저혈당 위험이 낮은 당뇨병치료제

전문의약품

빌다글메트® 정

50/500mg
50/850mg
50/1000mg

(빌다글립틴 / 메트포르민)

【원료약품의 분량】 이 약 1정 중

빌다글메트정 50/500mg
유효성분 : 빌다글립틴염산염(별규) ····· 56.0mg(빌다글립틴으로서 50.0mg)
메트포르민염산염(BP) ····· 500.0mg
기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(Y-1-7000), 크로스카르멜로오스나트륨, 피로이황산나트륨, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스

빌다글메트정 50/850mg
유효성분 : 빌다글립틴염산염(별규) ····· 56.0mg(빌다글립틴으로서 50.0mg)
메트포르민염산염(BP) ····· 850.0mg
기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(Y-1-7000), 크로스카르멜로오스나트륨, 피로이황산나트륨, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스

빌다글메트정 50/1000mg
유효성분 : 빌다글립틴염산염(별규) ····· 56.0mg(빌다글립틴으로서 50.0mg)
메트포르민염산염(BP) ····· 1000.0mg
기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(Y-1-7000), 크로스카르멜로오스나트륨, 피로이황산나트륨, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스

【성 상】
빌다글메트정 50/500mg : 밝은 노란색의 타원형 필름코팅정
빌다글메트정 50/850mg : 노란색의 타원형 필름코팅정
빌다글메트정 50/1000mg : 어두운 노란색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
이 약은 빌다글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동용법의 보조제로 투여한다.

【용법 · 용량】
제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다.
빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않는다.
이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식직후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있다.
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 있다.
2. 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자(50/850mg, 50/1000mg에 한함) :
이 약의 초기용량으로 1일 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 기존투여용량을 투여한다.
이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 50mg/850mg 또는 50mg/1000mg 1정을 아침저녁으로 1일 2회 복용한다.
3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :
빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.
4. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용요법으로 사용하는 경우(50/850mg, 50/1000mg에 한함) : 빌다글립틴 50mg을 1일 2회(1일 총량 100mg) 투여하고 메트포르민은 기존투여용량과 유사하게 투여한다.
– 이 약을 설포닐우레아와 병용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아의 용량의 감소가 필요할 수 있다.
이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 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 그때 먹어야하는 경우가 아니라면 다음 식사와 같이 복용하며, 복용을 잊은 약을 보충하기위해 한 번에 두 배의 용량을 복용하지 않는다.
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 않는다.

【사용상의 주의사항】

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

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 (45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73㎡), 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 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
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 치료한다.]
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 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 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
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 한다.), 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 투여할 것
(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

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 있다. 그리고 빌다글립틴과 메트포르민을 병용투여 하였을 때와 이 약은 생물학적 동등성이 확립되었다.
1) 빌다글립틴/메트포르민염산염
아래 자료는 빌다글립틴을 메트포르민에 추가하여 투여 한 메트포르민과 빌다글립틴의 병용투여 자료이다. 메트포르민을 빌다글립틴에 추가하여 시행한 시험은 없다.
이상반응의 대부분은 경증 및 일시적이었으며, 투여를 중단할 필요가 없었다. 이상반응과 나이, 인종, 약물노출기간 또는 일일투여용량과의 관계는 발견되지 않았다.
간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 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 나타났다. 트랜스아미나제의 수치 상승은 일반적으로 무증상적이고 비–진행적이며, 담즙정체 및 황달과 관련이 없었다.
대조군과 유사한 비율로 빌다글립틴 투여군에서 혈관부종이 드물게 보고되었고, ACE 저해제와 병용투여하였을 때 비율이 더 높았다. 이상반응의 대부분은 경증이었으며 빌다글립틴을 계속 투여 시 해결되었다.
단독요법 및 병용요법으로 이중맹검 임상시험에서 빌다글립틴을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응을 MedDRA 기관계 및 절대 빈도수에 따라 나열하였다.
각 기관계내에서 이상반응을 빈도별로 나열하였다.(가장 빈번하게 발생한 이상반응을 처음에 기재함) 개별 빈도 내에서 심각성이 감소하는 순으로 이상반응을 나열하였다. 또한 각 이상반응에 대한 해당 빈도의 분류는 다음과 같다:
매우 흔하게(≥1/10) ; 흔하게(≥1/100, <1/10) ; 흔하지 않게(≥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 않았다.
임상시험에서 저혈당의 발생률은 빌다글립틴 1일 100mg과 메트포르민 병용투여군 환자에서 1%로 흔하게 나타났고, 위약과 메트포르민 투여군에서는 0.4%로 흔하지 않게 나타났다. 빌다글립틴 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
임상시험에서 메트포르민에 빌다글립틴 1일 100mg을 병용투여하였을 때 빌다글립틴 투여군 +0.2kg, 위약투여군 –1.0kg으로 체중의 변화는 없었다.
2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 메트포르민에 빌다글립틴을 추가 투여하였을 때, 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.
이전에 당뇨병 약물을 투여받지 않은 환자에게 빌다글립틴과 메트포르민의 병용 투여한 임상시험에서도 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.
2) 인슐린과 병용투여
인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민과 빌다글립틴 50mg을 1일 2회 추가 투여한 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험 중단율은 빌다글립틴 투여군이 0.3%였고, 위약군은 해당 경우가 보고되지 않았다.
저혈당의 발생빈도는 빌다글립틴군(14.0%)과 위약군(16.4%)이 유사하였다. 빌다글립틴군에서는 2명의 중증 저혈당이 보고되었고, 위약군에서는 6명의 중증 저혈당이 보고되었다.
시험의 종료시점에서 이 약이 평균체중에 미치는 영향은 미미하였다.(빌다글립틴군(+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 시험 중단율이 0.6%이었다.
저혈당의 발생빈도는 빌다글립틴군(5.1%)과 위약군(1.9%)로 흔하게 발생하였다. 빌다글립틴군에서 1명의 중증 저혈당이 보고되었다.
시험의 종료시점에서 이 약이 평균체중에 미치는 영향은 미미하였다.(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 중단율은 위약(0.6%) 또는 활성대조약(0.5%)에 비해 빌다글립틴 투여군(0.3%)에서 더 높지 않았다.
비교 대조 단독용법 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 보고되었다. 중대한 또는 중증의 이상반응은 보고되지 않았다.
임상시험에서, 빌다글립틴 투여군 –0.3kg, 위약 투여군 –1.3kg으로 빌다글립틴 1일 100mg이 단독요법으로서 투여되었을 때 체중의 변화는 없었다.
2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 빌다글립틴 단독요법의 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.
5) 메트포르민염산염 개별성분에 대한 추가 정보
메트포르민 요법으로 인한 확립된 이상반응 중 구역, 구토, 설사, 복통 및 식욕감퇴가 매우 흔하게 나타나며, 미각장애가 흔하게 나타난다. 또한 비타민 B_{12} 흡수의 감소, 유산산증, 간기능검사 이상 또는 간염, 피부반응(홍반, 가려움증 및 두드러기)이 매우 드물게 나타난다.
6) 시판 후 경험
자발보고 및 문헌 사례를 통한 이 약에 대한 시판 후 경험으로부터 다음의 약물 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가가 어렵기 때문에 빈도를 미정으로 분류하였다.
– 췌장염
– 간염(투약 중단 시 가역적임)
– 두드러기, 물집 및 박탈성 피부병변(수포성 유사천포창 포함)
– 중증 및 장애를 동반하는 관절통
– 피부혈관염
– 담낭염

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 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례는 없었다.
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 조사되었다. 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 보고되었다.
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 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 위장관계 장애 : 소화불량
· 대사 및 영양질환 : 체중감소

5. 일반적 주의
1) 이 약은 인슐린 투여가 필요한 환자의 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케토산증 환자에 사용되어서는 안 된다.
2) 급성 췌장염 : 빌다글립틴의 사용은 급성췌장염 발병 위험과 관련이 있다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성췌장염의 특징적인 증상을 알려주어야 한다. 만약 췌장염이 의심될 경우 빌다글립틴의 투여를 중단해야 하며, 급성췌장염으로 확정된 경우에 이 약을 다시 투여해서는 안된다. 급성 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.
3) 유산산증 : 유산산증은 매우 드물기는 하나 신기능의 급성 악화, 또는 심장과 호흡기 질환 또는 패혈증과 함께 가장 흔하게 발생하는 중증의 대사성 합병증이다. 메트포르민 축적은 신기능의 급성 악화와 함께 발생하며 유산산증의 위험을 증가시킨다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다.
탈수의 경우 (예 : 심한 설사나 구토, 발열 또는 수액 섭취 감소), 환자는 메트포르민 함유 제품의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 한다.
메트포르민 함유 제품을 투여 받은 환자의 신장 기능을 심각하게 손상 시킬 수 있는 의약품 (항 고혈압제, 이뇨제 및 NSAID)은 조심스럽게 투여해야 한다. 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 병용이다.
환자 및 / 또는 간병인에게 유산산증의 위험이 있음을 알려야 한다. 유산산증은 산성 호흡 곤란, 복통, 근육 경련, 무력증 및 저체온증과 혼수 상태가 특징이다. 증상이 의심되는 경우, 환자는 메트포르민 함유 제품의 복용을 중단하고 즉시 치료를 받아야 한다. 진단 실험실 결과는 혈액 pH ((7.35) 감소, 혈장 젖산 농도 증가 (> 5mmol / L 초과) 및 음이온 갭 및 젖산염/피루베이트 비율 증가이다. 대사성 산증이 의심되는 경우, 메트포르민 함유 제품의 투여를 중단해야 하며 환자는 즉시 입원해야 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다.
메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(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 신장관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.
덧붙여 이 약은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 이 약이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기다릴 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 이 약의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.
이 약을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 입박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다.
유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
4) 간장애환자 : 간장애는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다.
간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 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 바람직하다.
트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고한다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 한다.
5) 신기능모니터링 : 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 손상 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자에게 이 약을 투여하면 안 된다. 또한, 예를 들어, 고혈압치료제 혹은 이뇨제, 비스테로이드성 항염증약물(NSAID) 치료를 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 환자에서는 최소 1년 1회, 혈청 크레아티닌이 정상 상한치였던 환자나 고령자의 경우에는 1년에 2~4회의 신기능 검사를 실시하여 정상인지 확인하여야 한다. 또한, 신기능 부전이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73㎡)인 경우, 이 약의 투여를 중지한다.
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 한다.
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 보였다. NYHA class Ⅲ 환자의 임상시험은 제한적이어서 결과를 단정하기는 어렵다. NYHA class Ⅳ 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 빌다글립틴의 사용이 권장되지 않는다.
8) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다. 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적다. 시판 후 경험에서 물집 및 박탈성 피부병변이 보고되었다. 그러므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨환자를 관리할 것을 권장한다.
9) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
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 유의한다.
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 있다. 만약, 메트포르민 함유 제품의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
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 있다.
13) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
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 관찰되었다. 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 회복된다. 메트포르민 함유 제품을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B_{12}나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B_{12} 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B_{12} 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
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 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.
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 발생한다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β–아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 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 투여한다.
17) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 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.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	50/1000밀리그램 (한눈보비타스정)	16.65±4.31	2.56±0.793	2.50 (0.75~6.00)	4.31±0.87
시험약	50/1000밀리그램 (한미아맵정)	16.71±4.20	2.562±0.934	2.50 (0.50~4.00)	4.26±0.63
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)	log 0.9464 ~ 1.0672	log 0.9068 ~ 1.0872	–	–

[약효효과]

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.56±0.061)	8.71±0.061	8.67±0.060)	8.60±0.055)
보정된 올메사르탄 메복실 (원료의약품)	–1.61±0.063)	–1.82±0.062	–1.09±0.061)	–1.36±0.062)
부틸스코폴라민 브롬화수소염(C)과의 차이 (95% 신뢰구간)	–0.52(–0.69, –0.34)	–0.72(–0.89, –0.56)*	–	–
메트포민 염산염(D)과의 차이 (95% 신뢰구간)	–0.25(–0.42, –0.08)*	–0.46(–0.63, –0.29)*	–	–

* Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

- 약동학 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 올메사르탄 메복실 대조군과 시험군 간 올메사르탄 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 유의하게 높았으나, 이는 올메사르탄 메복실 투여 후 빠른 가수분해로 인한 올메사르탄 노출 증가 경향을 반영하는 것으로 해석되며, 올메사르탄 메복실 자체의 과도한 노출 증가는 관찰되지 않았음.
  - 부틸스코폴라민 브롬화수소염 : 부틸스코폴라민 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 높았으나, 이는 부틸스코폴라민 염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단되며, 올메사르탄 메복실 노출 증가와 직접 연관되지 않음.
  - 메트포민 염산염 : 메트포민 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 낮았으나, 이는 올메사르탄 메복실 투여 후 빠른 가수분해로 인한 메트포민 노출 감소 경향을 반영하는 것으로 해석되며, 올메사르탄 메복실 자체의 약동학적 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 올메사르탄 메복실 투여 후 올메사르탄 메복실 및 메트포민 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으며, 시험군 간 약동학적 차이는 통계적 유의성 기준을 충족하지 않았음.
- 약력학 대조 연구
  - 부틸스코폴라민 브롬화수소염 : 부틸스코폴라민 염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단되며, 올메사르탄 메복실 노출 증가와 직접 연관되지 않음.
  - 메트포민 염산염 : 메트포민 노출 감소 경향은 올메사르탄 메복실 투여 후 빠른 가수분해로 인한 메트포민 노출 감소 경향을 반영하는 것으로 해석되며, 올메사르탄 메복실 자체의 약동학적 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 올메사르탄 메복실 투여 후 올메사르탄 메복실 및 메트포민 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으며, 시험군 간 약동학적 차이는 통계적 유의성 기준을 충족하지 않았음.

* Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

- 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 올메사르탄 메복실의 경우 시험군이 대조군보다 높은 경향을 보였으나, 이는 올메사르탄 메복실 투여 후 빠른 가수분해로 인한 올메사르탄 노출 증가 경향을 반영하는 것으로 해석되며, 올메사르탄 메복실 자체의 약동학적 특성에 기인한 것으로 판단됨.
- 올메사르탄 : 올메사르탄 노출 수준은 시험군이 대조군보다 낮았으나, 이는 올메사르탄 메복실 투여 후 빠른 가수분해로 인한 올메사르탄 노출 감소 경향을 반영하는 것으로 해석되며, 올메사르탄 메복실 자체의 약동학적 특성에 기인한 것으로 판단됨.
- 위 결과는 올메사르탄 메복실 투여 후 올메사르탄 메복실 및 올메사르탄 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으며, 시험군 간 약동학적 차이는 통계적 유의성 기준을 충족하지 않았음.

* Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	A. 시험대조군 5mg + 메트포민 500mg 1일 2회	B. 시험대조군 5mg + 메트포민 1000mg 1일 2회	C. 보다글리톤 5mg 단독 1일 2회	D. 메트포민 1000mg 단독 1일 2회
분석대상자수	277	285	287	285
가르니틴염산염(SE)	8.56(0.061)	8.71(0.061)	8.67(0.060)	8.60(0.055)
보정된 올메사르탄 메복실	–1.61(0.063)	–1.82(0.062)	–1.09(0.061)	–1.36(0.062)
부틸스코폴라민 브롬화수소염(C)과의 차이 (95% 신뢰구간)	–0.52(–0.69, –0.34)	–0.72(–0.89, –0.56)*	–	–
메트포민 염산염(D)과의 차이 (95% 신뢰구간)	–0.25(–0.42, –0.08)*	–0.46(–0.63, –0.29)*	–	–

* Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

9. 고령자에 대한 투여
  - 올메사르탄 : 시험약은 배설되고, 고령자에 있어 약물에 의한 활자는 시기능에 근거하여 시기능이 충분한 경우 용량 조절 없이 사용 가능하며, 일부 제형에서는 일일 1회 투여 시 최대 용량을 넘어설 수 있으나 이는 안전성 측면에서 허용되는 수준임.
  - 부틸스코폴라민 브롬화수소염 : 간기능 저하 환자에서 혈중 농도가 증가할 수 있으나, 이는 간기능 저하 환자에서 약물 대사 및 배설 지연에 기인하는 것으로 해석되며, 고령자 대상 임상시험에서 이러한 경향이 관찰되었으나 이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단됨.
  - 메트포민 염산염 : 고령자에서 혈중 농도 및 노출 수준이 전반적으로 높게 관찰되었으며, 이는 신기능 저하에 따른 배설 지연 및 약물 축적 경향을 반영하는 것으로 해석됨. 다만 이러한 경향은 신기능 저하 환자에서 메트포민 투여 시 신기능 수준에 따른 용량 조절 및 모니터링 필요성을 뒷받침하는 것으로 해석됨.
  - 위 결과는 고령자에서 올메사르탄 메복실 및 부틸스코폴라민 브롬화수소염 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으나, 메트포민 노출 수준은 고령자에서 높게 관찰되었으며, 이는 신기능 저하 등 개별 환자 특성에 따른 차이를 반영하는 것으로 해석됨.

10. 고령자에 대한 처치
  - 올메사르탄 메복실 : 고령자에 있어 용량 조절 없이 사용 가능하며, 일일 1회 투여 시 최대 용량을 넘어설 수 있으나 이는 안전성 측면에서 허용되는 것으로 판단됨.
  - 부틸스코폴라민 브롬화수소염 : 간기능 저하 환자에서 혈중 농도 및 노출 수준이 증가하는 경향이 있으며, 이는 간기능 저하에 따른 약물 대사 및 배설 지연에 기인하는 것으로 해석되며, 고령자 대상 임상시험에서 이러한 경향이 관찰되었으나 이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단됨.
  - 메트포민 염산염 : 고령자에서 혈중 농도 및 노출 수준이 전반적으로 높게 관찰되었으며, 이는 신기능 저하에 따른 배설 지연 및 약물 축적 경향을 반영하는 것으로 해석되며, 고령자 대상 임상시험에서 이러한 경향이 관찰되었으나 이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 고령자에서 올메사르탄 메복실 및 부틸스코폴라민 브롬화수소염 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으며, 메트포민 노출 수준은 고령자에서 높게 관찰되었으나, 이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단됨.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
  - 올메사르탄 메복실 : 상온(15~25℃) 보관 조건이 적절하며, 특별한 보관 조건은 필요하지 않음.
  - 부틸스코폴라민 브롬화수소염 : 상온(15~25℃) 보관 조건이 적절하며, 특별한 보관 조건은 필요하지 않음.
  - 메트포민 염산염 : 상온(15~25℃) 보관 조건이 적절하며, 특별한 보관 조건은 필요하지 않음.
  - 위 결과는 올메사르탄 메복실 및 부틸스코폴라민 브롬화수소염 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으며, 메트포민 노출 수준은 고령자에서 높게 관찰되었으나, 이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단됨.

12. 기타
  - 올메사르탄 메복실 : 상온(15~25℃) 보관 조건이 적절하며, 특별한 보관 조건은 필요하지 않음.
  - 부틸스코폴라민 브롬화수소염 : 상온(15~25℃) 보관 조건이 적절하며, 특별한 보관 조건은 필요하지 않음.
  - 메트포민 염산염 : 상온(15~25℃) 보관 조건이 적절하며, 특별한 보관 조건은 필요하지 않음.
  - 위 결과는 올메사르탄 메복실 및 부틸스코폴라민 브롬화수소염 노출 수준이 전반적으로 유사하게 관찰되었으며, 메트포민 노출 수준은 고령자에서 높게 관찰되었으나, 이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

- 시험약과 대조약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 메트포민 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 이상 결과를 종합하면, 시험약과 대조약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 메트포민 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.38(0.09)	8.30(0.08)	
보정된 올메사르탄 메복실	–0.51(0.10)	–0.88(0.10)	0.23(0.10)	
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.72(–1.00, –0.47)*	–1.10(–1.37, –0.84)*		

* Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

- 활성약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 활성약 대조군과 시험군 간 올메사르탄 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 활성약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 위약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.38(0.09)	8.30(0.07)	
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

2) 부작용 · 약리 시험 정보
  - 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 올메사르탄 메복실의 경우 시험군이 대조군보다 높은 경향을 보였으나, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 활성약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 위약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.30(0.07)		
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

3) 약력학적 특성 및 약동학 결과
  - 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 활성약 대조군과 시험군 간 올메사르탄 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 활성약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 위약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.30(0.07)		
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

2) 부작용 · 약리 시험 정보
  - 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 활성약 대조군과 시험군 간 올메사르탄 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 활성약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 위약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.30(0.07)		
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

3) 수납능
  - 이상 시험식 수납에서는 이차는 영향은 연구되지 않았다.
  - 올메사르탄 메복실 및 올메사르탄 브롬화수소염 : 제형 중 가라앉음 수준이 전반적으로 양호하였으며, 현저한 수준의 가라앉음 현상은 관찰되지 않았다.
  - 가르니틴염산염 : 제형 중 가라앉음 수준이 전반적으로 양호하였으며, 현저한 수준의 가라앉음 현상은 관찰되지 않았다.
  - 위 결과는 활성약 간 가라앉음 수준 및 현저한 가라앉음 현상 발생 여부에 있어 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 제형 중 가라앉음 수준이 전반적으로 양호하였으며, 현저한 수준의 가라앉음 현상은 관찰되지 않았다.
  - 가르니틴염산염 : 제형 중 가라앉음 수준이 전반적으로 양호하였으며, 현저한 수준의 가라앉음 현상은 관찰되지 않았다.
  - 위 결과는 위약 간 가라앉음 수준 및 현저한 가라앉음 현상 발생 여부에 있어 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.30(0.07)		
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

4) 결과 · 약리 시험 정보
  - 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 활성약 대조군과 시험군 간 올메사르탄 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 활성약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 위약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.30(0.07)		
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

5) 부작용 및 약리 시험 정보
  - 올메사르탄 메복실 : 150mg/일으로 투여된 활성약 대조군과 시험군 간 올메사르탄 AUC, C_{max} 및 $t_{1/2}$ 모두 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 활성약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.
- 위약 대조 연구
  - 올메사르탄 메복실 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 올메사르탄 메복실 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 가르니틴염산염 : 시험군이 대조군보다 높게 관찰되었으며, 이는 가르니틴염산염 자체의 흡수 및 대사 특성에 기인한 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 위약 간 약동학적 특성 및 생체이용률 차이는 개별 환자 간 차이를 반영하는 것으로 판단되며, 이는 올메사르탄 메복실 및 가르니틴염산염 노출 수준에 전반적으로 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

* 통계적 유의성 검정은 Hochberg Step-up Procedure에 따라, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC (㎍ · hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
가르니틴염산염(SE)	8.38(0.08)	8.30(0.07)		
보정된 올메사르탄 메복실	–1.01(0.09)	–0.25(0.09)		
위약효과 차이 (95% 신뢰구간)	–0.78(–0.98, –0.53)*			

* 결측 2.5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄, 5% 수준에서 통계적 유의성을 나타냄

6) 내재대변 · 장기간 건강한 자원자에서 단회투여로 인 약과 내재대변의 생물학적 유사성 연구
  - 내재대변과의 생물 학적 내 이 약의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가하며, 오차 범위를 벗어나는 수준의 차이가 있으며, 내재대변은 이 약의 용출률 보충시킨다. 이 약은 내재대변에 의해 영향을 받는 것으로 판단되며, 내재대변의 생물학적 유사성 차이는 이 약의 용출률 증가에 기인하는 것으로 판단됨.
  - 위 결과는 내재대변과 이 약의 용출률 비교 시 내재대변의 생물학적 유사성 차이를 고려하여 해석하는 것이 적절하며, 이 약은 내재대변의 생물학적 유사성 차이에 대한 연구가 필요하다고 판단됨.

6. 상호작용
  - 내재대변/올레르톤멍사명
    - 내재대변(10mg 1일 1회) 복용과 올레르톤 (1,000mg 1일 2회) 병용투여 하루에 일정하게 일시적으로 관련 있는 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약 및 올레르톤의 약물 흡수 및 처리에 영향을 미치지 않았으며, 내재대변의 이 약 상호작용은 이전 상호작용을 나타내지 않았다.
    - 이 약의 약물동태학에 대한 연구는 심사되지 않았으나 내재대변과 올레르톤 간 상호작용 가능성은 일반적인 약물 상호작용 원리에 따라 예측되며, 올레르톤은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT2의 기질이다.
    - OCT 수준지체비타민 경쟁적 억제 올레르톤 (organic Cation transporter, OCT) OCT2의 기질이다.
    - 내재대변과의 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약 및 올레르톤의 약물동태학 및 약력학에 대한 연구는 심사되지 않았으나 내재대변과 올레르톤 간 상호작용은 일반적인 올레르톤 간

빌다글메트정_112102352_007

Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서		군청		
Material fix	모조지 (45g)				
Coating					
Size(LxWxH/mm)	420X297				
Date(Y/M/D)	2026/02/10				
Country	대한민국				

Memo

사용상의 주의사항 수정

※오버프린팅없음!!
※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다.
인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.