

# 사용상의주의사항

## 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

## 2. 이상반응

- 1) 12주 이상의 대조임상시험에서 1일 50mg(1일 1회) 또는 1일 100mg(1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg) 용량의 빌다글립틴에 노출된 총 3,784명으로부터의 안전성 자료를 수집하였다. 이 환자들 중에서 2,264명은 빌다글립틴을 단독으로 투여 받았고, 1,520명은 다른 약물과 함께 투여받았다. 2,682명의 환자들은 빌다글립틴을 1일 100mg(1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg) 투여 받았고, 1,102명은 1일 1회 50mg을 투여 받았다.
- 2) 임상시험에서 나타난 이상반응의 대부분은 경증 및 일시적이었으며, 투여를 중단할 필요가 없었다. 이상반응과 나이, 인종, 약물 노출기간 또는 일일 투여용량과의 관계는 발견되지 않았다.
- 3) 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.
- 4) 대조군과 유사한 비율로 빌다글립틴 투여군에서 혈관부종이 드물게 보고되었고, ACE 저해제와 병용투여하였을 때 비율이 더 높았다. 이상반응의 대부분은 경증이었으며 빌다글립틴을 계속 투여 시 해결되었다.
- 5) 단독요법 및 병용요법으로 이중맹검으로 이 약을 투여받은 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( $\geq 1/10$ ) ; 흔하게( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) ; 드물게( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) ; 매우 드물게( $< 1/10,000$ ) ; 빈도불명(예측할 수 없음)

### (1) 메트포르민과 병용투여

- 이 약 1일 100mg과 메트포르민의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험중단은 이 약과 메트포르민 병용투여군 또는 위약과 메트포르민 투여군 모두에서 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 이 약 1일 100mg과 메트포르민 병용투여군에서 1%로 흔하게, 위약과 메트포르민 투여군에서 0.4%로 흔하지 않게 나타났다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 메트포르민에 이 약 1일 100mg을 병용투여하였을 때 이 약 투여군 +0.2kg, 위약 투여군 -1.0kg으로 체중의 변화는 없었다.

[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

- 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 메트포르민을 병용 투여한 임상시험에서도 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

### (2) 설포닐우레아와 병용투여

- 이 약 50mg과 설포닐우레아의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 이 약과 설포닐우레아 병용투여군 0.6%, 위약과 설포닐우레아 투여군 0%이었다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 글리메피리드에 이 약 1일 1회 50mg을 추가 투여하였을 때 1.2%이었고 위약과 글리메피리드 투여군은 0.6%이었다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서, 글리메피리드에 이 약 1일 50mg을 추가 투여하였을 때 이 약 투여군 -0.1kg, 위약 투여군 -0.4kg으로 체중의 변화는 없었다.

[표2] 이중 맹검 임상시험(170명)에서 설포닐우레아와 병용요법으로 1일 빌다글립틴 50mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

감염 (infections and infestations)	
매우 드물게	코인두염
신경계 이상	
흔하게	진전
흔하게	두통
흔하게	어지러움
흔하게	무력증
위장관계 이상	
흔하지 않게	변비
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

### (3) 치아졸리딘디온과 병용투여

- 이 약 1일 100mg과 피오글리타존의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단은 이 약과 피오글리타존 병용투여군 및 위약과 피오글리타존 투여군 모두에서 보고되지 않았다.

- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 빌다글립틴과 피오글리타존을 투여 받은 환자(0.6%)에서 흔하지 않았지만, 위약과 피오글리타존을 투여 받은 환자(1.9%)에서는 흔하였다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.

- 피오글리타존과의 병용투여 임상시험에서 위약 및 이 약 1일 100mg 투여 시 절대 체중 증가는 각각 1.4 kg 및 2.7kg이었다.

- 이 약 1일 100mg이 피오글리타존(1일 45mg)의 최대 용량에 추가 투여되었을 때 말초 부종의 발생률은 7.0%이었고, 피오글리타존 단독 투여시에는 2.5%이었다.

[표3] 이중 맹검 임상시험(158명)에서 치아졸리딘디온과 병용요법으로 1일 빌다글립틴 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하지 않게	두통
흔하지 않게	무력증
대사 및 영양 이상	
흔하게	체중 증가
흔하지 않게	저혈당
전신 이상 및 투여부위 상태	
흔하게	말초 부종

#### (4) 빌다글립틴 단독투여

- 단독요법 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 위약(0.6%) 또는 활성대조약(0.5%)에 비해 빌다글립틴 투여군(0.3%)에서 더 높지 않았다.

- 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 보고되었다. 중대한 또는 중증의 이상반응은 보고되지 않았다.

- 임상시험에서, 빌다글립틴 투여군 -0.3kg, 위약 투여군 -1.3kg으로 빌다글립틴 1일 100mg이 단독요법으로써 투여되었을 때 체중의 변화는 없었다.

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
전신 이상 및 투여부위 상태	
흔하지 않게	말초 부종

[표4] 이중 맹검 임상시험(1,855명)에서 단독요법으로 빌다글립틴 1일 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

- 2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 빌다글립틴 단독요법의 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

#### (5) 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 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(기저치로부터 +0.6kg)/ 위약군(0kg)]

[표5] 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

#### (6) 메트포르민 및 설포닐우레아와 병용투여

- 빌다글립틴+메트포르민+글리메피리드 복용군(이하 빌다글립틴군)에서는 이상반응으로 인한 시험중단이 보고되지 않았고, 위약+메트포르민+글리메피리드 복용군(이하 위약군)에서는 시험중단률이 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(+0.6kg)과 위약군(-0.1kg)]

[표6] 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

#### (7) 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.

- 체장염
- 간염(투여 중단 시 가역적임)
- 두드러기, 물집 및 박탈성 피부병변(수포성 유사천포창 포함)
- 중증 및 장애를 동반하는 관절통
- 피부혈관염
- 담낭염

#### 6) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,080명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.05% (63/3,080명, 총 86건)로 보고되었다.

이 중 중대한 유해사례의 발현율은 0.32% (10/3,080명, 16건)로 ‘급성심근경색증’ 0.06% (2/3,080명, 2건), ‘결절성 부정맥’, ‘급성담낭염’, ‘기흉’, ‘담석증’, ‘대퇴골절’, ‘말초동맥폐쇄질환’, ‘상심실성빈맥’, ‘울혈성심부전’, ‘위궤양’, ‘위암’, ‘INR 증가’, ‘충수돌기염’, ‘폐부종’, ‘현훈’ 각 0.03% (1/3,080명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례는 없었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.36% (42/3,080명, 총 55건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 ‘홍부불편’ 0.16% (5/3,080명, 5건), ‘호흡곤란’ 0.13% (4/3,080명, 4건), ‘급성심근경색증’, ‘기침’, ‘소화불량’, ‘졸림’, ‘현훈’ 각 0.06% (2/3,080명, 2건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.32% (10/3,080명, 총 10건)로 ‘가려움증’, ‘구강건조’, ‘구토’, ‘불면증’, ‘소화불량’, ‘신장장애’, ‘입술물집’, ‘졸림’, ‘홍부불편’, ‘허기’ 각 0.03% (1/3,080명, 1건)이 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고 자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고 자료와 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 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

. 중추 및 말초신경계 장애 : 감각저하, 척추관협착

. 위장관계 장애 : 복통, 소화불량, 위장염, 위염, 위궤양, 트림, 충수 돌기염

. 간 및 담도계 질환 : 지방간, 담낭염

. 대사 및 영양 질환 : 고칼륨혈증, 고중성지방혈증

. 일반적 심혈관 질환 : 심부전, 심장비대

. 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 : 협심증

. 심장 박동 장애 : 심장정지

. 비뇨기계 질환 : 신낭종

. 신생물 : 폐암종

. 전신적 질환 : 다리통증, C반응단백질증가

### 3. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린 투여가 필요가 필요한 환자에서 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에 사용해서는 안 된다.

2) 신장애 : 혈액투석을 하는 말기 신장애(ESRD)환자에서의 사용 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.

3) 간기능 모니터링 : 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.

4) 심부전 : New York Heart Association (NYHA) functional class I-III 환자를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험에서 위약과 비교하였을 때, 이 약의 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 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

5) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부 병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다(8. 기타 참고). 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적다. 시판 후 경험에서 물집 및 박탈성 피부병변이 보고되었다. 그러므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나 는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨 환자를 관리할 것을 권장한다.

6) 급성췌장염 :

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 확인된 경우에 이 약을 다시 투여해서는 안된다. 급성 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용해야 한다.

7) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 설폰닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약을 설폰닐우레아와 병용투여되었을 때 저혈당의 유발위험이 있다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.

8) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았으나 이상반응으로 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계사용을 피해야 한다.

9) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

10) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

#### 4. 상호작용



1) 빌다글립틴은 병용약물과 약물상호작용의 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) 피오글리타존, 메트포르민, 글리벤클라미드 : 경구용 당뇨병 약물들과 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적인 상호작용을 나타내지 않았다.

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 아니다.

4) 아로디핀, 라미프릴, 발사르탄 또는 심바스타틴 : 건강한 피험자에서의 아로디핀, 라미프릴, 발사르탄 및 심바스타틴과 수행된 임상시험 결과, 빌다글립틴과의 병용투여 후 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

5) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 빌다글립틴의 혈당강화 작용은 치아짓, 코르티코스테로이드, 갑상선 약물 및 교감신경작용약물과 같은 특정 활성 물질에 의해 감소될 수도 있다.

## 5. 임부, 수유부, 고령자 및 소아에 대한 투여

### 1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 적절한 연구 결과가 없다. 동물시험 결과, 고용량에서 생식독성을 나타내었다. 사람에서의 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 사람에서의 결과가 부족하기 때문에 이 약을 임신부에 사용해서는 안 된다.

### 2) 수유부에 대한 투여

빌다글립틴이 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 동물시험에서 빌다글립틴이 유즙으로 분비되는 것으로 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.

### 3) 수태능

이 약이 인간 수태능에 미치는 영향에 대한 연구는 진행되지 않았다.

### 4) 고령자(65세 이상)에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

### 5) 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성이 확립되어있지 않으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

## 6. 과량 투여시의 처치

1) 빌다글립틴의 과량투여에 대한 자료가 제한적이다.

건강한 피험자에 10일 동안 용량증량 내약성 시험결과로부터, 400mg 용량에서 3건의 근육통과 경증이면서 일시적인 이상감각, 발열, 부종, 리파아제 수치의 일시적 상승이 1건씩 있었다. 600mg 용량에서 1명의 피험자가 손발의 부종, 크레아티닌 인산화효소(CPK), AST, C-반응 단백(CRP) 및 미오글리빈 수치의 상승을 경험하였다. 세 명의 다른 피험자가 2건의 이상감각과 함께 발의 부종을 경험하였다. 모든 증상 및 실험실적 이상이 시험약의 투여 중단 후 처치없이 해결되었다.

2) 처치

과량투여 시 지지요법을 권장한다. 빌다글립틴은 혈액투석으로 제거할 수 없으나, 주요 가수분해 대사체(LAY151)는 혈액투석으로 제거할 수 있다.

## 7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.