9명의 만성 신장질환자와 37명의 중증도의 신장질환자가 시타글립틴 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장장애 가진 148명의 위약군으로 배정되었다. 해당 크레아티닌의 평균(표준오차)는 시타글립틴 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약군에서 0.07mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 해당크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

④ 근내암시혈검과

국가, 이중맹검, 무작위화검, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에게 실시된 기고임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 69명이다. 한국에서 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유사한 차이를 나타내지 않았다.
⑤) 근내사마시혈검
대부분 이상반응을 위하여 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생률을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출률과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아시아인(미국, 필리핀, 중국, 태국, 인도네시아, 파푸아뉴기니 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 희귀성 피부질환을 포함하는 과대반응), 장교 항 질츠), 기아호치 사상; 치명적/비치명적 출혈성 또는 피사성 해당염을 포함하는 금식 해당염(; 경교, 1) 시타글립틴, (2) 해당염 횡 질츠; 금식시부전 때로 투약을 요할을 포함한 신기능 약화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구두; 두통; 중증 및 장애훈을 동반하는 관절염; 6) 일반적 증상, 2) 시타글립틴, (2) 중증 및 장애훈을 동반하는 관절염 횡 질츠; 수포성 유사천포창; 6) 일반적 증상, 2) 시타글립틴, (3) 수포성 유사천포창 횡 질츠; 근육통; 두통증; 동통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스티븐스 제럴 악열과 부종 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 심리내과보 분석 - 평가 결과)

③ 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 자가사용을 위하여 6만동인 3,453명에 대상으로 실시한 사용자조사결과와 유사사례의 발현율은 인과관계와 상응없이 4.8%/688(3,453명) (22건)으로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 0.2%/4(3,453명) 발현율은 1.58%/54(3,453명) (64건)로 저혈당, 0.28%/9(3,453명) (9건), 소화불량, 어지러움 및 각 0.2%/4(3,453명) (4건) ALT 증가, AST 증가, 질사, 구역, 두통 및 각 0.03%/3(3,453명) (3건) 등으로 보고되었다.

중대한 유사사례는 인과관계와 상응없이 0.12%/4(3,453명)(5건)로 '배설', '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 유사사례는 인과관계와 상응없이 3.04%/105(3,453명)(37건)로 보고되었고, '소화불량' 0.32%/11(3,453명)(2건), '어지러움' 0.23%/8(3,453명)(8건), '혈중크레아티닌의 상승', '위염'이 각 0.17%/6(3,453명)(6건) 등이 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계 배제할 수 없는 예상사례는 0.03%/3(2,345명)(3건)로 '소화불량', '어지러움'이 각 0.2%/4(3,453명)(4건), '혈중크레아티닌의 증가', '저혈당(저혈당증)', '고혈압'이 각 0.06%/2(3,453명)(2건) 등의 순으로 보고되었다.

② 시타글립틴에 대한 국내 자가 사용자에 대한 자해적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약물을 대상으로 보고된 유사사례 보고자료와 대조자 자료와 유사하게 나타난 결과, 다른 모든 약물에서 보고된 이상반응에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유사사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유사사례 간의 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

위약군에 장애: 소화불량, 위염
대사 및 영양 질환: 체중감소
일반적 심혈관 질환: 고혈압
대사 및 영양 질환: 고나트륨혈증
정신질환: 발기부전

5. 일반적주의

1) 시타글립틴

① 간장애 환자에 대한 임상
간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 시타글립틴로진의 노출은 중증의 간장애 환자에게 증가된다. 시타글립틴로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 빠른 증가기 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에서서 나타내지 않거나 나타내지 않았다.
항고혈당제 치료를 받고 있어 저혈당의 병력이 있는 환자는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자를 주의할 필요가 있다.
체량별 감소율 수치를 포함한 상세한 설명이 있는 경우, 체량별 상태에 대한 면밀한 모니터링에 신중해야 한다.
혈압 측정, 해마다 및 2개월 간격으로 혈압을 측정할 수 있다. 만약 혈압이 정상인 경우, 체량별 감소를 나타내는 환자는 체량별 감소를 회복될 때까지 시타글립틴로진의 임상적 투여 중단이 권장된다.

시타글립틴로진을 포함한 SGLT2 저해제 치료는 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에게 신중한 입원을 필요로 하는 중대한 상태를 유발하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 시타글립틴로진으로 치료받은 환자에서서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈중수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 시타글립틴과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 시타글립틴로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 시타글립틴로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고 즉각적인 조치가 필요하다 한다.

케톤산증 치료는 인슐린, 선택, 그리고 당뇨병 병증을 필요로 할 수 있다. 모든 시판 후 보고서에, 특히 제 1형 당뇨병 환자에게, 케톤산증은 유증의 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250mg/dL 미만)보다 높았기 때문이다. 케톤산증과 관련된 징후는 혈당 수치와 중증의 대사성 산증에 일치하고 있음, 구두 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고서에 케톤산증은 일하기가 쉬운 오인으로 인슐린 용량 감소, 금식 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 검핍을 일으키는 해당증(예: 제 1형 당뇨병, 해당염 또는 해당 수포 병증, 그리고 알코올 남용)이 확인되었다.

시타글립틴로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키는 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 시타글립틴로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증 발생률이 보고되고 있고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에; 금식 질병 또는 수술로 인한 장기간 단식)이 발생할 경우 시타글립틴로진의 투여를 일시적으로 중단하여 것을 고려한다.

환자에게 당뇨병 케톤산증의 위험, 관련 위험, 신장, 신호 및 중증 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링을 종료할지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신중한 치료를 받아야 한다.

시타글립틴로진 및 다른 SGLT2 저해제에 사용한 환자에서 요로상패혈증과 신우염증을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신중한 치료를 한다.

(5) 생식기 감염(진균 포함)
시타글립틴로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염 진단 포함(이 더 발생하기 쉽다), 적절한 관찰과 지원한다.

(6) 고령 환자

고령 환자는 신장장애 가지고 있거나 인지기능상 전향 호소 저해제 (ACE-) 및 제 1형 인지기능상 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈당제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 평가가 적용된다.

고령 환자들은 체량별 감량의 위험이 더 높을 수 있고, 이노제에 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 시타글립틴은 대체로 안전하며 예상되는 것과는 달리, 시타글립틴은 투여 전 및 투여 후 추가적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

(7) 노 실험실 평가

시타글립틴로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 노 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

인슐린 및 설폰부마이드와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 시타글립틴로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
(9) 시타글립틴로진과 같은 SGLT2 저해제들은 당뇨병에 영향을 줄 수 있는 병용 기저질환이 있는 환자에게 대하여 이론적으로 노약 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 시타글립틴로진과 같은 SGLT2 저해제들과 이와 같은 환자들이게 처방할 경우 주의가 필요하다.

(8) 체중감소

혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들은 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 가져지 대비 차이는 시타글립틴로진 -3.16kg, 위약 -2.18kg으로 위약보다 체중증가가 높게 나타났다.

(11) 하지 질단

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기기간 임상연구에서 하지 질단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계절 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자들은 임상적인 예방적 발란지에 대하여 상담하는 것이 중요하다.

(12) 혈당 저과제투여(나과제)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신중한 수술적 중재를 필요로 하고, 병명을 유발하는 심각한 회복은 과제가 보고되었다.(4) 이상반응, 1) 시타글립틴로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, (7) 회복부 과제 (12) 과제 참조). 회복부 과하는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

시타글립틴로진을 투여 받은 환자에서 발달 및 불완전한 골격 생식기 또는 회복부 조건의 통증, 저부, 환한 또는 부종이 나타나는 경우 회복부 과제 여부를 확인해야 한다. 회복부 과제 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 시타글립틴로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

2) 시타글립틴

① 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투어
다른 혈당저해제의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설폰부마이드를 병용 투여 시 위험이 관찰되었다.(4) 이상반응, 2) 시타글립틴 횡 질츠, 설폰부마이드 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설폰부마이드 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다.

(2) 중증 및 장애훈을 동반하는 관절염

DP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 장애훈을 동반하는 관절염은 22%였다. 약물 투여 이후 중증의 발생시기는 일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 중증은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DP-4 저해제를 다시 복용해도 중증의 재발이 나타났다. 중증 관절염의 원인으로 DP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

(3) 수포성 유사천포창

DP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DP-4 저해제 투여중지 및 구소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 장구름이 발생하면 즉시 의사와의 상담을 받고하도록 알려야 한다. 만약 수포성 유사천포창의 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

6. 상호작용

1) 시타글립틴

(1) 약력학적 상호작용

① 이노제, 시타글립틴로진은 타이치드와 루피게 이노제의 이노제음을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다.
② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설폰부마이드와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 시타글립틴로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(2) 약동학적 상호작용

① 시타글립틴로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠리드 결합을 통해 이루어진다.
② 실험실적 in-vitro 연구에서, 시타글립틴로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하지나, CYP1A2, CYP2E6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 시타글립틴로진을 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

(3) 시타글립틴로진에 대한 다른 약물들의 영향

① 주로 당뇨 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 시타글립틴로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 피오글리타존, 글리메피리드, 보글리보소, 히드로클로로티아이드, 부페리나드, 발리르탄 또는 삼스타틴에 의해 변하지 않았다.
② 시타글립틴로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 시타글립틴로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었다. 24시간[†] 노중 포도당 배설량 또한 임상적으로 의미없는 영향은 없었다. 시타글립틴로진 및 삼스타틴(CYP3A4 기질)의 단일 병용 투여는 삼스타틴의 AUC의 19% 상승 및 삼스타틴의 전신 노출의 33% 상승을 초래하였다. 삼스타틴 및 삼스타틴의 전신 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.
③ 시타글립틴로진을 메페리박세(GT1A9)의 저해제와 병용 투여 후, 시타글립틴로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간[†] 노중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미없는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

(4) 기타 약물에 대한 시타글립틴로진의 영향

주로 당뇨 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 시타글립틴로진은 메트포르민, 피오글리타존, 글리메피리드, 글리메피리드, 히드로클로로티아이드, 부페리나드, 발리르탄, 디진신 (P-gp 기질) 또는 와르핀(warfarin, CYP2C3 기질의 약동학, 또는 INR에 따라 평가된 와르핀의 평균고 작용을 변화시키지 않았다. 시타글립틴로진 및 삼스타틴(CYP3A4 기질)의 단일 병용 투여는 삼스타틴의 AUC의 19% 상승 및 삼스타틴의 전신 노출의 33% 상승을 초래하였다. 삼스타틴 및 삼스타틴의 전신 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

(5) 기타 상호작용

흡연, 식이, 천연물 약품 및 알코올이 시타글립틴로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

15-무수구루탄을 검사한 2시험

15-무수구루탄을 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과와 신뢰도가 낮은 혈당 조절 모니터링 장비로 결정되지 않았다. 혈당 조절 모니터링 유해성은 다른 방법으로 사용된다.

2) 시타글립틴

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다른 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 메트포르민, 피오글리타존, 글리메피리드, 삼스타틴, 와르핀 및 경구피임약 이 시험을 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 위기 (약은 수송체) 기질에 적용하지 않았으며 예상된다. 제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투어는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.

사이클로스포린: 강력한 n-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단독투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(88%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 n-glycoprotein 억제제와 병용투여시, 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
대국산: 시타글립틴 100mg과 10일간 병용투여시 대국산의 평균 AUC(1%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 대국산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 대국산의 용량조절은 필요하지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 시타글립틴로진: 임신한 여성을 대상으로 시타글립틴로진을 투여한 자료는 없다. 캣에서 대한 연구 결과 시험의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 시타글립틴로진의 사용은 권장되지 않는다. 임상이 허용되면 시타글립틴로진의 투여를 중단해야 한다.
시타글립틴로진이 시험의 생식능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다.
(2) 시타글립틴로진: 임신한 여성에게도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

2) 수유부

(1) 시타글립틴로진: 시타글립틴로진 및 그 대사체가 임부 유즙으로 이행되는지는 여부는 알려지지 있지 않다. 동물에 대한 약력학(독성학) 자료에 따르면 유즙으로 시타글립틴로진(대사체)이 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타냈다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
시타글립틴로진은 수유부 사용해서는 안된다.

(2) 시타글립틴: 시타글립틴은 캣에서 유모과 혈청에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으며 수유부에는 투여되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 시타글립틴

하기 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상(이) 725명, 75세 이상(이) 619명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성의 증가가 있을 수 있음을 배제할 수 는 없다.

시타글립틴은 대체로 안전하며 예상되는 것과는 달리, 시타글립틴은 투여 전 및 투여 후 추가적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

10. 과용투여시의 처치

1) 시타글립틴

시타글립틴로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배까지)의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 노폐물 포도당이 검출되었으며 (500mg 용량의 경구 용의 이상), 복수, 저혈당 및 전해질 불균형은 보고되지 않았다. 0.1c 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg인체에 대한 최대 권장 용량의 10배(1일 1회) 2주간 투여한 임상 시험에서 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며 용량과 관련이 없었다. 할수 또는 저혈당을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다. 과용 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투약에 의한 시타글립틴로진의 제거는 연구되지 않았다.

2) 시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800mg까지 단회투여 한 경험은 있다. 시타글립틴 800mg를 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 80msec까지 관찰되었으나, 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 시험에서 800mg를 초과하여 투여한 경험은 없다. 과용투어 시에는 일반적으로 대증치료를 통한 흡수되지 않은 약물을 위약군과로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시할 경우, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다. 시타글립틴은 투약으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장기의 혈액투석 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복귀투석으로 제거되는지는 알려지지 않았다.

11. 특성상의 주의

시타글립틴로진은 온전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 시타글립틴로진과 설폰부마이드 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의 사항

1) 소의 수의 및리지 있는 곳에는 보관한다.

2) 제품의 표지를 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

13. 전도기용 위한 정보

1) 약력학적

이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 시

실다파정_112102461_002		Hanmi	
Data info		Color info	Printing info
Type	설명서	군청	
Material	모조지(45g)		
Coating			
Size(LxWxH/mm)	420x297		
Date(Y/M/D)	2023/08/17		
Country	대한민국		
Memo			
사용상의 주의사항 변경		※오버프린팅없음!! ※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다. 인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.	