가블리메트정
Gavelimet Tab.

빌다글립틴 50mg / 메트포르민염산염 500mg

전문의약품
396 : 당뇨병용제

【원료약품 및 분량】 1정 중

유효성분 :	빌다글립틴(별규)	50 mg
	메트포르민염산염(BP)	500 mg

첨가제(타르색소) : 황색 5호

기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이 AMB II 88A620064 노란색, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】 밝은 황색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】

이 약은 빌다글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

【용법·용량】

제 2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 합니다.

빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않습니다.

이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식직후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있습니다.

1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 :
   이 약의 초기용량으로 이 약 50/500mg을 1일 1회, 1회 1정을 복용하며, 점진적으로 증량하여 50/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
2. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :
   빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있습니다.
   이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았습니다. 제 2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.
   이 약의 복용을 잊은 경우 그때 복용해야하는 경우가 아니라면 다음 식사와 같이 복용하며, 복용을 잊은 약을 보충하기위해 한 번에 두 배의 용량을 복용하지 않습니다.
   간장애 환자
   이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 환자를 포함하여 간장애의 임상적 혹은 검사적 증거가 있는 환자에게 이 약은 권장되지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
   메트포르민염산염
   심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.
2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.
   1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²), 심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상(60mL/min미만)인) 환자
   2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
   3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받은 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판정된 이후에만 치료를 재개합니다.)
   4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
   5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증 또는 유산산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.]
   6) 당뇨병성 전혼수
   7) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판정된 때 치료를 다시 시작해야 합니다. 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판정된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
   8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
   9) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 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 환자에게는 신중히 투여하십시오.
   (유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)
   1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
   2) 격렬한 근육운동
   3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
   4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.
4. 이상반응
   이전에 당뇨병 약물을 투여받지 않은 환자에게 이 약을 투여하여 진행한 치료적 임상시험 및 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않은 환자에게 빌다글립틴과 메트포르민을 병용투여하여 진행한 치료적 임상시험이 있습니다. 그리고 빌다글립틴과 메트포르민을 병용투여 하였을 때와 이 약은 생물학적 동등성이 확립되었습니다.
   1) 빌다글립틴/메트포르민염산염
   아래 자료는 빌다글립틴을 메트포르민에 추가하여 투여 한 메트포르민과 빌다글립틴의 병용투여 자료입니다. 메트포르민을 빌다글립틴에 추가하여 시행한 시험은 없습니다.
   이상반응의 대부분은 경증 및 일시적이었으며, 투여를 중단할 필요가 없었습니다. 이상반응과 나이, 인종, 약물노출기간 또는 일일투여용량과의 관계는 발견되지 않았습니다.
   간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었습니다. 일반적으로 임상적후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었습니다. 24주의 단독요법 및 병용요법의 대조임상시험들의 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 나타났습니다. 트랜스아미나제의 수치 상승은 일반적으로 무증상적이고 비-진행적이며, 담즙정체 및 황달과 관련이 없었습니다.
   대조군과 유사한 비율로 빌다글립틴 투여군에서 혈관부종이 드물게 보고되었고, ACE 저해제와 병용투여하였을 때 비율이 더 높았습니다. 이상반응의 대부분은 경증이었으며 빌다글립틴을 계속 투여 시 해결되었습니다.
   단독요법 및 병용요법으로 이중맹검 임상시험에서 빌다글립틴을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응을 MedDRA 기관계 및 절대 빈도수에 따라 나열하였습니다.
   각 기관계내에서 이상반응을 빈도별로 나열하였습니다.(가장 빈번하게 발생한 이상반응을 처음에 기재함) 개별 빈도 내에서 심각성이 감소하는 순으로 이상반응을 나열하였습니다. 또한 각 이상반응에 대한 해당 빈도의 분류는 다음과 같습니다:
   매우흔하게(≥1/10) ; 흔하게(≥1/100, <1/10) ; 흔하지않게(≥1/1,000, <1/100) ; 드물게(≥1/10,000, <1/1,000) ; 매우 드물게(<1/10,000) ; 빈도불명 (예측할 수 없음)
   [표1] 이중 맹검 임상시험(208명)에서 메트포르민과 병용요법으로 1일 빌다글립틴 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	진전
흔하게	두통
흔하게	어지러움
흔하지 않게	피로
위장관계 이상	
흔하게	오심
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

   빌다글립틴 1일 100mg과 메트포르민의 병용투여 대조임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험중단은 빌다글립틴과 메트포르민 병용투여군 또는 위약과 메트포르민 투여군 모두에서 보고되지 않았습니다.
   임상시험에서 저혈당의 발생률은 빌다글립틴 1일 100mg과 메트포르민 병용투여군 환자에서 1%로 흔하게 나타났고, 위약과 메트포르민 투여군에서는 0.4%로 흔하지 않게 나타났습니다. 빌다글립틴 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았습니다.
   임상시험에서 메트포르민에 빌다글립틴 1일 100mg을 병용투여하였을 때 빌다글립틴 투여군 +0.2kg, 위약 투여군 -1.0kg으로 체중의 변화는 없었습니다.
   2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 메트포르민에 빌다글립틴을 추가 투여하였을 때, 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았습니다.
   이전에 당뇨병 약물을 투여받지 않은 환자에게 빌다글립틴과 메트포르민의 병용 투여한 임상시험에서도 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았습니다.
   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 않았습니다.
   저혈당의 발생빈도는 빌다글립틴군(14.0%)과 위약군(16.4%)이 유사하였습니다. 빌다글립틴군에서는 2명의 중증 저혈당이 보고되었고, 위약군에서는 6명의 중증 저혈당이 보고되었습니다.
   시험의 종료시점에서 이 약이 평균체중에 미치는 영향은 미미하였습니다.[빌다글립틴군(기저치로부터 +0.6kg)/ 위약군(0kg)]
   [표2] 인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민과 빌다글립틴 1일 100mg을 투여받은 임상시험(371명)에서 보고된 이상반응

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

   3) 설포닐우레아와 병용투여
   빌다글립틴+메트포르민+글리메피리드 복용군(이하 빌다글립틴군)에서는 이상반응으로 인한 시험중단이 보고되지 않았고, 위약+메트포르민+글리메피리드 복용군(이하 위약군)에서는 시험중단률이 0.6%이었습니다.
   저혈당의 발생빈도는 빌다글립틴군(5.1%)과 위약군(1.9%)로 흔하게 발생하였습니다. 빌다글립틴군에서 1명의 중증 저혈당이 보고되었습니다.
   시험의 종료시점에서 이 약이 평균체중에 미치는 영향은 미미하였습니다.[빌다글립틴군 (기저치로부터 +0.6kg)/ 위약군(-0.1kg)]
   [표3] 메트포르민 및 설포닐우레아와 빌다글립틴 1일 100mg을 투여받은 임상시험(157명)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
   [표4] 이중 맹검 임상시험(1,855명)에서 단독요법으로 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 활성대조약(0.5%)에 비해 빌다글립틴 투여군(0.3%)에서 더 높지 않았습니다.
   비교 대조 단독요법 임상시험에서, 저혈당은 활성대조약 또는 위약 투여군(0.2%, 1,082명 중 2명)에 비해 빌다글립틴 1일 100mg 투여군(0.4%, 1,855명 중 7명)에서 흔하지 않게 보고되었습니다. 중대한 또는 중증의 이상반응은 보고되지 않았습니다.
   임상시험에서, 빌다글립틴 투여군 -0.3kg, 위약 투여군 -1.3kg으로 빌다글립틴 1일 100mg이 단독요법으로써 투여되었을 때 체중의 변화는 없었습니다.
   2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 빌다글립틴 단독요법의 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았습니다.
   5) 메트포르민염산염 개별성분에 대한 추가 정보
   메트포르민 요법으로 인한 확립된 이상반응 중 구역, 구토, 설사, 복통 및 식욕감퇴가 매우 흔하게 나타나며, 미각장애가 흔하게 나타납니다. 또한 비타민 B_{12} 흡수의 감소, 유산산증, 간기능검사 이상 또는 간염, 피부반응(홍반, 가려움증 및 두드러기)이 매우 드물게 나타납니다.
   6) 시판 후 경험
   자발보고 및 문헌 사례를 통한 이 약에 대한 시판 후 경험으로부터 다음의 약물 이상반응이 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가가 어렵기 때문에 빈도를 미정으로 분류하였습니다.
   - 췌장염
   - 간염(투약 중단 시 가역적인)
   - 두드러기, 물집 및 박탈성 피부병변(수포성 유사천포창 포함)
   - 중증 및 장애를 동반하는 관절통
   7) 국내 시판 후 조사결과
   ① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 605명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.63%(28/605명, 총 46건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 유해사례는 없었습니다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.14%(19/605명, 총 25건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 '소화불량' 0.83%(5/605명, 6건), '복부 불편감', '위장점막하종양' 각 0.33%(2/605명, 2건) 등으로 조사되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.49%(9/605명, 총 11건)로 '소화불량' 0.83% (5/605명, 6건), '복부불편감' 0.33%(2/605명, 2건), '위장관계 이상', '혈청 아밀라아제 증가', '지질분해효소증가' 각 0.17%(1/605명, 1건)이 보고되었습니다.
   ② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인 된 것은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
   - 위장관계 장애 : 소화불량
   - 대사 및 영양질환 : 체중감소
5. 일반적 주의
   1) 이 약은 인슐린 투여가 필요한 환자의 인슐린을 대체하지 않습니다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케토산증 환자에 사용되어서는 안 됩니다.
   2) 급성 췌장염 : 빌다글립틴의 사용은 급성췌장염 발병 위험과 관련이 있습니다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성췌장염의 특징적인 증상을 알려주어야 합니다. 만약 췌장염이 의심된 경우 빌다글립틴의 투여를 중단해야 하며, 급성췌장염으로 확정된 경우에 이 약을 다시 투여해서는 안됩니다. 급성 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 합니다.
   3) 유산산증 : 유산산증은 매우 드물기는 하나 신기능의 급성 악화, 또는 심장과 호흡기 질환 또는 패혈증과 함께 가장 흔하게 발생하는 중증의 대사성 합병증입니다. 메트포르민 축적은 신기능의 급성 악화와 함께 발생하며 유산산증의 위험을 증가시킵니다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적입니다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다.
   탈수의 경우 (예 : 심한 설사나 구토, 발열 또는 수액 섭취 감소), 환자는 메트포르민 함유 제품의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 합니다.
   메트포르민 함유 제품을 투여 받은 환자의 신장 기능을 심각하게 손상 시킬 수 있는 의약품 (항 고혈압제, 이뇨제 및 NSAID)은 조심스럽게 투여해야 합니다. 유산산증의 다른 위험 인자는 과도한 알코올 섭취, 간기능 장애, 부적절하게 통제 된 당뇨병, 케톤증, 장기간의 금식 및 저산소증과 관련된 모든 조건뿐만 아니라 유산산증을 유발할 수 있는 의약품의 병용입니다.
   환자 및 / 또는 간병인에게 유산산증의 위험이 있음을 알려야 합니다. 유산산증은 산성 호흡 곤란, 복통, 근육 경련, 무력증 및 저체온증과 혼수 상태가 특징입니다. 증상이 의심되는 경우, 환자는 메트포르민 함유 제품의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 합니다. 진단 실험실 결과는 혈액 pH (<7.35) 감소, 혈장 젖산 농도 증가 (> 5 mmol / L 초과) 및 음이온 갭 및 젖산염/피루베이트 비율 증가입니다. 대사성 산증이 의심되는 경우, 메트포르민 함유 제품의 투여를 중단해야 하며 환자는 즉시 입원해야 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타납니다.
   메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것입니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다.
   덧붙여 이 약은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 이 약이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.
   유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 초기에 환자가 이 약의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다.
   이 약을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인 할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 합니다.
   유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.
   4) 간장애환자 : 간장애는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 합니다.
   간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었습니다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 투여를 시작하기 전(환자의 기저 값을 알기 위해) 및 투여하는 동안 간기능 검사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간기능 검사를 실시하는 경우에는 처음 1년은 3개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직합니다.
   트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복된 때까지 모니터링되어야 합니다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고합니다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 합니다. 이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 합니다.
   5) 신기능모니터링 : 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 손상 정도에 따라 증가됩니다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자에게 이 약을 투여하면 안 됩니다. 또한, 예를 들어, 고혈압치료제 혹은 이뇨제, 비스테로이드성 항염증약물(NSAID) 치료를 시작하는 경우와 같이 신기능이 손상된 가능성이 있는 경우에는 더욱 주의를 요합니다. 이 약은 치료 시작 전에 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 합니다. 이 후 정상 신기능 환자에서는 최소 1년 1회, 혈청 크레아티닌이 정상 상한치였던 환자나 고령자의 경우에는 1년에 2-4회의 신기능 검사를 실시하여 정상인지 확인하여야 합니다. 또한, 신기능 부전이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²인 경우, 이 약의 투여를 중지합니다.
   6) 신기능이나 메트포르민의 분포에 영향을 미칠 수 있는 약물과의 병용 투여 : 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나, 유의적인 혈역학적 변화를 야기 시킬 수 있거나 신장으로의 운반을 저해하여 메트포르민의 전신 노출을 증가시킬 수 있는 약물과 병용 투여시에는 주의해야 합니다.
   7) 심부전 : New York Heart Association (NYHA) functional class I-III 환자를 대상으로 빌다글립틴을 투여한 임상시험에서 위약과 비교하였을 때, 빌다글립틴의 단일성분의 투여가 좌심실 기능 변화 또는 기존 울혈성 심부전 악화와는 관련되지 않음을 보였습니다. NYHA class III 환자의 임상시험은 제한적이어서 결과를 단정하기는 어렵습니다. NYHA class IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 빌다글립틴의 사용이 권장되지 않습니다.
   8) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었습니다. 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적습니다. 시판 후 경험에서 물집 및 박탈성 피부병변이 보고되었습니다. 그러므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨환자를 관리할 것을 권장합니다.
   9) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대해서만 적용을 고려합니다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의합니다.
   10) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의합니다.
   11) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 만약, 메트포르민 함유 제품의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.
   12) 수술 : 메트포르민 함유 제품은 일반적으로 척추 또는 경막외 마취 하에 수술 할 때 중단해야 하며 (음식 및 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 수술 후 48 시간 이내 또는 환자의 경구 섭취가 재개되고 신장 기능이 정상으로 확인 된 후 다시 재투여 될 수 있습니다.
   13) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.
   14) 비타민 B_{12}치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B_{12} 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B_{12}-내부인자 복합체로부터 B_{12} 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B_{12}를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 메트포르민 함유 제품을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 B_{12}나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B_{12} 값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B_{12} 측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다.
   15) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.
   16) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰요소, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생합니다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다. 이 약의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여합니다.
   17) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있습니다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있습니다. 이 약은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있습니다.
   18) 특정 직업의 환자 : 이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킵니다. 또한 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계 사용을 피해야 합니다.
   19) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 합니다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있습니다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 합니다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용합니다.
   20) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 합니다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B_{12} 결핍 가능성을 확인해야 합니다.
   21) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
   DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났습니다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지합니다.
   22) 수포성 유사천포창
   DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 합니다.
6. 상호작용
   빌다글립틴/메트포르민염산염
   빌다글립틴(100mg 1일 1회 복용)을 메트포르민(1,000mg 1일 1회)과 병용투여 하였을 때 임상적으로 관련 있는 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 이 약 각 성분들의 약물 상호작용은 광범위하게 연구되었습니다. 그러나 임상 시험과 임상적 사용에서 이 약 성분들의 병용은 예상치 않은 상호작용을 나타내지 않았습니다.
   이 약의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 빌다글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.
   빌다글립틴
   1) 빌다글립틴은 병용약물과 약물상호작용의 가능성이 낮습니다. 빌다글립틴은 CYP450의 기질이 아니고, CYP450의 저해 및 유도 작용을 갖지 않기 때문에 이 효소의 기질, 저해제 또는 유도제와 상호작용을 일으키지 않는 것으로 보입니다.
   2) 피오글리타존, 메트포르민, 글리벤클라미드: 경구용 당뇨병 약물들과 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적인 상호작용을 나타내지 않았습니다.
   3) 디곡신(P 당단백의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) : 건강한 피험자에 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용을 보이지 않았다. 그러나 목표 환자군에서 수립된 것은 아닙니다.
   4) 암로디핀, 라미프릴, 발사르탄 또는 심바스타틴 : 건강한 피험자에서의 암로디핀, 라미프릴, 발사르탄 및 심바스타틴과 수행된 임상시험 결과, 빌다글립틴과의 병용투여 후 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다.
   5) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 빌다글립틴의 혈당강하 작용은 치아짓, 코르티코스테로이드, 갑상선 약물 및 교감신경작용약물과 같은 특정 활성 물질에 의해 감소된 수도 있습니다.
   메트포르민염산염
   1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
   - 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
   인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
   - 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
   에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
   2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.
   - 공복 또는 영양실조
   - 간장애
   음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.
   3) 요오드 표지조영제 : 조영제 유발성 신장병, 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있습니다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민 함유 제품의 투여를 중단해야 하며 최소48시간 후에그리고 신장 기능이 정상인 을 확인 한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다.
   4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리부라이드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 큽니다. 이 연구에서 단회투여와 이 약의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.
   5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈습니다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킵니다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킵니다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.
   6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킵니다. T_{max}와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킵니다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다.
   7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질입니다.
   - OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
   - OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
   - OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
   - OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
   따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.
   8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다.
   이 약이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적습니다.
   일부 약물은 신장 기능에 악영향을 미칠 수 있으며 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 예,선택적 사이클로옥시제나제 (COX) II 억제제를 포함하는 NSAIDs, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 이뇨제, 특히 루프 이뇨제. 메트포르민 함유 제품과 함께 이러한 제품을 시작 하거나 사용하는 경우 신장 기능을 면밀히 모니터링해야 합니다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   1) 임부에 대한 투여
   임부에 대한 적절한 연구결과가 없습니다. 동물시험 결과, 빌다글립틴의 경우 고용량에서 생식독성을 나타내었습니다. 빌다글립틴과 메트포르민으로 진행한 동물 시험에서 기형발생의 증거를 보이지 않았으나, 모성독성 용량에서 (matemotoxic) 태아독성효과를 보였습니다. 사람에서의 잠재적 위험은 알려진 바가 없습니다. 사람에서의 결과가 부족하기 때문에 이 약을 임산부에 사용해서는 안 됩니다.
   2) 수유부에 대한 투여
   동물시험에서 메트포르민과 빌다글립틴 모두 유즙으로 분비되는 것으로 나타났습니다. 빌다글립틴이 사람 모유에 분비되는지는 알려지지 않았으나 메트포르민은 사람 모유에 적은 양이지만 분비가 되는 것이 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 됩니다.
   3) 수태능
   이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다.
8. 소아에 대한 투여
   이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성이 확립되어있지 않으므로 , 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.
9. 고령자에 대한 투여
   메트포르민은 신장으로 배설되고, 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않습니다.
10. 과량투여의 처치
    빌다글립틴
    1) 빌다글립틴의 과량투여에 대한 자료가 제한적입니다.
    건강한 피험자에 10일 동안 용량증량 내약성 시험결과로부터, 400mg 용량에서 3건의 근육통과 경증이면서 일시적인 이상감각, 발열, 부종, 리파아제 수치의 일시적 상승이 1건씩 있었습니다. 600mg 용량에서 1명의 피험자가 손발의 부종, 크레아틴 포스포키나제(CPK), AST, C-반응 단백(CRP) 및 미오글로빈 수치의 상승을 경험하였습니다. 세 명의 다른 피험자가 2건의 이상감각과 함께 발의 부종을 경험하였습니다. 모든 증상 및 실험실적 이상이 시험약의 투여 중단 후 처치없이 해결되었습니다.
    2) 처치
    과량투여 시 지지요법을 권장합니다. 빌다글립틴은 혈액투석으로 제거할 수 없으나, 주요 가수분해 대사체(LAY151)는 혈액투석으로 제거할 수 있습니다.
    메트포르민염산염
    이 약을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 이 약은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석 됩니다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
    1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
    2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
12. 의약품 동등성시험 정보*1
    가. 시험약 힐러스메트정50/500밀리그램[한국유나이티드제약㈜]과 대조약 가브스메트정50/500밀리그램[한국노바티스㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 31명의 혈중 빌다글립틴, 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치의 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

〈빌다글립틴〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	가브스메트정 50/500밀리그램 [한국노바티스㈜]	1109 ± 194	258.2 ± 70.3	2.94 (1.00~6.00)	1.88±0.29
시험약	힐러스메트정 50/500밀리그램 [한국유나이티드제약㈜]	1109 ± 183	249.7 ± 60.5	3.45 (2.00~6.00)	1.88±0.26
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9709 ~ 1.0303	log 0.9197 ~ 1.0307	-	-

(AUCt, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=31)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈메트포르민〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	가브스메트정 50/500밀리그램 [한국노바티스㈜]	8771 ± 1908	1299 ± 340	2.61 (0.75~5.00)	3.58 ± 0.48
시험약	힐러스메트정 50/500밀리그램 [한국유나이티드제약㈜]	8692 ± 1547	1326 ± 352	2.48 (0.75~5.00)	3.75 ± 0.40
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9587 ~ 1.0400	log 0.9589 ~ 1.0837	-	-

(AUCt, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=31)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

*1 이 약은 한국유나이티드제약㈜ 힐러스메트정50/500밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한국유나이티드제약㈜에 위탁 제조하였음.

13. 기타
    - **빌다글립틴/메트포르민염산염**
    이 약의 복합 성분으로 13주까지의 동물 시험을 실시하였습니다. 이러한 조합과 관련성 있는 새로운 독성은 발견되지 않았습니다.
    - **빌다글립틴**
    1) 개에서 심장내 흥분파 전도 지연이 관찰되었습니다(무해용량(NOEL) 15mg/kg [C_{max}를 기준으로 사람 노출의 7배]).
    2) 랫드를 대상으로 한 26주 반복투여독성시험 및 마우스 13주 반복투여독성시험에서, 랫드 및 마우스의 폐에서 포말성 폐포대식세포의 축적이 관찰되었습니다. 랫드에서 무해용량은 25mg/kg (AUC를 기준으로 사람 노출의 5배)이고, 마우스에서는 750mg/kg (AUC를 기준으로 사람 노출의 142배)이었습니다.
    52주 반복투여독성시험에서 개에서 위장관 증상, 특히 묽은 변, 점액성 변, 설사, 고용량에서 혈변이 관찰되었고, 무해용량은 확립되지 않았습니다.
    3) 유전독성시험에서 빌다글립틴은 in vitro 및 in vivo 시험에서 돌연변이를 나타내지 않았습니다.
    4) 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 빌다글립틴으로 인한 수태능, 생식력 및 초기배 발생 이상의 근거가 나타나지 않았습니다. 랫드 및 토끼에서 배태자 독성시험이 수행되었습니다. 랫드에서 모체의 체중 감소와 관련된 파상성 갈비뼈의 발생률이 증가하였고, 무해용량은 75mg/kg(사람 노출의 10배)이었습니다. 토끼에서 발생의 지연을 나타내는 태아의 체중 감소 및 골격 변형은 중증의 모체 독성이 나타났을 때만 관찰되었고, 무해용량은 50mg/kg(사람 노출의 9배)이었습니다. 랫드에서 수행된 출생전후 발생시험 결과, 150mg/kg 이상의 용량에서 모체 독성과 관련된 소견만이 관찰되었고, 제 1세대 자손에서 운동능력 감소와 일시적인 체중 감소가 나타났습니다.
    5) 랫드에서 900mg/kg(사람의 최대 권장용량에서 노출량의 약 200배)까지의 경구용량으로 발암성 시험이 2년 동안 실시되었습니다. 빌다글립틴 투여로 종양의 발생 증가는 관찰되지 않았습니다. 마우스에서 1,000mg/kg까지의 경구 용량으로 발암성 시험이 2년 동안 수행되었습니다. 유방샘암종 및 혈관육종 발생률 증가가 관찰되었고, 무해용량은 500mg/kg(사람 노출의 59배) 및 100mg/kg(사람 노출의 16배)이었습니다. 마우스에서 이러한 종양의 발생률 증가는 빌다글립틴 및 그 주요 대사체가 유전독성을 나타내지 않고 암이 관찰된 최고 전신 노출에서 한 종에만 나타났음을 고려했을 때, 사람에 대해 유의한 위험이 발생한다고는 고려되지 않습니다.
    6) 원숭이를 대상으로 한 13주 반복투여독성 시험에서, 피부 병변이 5mg/kg/day 이상 용량에서 나타났습니다. 이는 말단부(손, 발, 귀, 꼬리)에서 일관되게 나타났습니다. 5mg/kg/day (100mg 용량에서 사람 AUC 노출과 대략 동등) 용량에서는 수포만이 관찰되었고, 지속적인 투여에도 불구하고 이 증상은 가역적이었으며 조직 병리학적 이상과는 관련이 없었습니다. 조직 병리학적 변화와 관련 있는 떨어지는 피부, 피부박리, 딱지, 꼬리 염증이 20mg/kg/day(100mg 용량에서 사람 AUC 노출의 약 3배) 이상 용량에서 관찰되었습니다. 꼬리의 괴사성 병변이 80mg/kg/day 이상의 용량에서 관찰되었습니다. 160mg/kg/day을 투여한 원숭이에서 피부 병변은 4주 회복 기간 동안 가역적이지 않았습니다.
    - **메트포르민염산염**
    1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않습니다.
    2) 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배입니다. 암 · 수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었습니다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었습니다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다.
    복귀돌연변이시험(S. typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다.
    암 · 수 랫드의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았습니다.

【저장방법】 기밀용기, 습기를 피해 실온(1~30℃) 보관

【포장단위】 30정/상자(10정/PTP×3)

【제조의뢰자】 신풍제약㈜, 경기도 안산시 단원구 원시로 7

【제조자】 한국유나이티드제약㈜, 세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23

※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사, 약사와 상담 후 사용하십시오.

※ 변질 · 부패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

※ 본사는 고객 상담 전용 수신자부담 전화(080-200-0101)를 운영하고 있습니다.

※ 의사, 약사는 의약품 등의 투여 사용 중 이상사례나 약물이상반응이라고 판단되는 경우 이를 의약품 안전성 정보 보고 절차에 따라 전화, 팩스, 전자문서 또는 인터넷을 통해 식약처장, 관련 협조단체장 또는 제조업자에게 보고하여 주시기 바랍니다.

※ 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 최신의 의약품안전성 정보는 신풍제약 홈페이지(www.shinpoong.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

5180

설명서 작성년월일 20211206

신풍제약주식회사

http://www.shinpoong.co.kr

6070-5100-13