

당뇨병 치료 복합제

빌가드™엠정 50/500mg

빌가드™M Tablet 50/500mg
■ 원료약품 및 그 분량 : 1정 중

유교성분 : 빌다글립틴(빌글루)..... 50.0mg
메트포르민염산염(3P).....500.0mg

참가제(타르텍스) : 황색분홍 알약/노란색/크기(형)7(가) : 스테아르산나트륨소, 오퍼드라이 AMB II 83A920064 노란색, 하이드록시프로필셀룰로오스

■ **성상** : 밝은 황색의 타원형 필름코팅정

■ **효능** : **효과**

이 약은 빌다글립틴과 메트포르민이 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 적시하여 및 운동유발과 병제로 투여한다.

■ **용법** : **용량**

제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넣지 않는 병용하여 유교성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다. 빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않는다. 이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한 위장장애 이상반응을 줄일 수 있다.

1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경환이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우:
이 약의 초기 용량으로 이 약 60/500mg을 1일 1회, 1회 1정을 복용하며, 잠진전으로 증량하여 50/1000mg으로 1일 2회, 1일 1정씩 증량할 수 있다.
2. 빌다글립틴과 메트포르민이 병용요법에선 전환하는 환자:
빌다글립틴과 메트포르민이 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기존 투여량으로 시작할 수 있다.
이전에 다른 경우로 혈당강화제에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제 2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.
이 약의 복용을 잊은 경우 2회 복용하는 경우가 아니라면 다음 식사와 같이 복용하며, 복용을 잊은 약을 보충하여 다음 번에 두 배의 용량을 복용하지 않는다.
간헐적 환자
이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 환자를 포함하여 간장애의 임상적 혹은 검사적 증거가 있는 환자에서 이 약은 권장되지 않는다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고
메트포르민염산염
심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2. 다음 사항에서는 투여하지 말 것
1) 중증증(skege) 및 중증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²),심혈관계 허혈(예), 급성심근경색과 폐혈종과 같은 상태로부터 0.7일 후 수 있는 신장질환이나, 신기능저하증(크레아티닌 클리어는 15mg/dL 이상 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상(80ml/min/1.73m²) 이하)
2) 악혈치환이 필요한 용혈성 심부전증
3) 방사선 요오드 조영제를 정맥내 투여하는 견(예 : 정맥요오드조영술, 정맥단순조영술, 혈관조영술 조영제제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등을)받는 환자(금속신부전증)을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 환자가 계획된 환자에서 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 평평된 이후에만 치료제를 재개한다.)
4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성인 알려진 환자
5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그로인한 당뇨병성 케톤산증 또는 유산산증을 포함하는 급성 또 만성 신장질환을 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자제 1형 당뇨병과 당뇨병성신장증은 안전성에 의문있다.)
6) 당뇨병성 전선수
7) 중증간장장애 또는 중증 위산성 전선장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고, 환자가 급구조치 환가 회복되고 신기능이 정상으로 평평될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 수술 과정의 경우에서수술 후 약의 성취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상으로 평평된 이후에 치료를 다시 시작해야 한다.
8) 영양불균형상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
9) 간 기능장애(산성혈) 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험학적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에서는 이 약의 투여를 피해야 한다.) 패배적, 중증의 폐 기능장애를 가진 및/또 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 피로를 경험치, 탈수증, 설사, 구토 또는 탈수증에 주의
10) 임부, 임인과고 있을 환자에서는 여섯, 수유부

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다)
1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 산호성분이 있는 약물을 투여하는지
4) 이 약은 황색/노랑색소로 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에서는 신중히 투여한다.

4. 이상반응
이 약은 당뇨병 약물을 투여하지 않는 환자에서 이 약을 투여하여 진행한 치료적 임상시험 및 메트포민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않은 환자에게 빌다글립틴과 메트포르민을 병용투여 하여 진행한 치료적 임상시험)이 있다. 그리고 빌다글립틴과 메트포르민을 병용투여 하였을 때와 이 약은 생화학적 동등성이 확립되었다.
1) 빌다글립틴/메트포르민염산염
아래 자료는 빌다글립틴을 메트포르민에 추가하여 투여 한 메트포르민과 빌다글립틴의 병용투여 자료이다. 메트포르민을 빌다글립틴에 추가하여 시행한 시험은 있다.
이상반응의 대부분은 중증 및 일시적이었으며, 투여를 중단한 필요가 없었다. 이상반응과 나이, 인종, 유전노출(간) 또는 알부민여용량과 관계는 발견되지 않았다.
이상반응 포함한 27일은 이상지질 이상, 위장장애, 약물의 독성적 유사증상이 (이) 무증상이었으며, 투여를 중단한 후 72시간은 정상으로 회복되었다. 약물의 단독요법 및 병용요법의 대조임상시험의 결과에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상을 나타내는 비율은 빌다글립틴 50mg 1일 1회, 빌다글립틴 50mg 1일 2회 및 모든 대조군들에서 각각 0.2%, 0.3%, 0.2%로 나타났다. 트랜스아미나제와의 수치 상승은 일반적으로 무증상적이고 비-진단적이며, 임상적이지는 결과와 관련이 없었다. 대조군과 유사한 비율로 빌다글립틴 투여에서서 혈관부종이 드물게 보고되었고, ACE 저해제와 병용 투여하였을 때와도 더 높았다. 이상반응의 대부분은 경증이었으며 빌다글립틴을 계속 투여 시 해결되었다.
단독요법 및 병용요법으로 이중증상 임상시험에서 빌다글립틴을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응을 MedDRA 기준에 및 절대 빈도수(마) 나열하였다.
2) 기구관계에서 이상반응을 빈도별로 나열하였는데(기정) 반복하게 발생한 이상반응을 처음에 기재함) 개별 빈도 내에서 이상반응) 간섭은 소수의 이상반응을 나타내었다. 모든 각 이상반응에 대해 해당 빈도의 범주는 다음과 같다.
메우 흔하게(≥1/100 ; 흔하지(≥1/1,000 ; 흔하지 않게(≥1/10,000 ; <1/1000); 드물게(≥1/10,000 ; <1/10000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도불확(약용학 수 없음)
[표 1] 중증 명명 임상시험(208명에서 메트포르민과 병용요법으로 1일 빌다글립틴 100mg을 여러 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	어지러움
흔하게	두통
흔하게	어지러움
흔하지않게	피로
위장관계이상	
흔하게	오심
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

빌다글립틴 1일 100mg과 메트포르민이 병용투여 대조임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험중단은 빌다글립틴과 메트포르민 병용투여군 또는 위약과 메트포르민 투여군 모두에서 보고되지 않았다. 임상시험에서 위약군의 발생률은 빌다글립틴 1일 100mg과 메트포르민 병용투여군 환자에서 1%로 나타났다. 그러나 메트포르민 투여군에서는 0.4%로 흔하지 않게 나타났다. 빌다글립틴 투여 군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.

임상시험에서 메트포르민과 빌다글립틴 1일 100mg을 병용투여하였을 때 빌다글립틴 투여군 -0.2%, 위약투여군 -1.0mg/dL 체중감소를 보였다.
24시간 식사와 기간 동안 진행된 임상시험에서 메트포르민을 추가 투여하였을 때, 추가적 인 안전성 신기능은 대조군에서 뚜렷한 위험은 보이지 않았다.
이전에 당뇨병 약물을 투여하지 않는 환자에게 빌다글립틴과 메트포르민의 병용 투여한 임상시험에서 서도 추가적인 안전성 신기능 감소는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

2. 인슐린과 병용투여
인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민과 빌다글립틴 50mg을 1일 2회 추가 투여한 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단률은 빌다글립틴 투여군이 0.3%였고, 위약군은 해당 경우가 보고되지 않았다. 저혈당의 발생빈도는 빌다글립틴(0.4%)과 위약군(0.4%)이 유사하였다. 빌다글립틴군에서는 2명의 중증 저혈당이 보고되었고, 위약군에서는 6명의 중증 저혈당이 보고되었다.

사망(참조임상시험에서 이 약이 병용제중에서 미치는 영향은 미미하였다). (빌다글립틴과/지저지로부터 -0.6%) 위약군(0.0%)

[표 2] 메트포르민 또는 인슐린 및 메트포르민과 빌다글립틴 1일 100mg을 투여받은 임상시험(37명)에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	두통
위장관계이상	
흔하게	오심
흔하게	위식도역류
흔하지 않게	설사
흔하지않게	고창
전신 이상 및 투여부위 상태	
흔하게	호한
검사(investigations) 수치	
흔하게	혈당 감소

3. 실폐놀부노라아과 병용투여
빌다글립틴과 메트포르민(글리메피리드 복용군(이하 빌다글립틴군)에서는 이상반응으로 인한 시험중단 빈도 보고되지 않았고, 위약(메트포르민(글리메피리드 복용군(이하 위약군)에서는 시험중단빈율이 0.6%이었다.
저혈당의 발생빈도는 빌다글립틴군(5.1%)과 위약군(1.9%)로 흔하게 발생하였다. 빌다글립틴군에서 1명의 중증 저혈당이 보고되었다.
시험의 종료시험에서 이 약이 병용제중에서 미치는 영향은 미미하였다. (빌다글립틴군 (지저지로부터 +0.8%) 위약군(-0.1%)
[표 3] 메트포르민 및 실폐놀부노라아과 빌다글립틴 1일 100mg을 투여받은 임상시험(57명)에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	어지러움
흔하게	진전
전신 이상 및 투여부위 상태	
흔하게	무력증
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당
피부 및 피하조직 이상	
흔하게	다한증

4) 빌다글립틴 개별성분에 대한 추가 정보
[표 4] 임상 시험 임상시험(1865명에서 단독요법과 빌다글립틴 1일 100mg을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	어지러움
흔하지 않게	두통
위장관계 이상	
흔하지 않게	변비
근골격계 및 결합조직 이상	
흔하지 않게	관절통
대사 및 영양 이상	
흔하지 않게	저혈당
감염(infections and infestations)	
매우 드물게	상기도 감염
매우 드물게	코인두염
전신이상 및 투여부위 상태	
흔하지 않게	말초 부종

단독요법 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 위약(0.6%) 또는 활성(대조약(0.5%)에 비해 빌다글립틴 투여군(0.3%)에서 더 높지 않았다.
비교 대조 단독요법 임상시험에서, 저혈당은 활성(대조 약 또는 위약 투여군(0.2%, 1.08명 중 2명)에 비해 빌다글립틴 1일 100mg 투여군(0.4%, 1.85명 중 7명)에서 흔하지 않게 보고되었다. 중대한 모든 중증의 이상반응은 보고되지 않았다.
임상시험에서, 빌다글립틴 투여군 -0.3%, 위약 투여군 -1.3g으로 빌다글립틴 1일 100mg이 단독요법보다 투여하였을 때 체중의 변화는 없었다.

24시간 식사와 기간 동안 진행된 임상시험에서 빌다글립틴 단독요법의 추가적인 안전성 신기능 감소는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.
5) 메트포르민 병용투여 임상시험에 대한 추가 정보
메트포르민 단독요법 임상 시험을 중 구역, 구토, 설사, 복통 및 식욕감퇴가 매우 흔하게 나 타나며, 미각장애와 관련이 나타난다. 또한 비타르미는 흡수성 감소, 유산산증, 간기능상사 이상 또는 간염, 피부부종(홍한), 호흡기증 및 두통(기) 매우 드물게 나타난다.
6) 사판 후 경험
저혈당과 및 문헌 사례를 통한 이 약에 대한 사판 후 경험으로부터 다음의 약물 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 불명확한 크기의 인구집단에서 저혈당으로 보고된 것으로서 빈도에 대한 신학적 있는 평가가 어렵기 때문에 빈도를 미정으로 분류하였다.

- 해당증
- 간염투여의 중단 시 기억적장애
- 두드러기, 발열 및 비특성 피부발병(수소성 유사전포창 포함)
- 중증 및 장기에 동반하는 관절통
7) 국내 시판 후 조사결과

1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 605명을 대상으로 실시한 사판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 이상반응과 상관없이 1.46%(29/605명, 총 462건) 보고되었다. 이 중 대조군 유해사례는 없었다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.34%(9/605명, 총 25건)로 보고되었고, 주 유해사례는 ‘소화불량’ 0.83%(6/605명, 62건), ‘복부 불편감’, ‘위장장애’등의 각각 0.33%, 0.265%, 22건 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.49%(9/605명, 총 22건) ‘소화불량’ 0.83%(6/605명, 62건), ‘복부불편감’ 0.33%(2/605명, 22건), ‘위장관계 이상’, ‘혈청 아밀라아제 증가’, ‘지질불균호소증상’ 각각 0.17%(6/605명, 2건)로 나타났다.

2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료에 근거 시판 허가받은 후 약물을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료사정에서 통합 평가한 결과, 다음으로 약물의 예에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 주로 확인된 것들은 다음과 같다. 반면, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 위장관계 장애 : 소화불량
- 대사 및 영양장애 : 체중감소

5. 일반적 주의
1) 이 약은 인슐린 투여가 필요한 환자의 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자를 사용되어서는 안 된다.

2) 급성 혈관질환
빌다글립틴의 사용은 급성혈관질환 병변 위험과 관련이 있다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성혈액의 특장적인 증상을 감시하여야 한다. 만약 혈관질환의 의심될 경우 빌다글립틴의 투여를 중단하여야 하며, 급성혈관질환으로 인한 증상은 위약에 비해 4시간 투여에서는 인된다. 급성 혈관질환의 증상은 이 환 자에서는 주의해서 사용하여야 한다.
3) 유산산증 : 유산산증은 매우 드물게는 하나 신기능의 급성 악화, 또는 신장애 호환기 질환 또는 폐 혈종과 함께 가장 흔하게 발생하는 중증의 대사성 합병증이다. 메트포르민은 신기능의 급성 악 화와 함께 발생할 수 있는 유산산증의 위험을 증가시킨다. 발생한 경우에서 약 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유익한 글루코제와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 관련이 나타난다. 유산산증은 활성 산소 또는 증가(5mmol/L 초과) 및 용이온 결 및 산/염기평형에 의해 발생한다. 대성인 의 약에서는 중증 메트포르민 함유 제제의 위험을 증가시키는 약제는 주로 인슐린이다. 탈수의 경우 (예 : 설사, 설사) 또는 발열 또는 수식 섭취 부족, 환자는 메트포르민 함유 제제의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 한다.

메트포르민 함유 제제를 받은 환자의 신장 기능을 신중하게 손상 시킬 수 있는 약물을 포함 (고혈압, 이뇨제 및 ACE NSAID)은 조사결과 투여해야 한다. 유산산증의 다른 위험 인자는 과도한 알코올을 섭취, 간 기능 장애, 부적절한 투여, 빈 당뇨병, 케톤증, 장기간의 금식 및 저산소증과 관련된 모든 조종뿐만 아니라 유산산증을 유발할 수 있는 약물의 병용이다. 환자 및/또는 간병인에게 유산산증의 위험이 있음을 알리야 한다. 유산산증은 신성 독성, 골관, 복통, 근육 경련, 무력증 및 체온조절 혼수 상태가 특징이다. 증상이 의심되는 경우, 환자는 메트포르민 함유 제제의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 한다. 진단 실험 절차는 혈액 pH (7.35) 감소, 혈청 산소 포화도 증가 (5 mmol/L 초과) 및 용이온 결 및 산/염기평형에 의해 발생한다. 대성인 의 약에서는 중증 메트포르민 함유 제제의 위험을 증가시키는 약제는 주로 인슐린이다. 탈수의 경우 (예 : 설사, 설사) 또는 발열 또는 수식 섭취 부족, 환자는 메트포르민 함유 제제의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 한다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대해 비교 메우 적대인 환자 1,000명 당 0.03%인 발생률은 임상시험 연구는 연간 환자 1,000명당 약 0.052%로 보고된 경우는 주로 말초 내, 외과적인 문제가 병발된 경우와 말초 약물의 복합투여 등의 상태에, 내인적 신장질환과 신장 관류장애를 포함하는 신기능이 위약에서 저하된 당뇨병 환자에 일시적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가한다.

몇몇이 이 약은 저산소증, 탈수, 폐혈종과 관련된 증상을 나타낸 경우 증가 투여를 중지해야 한다. 간기능이상(소장), 중무 첫날 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으며, 알코올 과다 섭취와 임상적 신기능 이상을 나타내는 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올을 이 약이 장기간에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 동안 금 - 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

유산산증의 사용은 때때로 ‘병기’이 없고 관대, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온이 저하되며, 저혈당과 저혈당 사색병증(이 나타날 수 있다. 환자와 유사한 이러한 증상들의 증상에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나면 즉시 의에게 즉시 연락해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈청, 혈당, 및 젖산소염이 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기다릴 것 없이 말초한 체질을 한다. 특히, 투여 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증의 발생률이 수증으로 추정된다. 치료 종료 후 환자가 이 약의 투여를 용량에서 안보화하면 후기 인슐린 용량이 나타날 수 있으며, 투여가 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 신장성 질병 때문일 수 있다.

이 약을 투여 받은 환자의 골격 시 추적 혈청의 젖산 농도가 정상상한치 이하(1.5mmol/L)이었던 경우, 유산산증이 반복했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 신장 및/또는 근육 질환 또는 간질환과 다분히 있어 기술적인 결함은 다른 기존 기구에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산(케톤산증)과 케톤혈종의 증가가 있는 대사성 산증으로 나타나는 대조환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 인위적으로 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하여 추가 알칼리성 보충요법을 실시해야 한다. 이 약은 투여하기 가능하기 때문에(안정한 혈액학적 조건에서 170ml/분 이상) 체온을 정상화하고, 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 치료는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

4) 간장애(환자 : 간장애는 위약 환자에서 관찰된 빈도가 높았기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 또는 실험학적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다. 간염을 포함한 간 기능 이상은 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 유사증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간 기능은 정상으로 회복되었다. 투약을 시작하기 전혈학의 기저 값을 알기 위해 1 투여하는 동안 24시간 간사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간 기능 검사를 실시하는 이유는 처음 1년은 0개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직하다. 트랜스아미나제 수치(간 기능) 상승된 환자는 초기 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권장한다. 혈당 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단해야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재하지 않아야 한다.

5) 신기능(노년환자 : 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되고, 유산산증의 측정과 유산산증의 위험은 신기능의 손상 정도에 따라 증가한다. 따라서 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자에서 이 약을 투여하면 안 된다. 또한, 예를 들어, 고혈압(타겟) 혹은 이뇨제, 비스타로이드성 항염증약(NSAID) 치료로 시작하는 경우와 같이 신기능이 손상될 가능성이 있는 경우에는 더욱 주의를 요한다. 이 약은 치료 시작 전에 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 이 후 정상 신기능 환자에게는 최소 1년 1회, 혈청 크레아티닌(간) 정상 상한치였던 환자나 고령자의 경우에는 1년에 2회의 신기능 검사를 실시하여 정상인지 확인하여야 한다. 또한, 신기능 부진) 예상

되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 크레아티닌 청소율(<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²)인 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

6) 신기능(노년 환자 : 메트포르민의 분포에 영향을 미칠 수 있는 약물과의 병용 투여 : 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나, 양의적인 혈액학적 변화(예 : 신장 수 있거나 신장)으로, 운반을 저해하여 메트포르민 적 신기능을 증가시킬 수 있는 약물과 병용 투여시에는 주의해야 한다.

7) 심부전 : New York Heart Association (NYHA) functional class I-II 환자를 대상으로 빌다글립틴을 투여한 임상시험에서 위약과 비교하였을 때, 빌다글립틴의 단일투여의 투여가 특성상 기능 변화 또는 기존 용혈성 심부전 약화와의 관련되지 않음을 보였다. NYHA class II 환자의 임상시험은 제한적 이어서 결과로 단정하기는 어렵다. NYHA class II 환자에서의 임상시험이 없기 때문에 빌다글립틴의 사용이 권장되지 않는다.

8) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부병변이 원순이의 말단부에서 보고되었다. 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서는 사용정합이 있다. 사판 후 경험에서 물집 및 발진성 피부병변이 보고되었다. 그러므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나지는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨병환자를 관리할 것을 권장한다.

9) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신장 장애, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등을 가산) 현상이 있는 것에 유의한다.

10) 투여 중단이 필요 : 투여 중에 투여가 필요 된 경우나, 간헐이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합복 등에 의해 결과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의 한다.

11) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 신혈관계 허혈(예, 급성 용혈성심부전, 급성 신장경색과 저산소증) 특징적일 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신진 질소혈증을 일으킬 수 있다. 만약, 메트포르민 함유 제제의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

12) 수술 : 메트포르민 함유 제제는 일반적으로 척추 또는 경막의 마취 하에 수술 할 때 중단해야 하며 (음식 및 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 수술 후 48 시간 이내 또는 환자의 경우 수술이 재개되고 신장 기능이 정상으로 확인 된 후 다시 재투여 될 수 있다.

13) 알코올 섭취 : 알코올은 첫산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 금식은 반드시 임상학의 과량섭취는 피해야 한다.

14) 비타민 B12 : 2주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자는 약 7%에서, 임상적 증상을 없이, 사판 실험 및 혈액학적 비타민 B12 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 그 결과이며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민 함유 제제를 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절한 평가되고, 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12) 흡수 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들은 정상 이하로 비타민 B12 값이 감소할 수 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 것이다.

15) 조절되지 않은 당뇨병자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환이 발견되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 요산, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한로 물바른 조치를 취한다.

16) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않는다. 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취를 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강화제(설페이트, 인슐린)와 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히, 고령자, 식이이하거나 영양 불균형인 환자, 부수이나 비정상적인 저혈당 증상을 겪는 환자, 저혈당이 나타날 수 있다. 열량 불균형을 고려하자, β -아도라블린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 삼복하기 어려울 수 있다. 이 약의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설페(지양)를 투여하며, α -글루루 코시다제 저해제(아보라노, 보글리보스와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.

17) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨병 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술후 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 이 약은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 18) 특정 인체의 환자 : 이 약의 성분 중 메트포르민은 위내 드물게 신장, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고지혈, 지체상 지연된 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의를 대하여 환 및 그 가족에게 충분히 경고, 철저하게 주의하여야 한다. 또한 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전이나 기계 사용을 피해야 한다.

19) 모든 당뇨병 치료법은, 정상적인 범위로 수치를 관리시킬 목적으로 공복 시 식사와 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하고 모니터링 해야 한다. 용량 조절 후에도 공복 시 혈당을 치료 범위를 정상으로 사용하지 않는다. 따라서 식사와 당화 혈색소 측정 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소 수는 장기적 조정을 평가하는데 특화 유용하다.

20) 약의 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구수지)의 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12 결핍 가능성을 확인해야 한다.

21) 중증 및 장기에 동반하는 관절통 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사판 후 조사에서 중증 및 장기에 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 중증의 발생시(7)는 이후 투여시 수 후까지 다양해졌다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다른 시 복용에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인이나 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

22) 수포성 유사전포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사판 후 조사에서 임원을 필요로 하는 수포성 유사전포창이 보고되고 있다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 수포성 유사전포창 치료로 회복되었다. 환자들은 특히 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 입두름이 발생하면 즉시 의에게 보고하도록 알려야 한다. 만약 수포성 유사전포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과, 천문의와 상담해야 한다.

23) 수포성 유사전포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사판 후 조사에서 임원을 필요로 하는 수포성 유사전포창이 보고되고 있다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 수포성 유사전포창 치료로 회복되었다. 환자들은 특히 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 입두름이 발생하면 즉시 의에게 보고하도록 알려야 한다. 만약 수포성 유사전포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과, 천문의와 상담해야 한다.

24) 수포성 유사전포창

빌다글립틴/메트포르민염산염
빌다글립틴(100mg 1일 1회, 복용)을 메트포르민 (1,000mg 1일 1회)과 병용투여 하였을때 임상적으로 관련 있는 악동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약과 성분들의 악동 상호작용은 광범위하게 연구되었다. 그러나 임상 시험과 임상적 사용에서 이 약 성분들의 병용은 악동학적 영향을 나타내지 않았다.

이 약의 악동상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 빌다글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

빌다글립틴
1) 빌다글립틴은 병용약물과 악동상호작용의 가능성이 낮다. 빌다글립틴은 CYP450의 기질이 아니고, CYP450의 저해 및 유도 작용을 갖지 않기 때문에 이 효소의 기질, 저해제 또는 유도제와 상호작용을 일으키지 않는 것으로 보인다.
2) 약물-약물 상호작용
클리브클라미드: 경구용 당뇨병 약물들과 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 악동학적인 상호작용을 나타내지 않았다.

3) 디곡신(구 ‘디지털리스’의 기질), 오피라틴(CYP2C9의 기질) : 건강한 피험자에 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 악동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 그러나 복복 환자에서 수렴할 수는 아니다.

4) 알라르딘, 라미프릴, 발사르탄 또는 삼바타르틴 : 건강한 피험자에서의 알라르딘 라미프릴, 발사르탄 및 삼바타르탄과 수행된 임상시험 결과, 빌다글립틴과의 병용투여 후 임상적으로 의미 있는 악동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

5) 다른 경우 당뇨병 약물과 같이, 빌다글립틴의 혈당강화 작용은 차이있, 코르티코스테로이드, 갑상선 약물 및 고갑상선작용약물과 같은 특정 활성 물질에 의해 감소될 수도 있다.

메트포르민염산염

1) 다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 약해질 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 투여한다.
- 혈당강화 작용을 증강시키는 약제
인슐린(예, 설페이트/인제 및 설페이트/아제 약제, α -글루코시다제 저해제, 단백용스테로이드, 구아 네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β -아드레너(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 인지오넨산 진통