

네오마릴렘[®] 정
2mg/500mg, 1mg/250mg, 1mg/500mg

전문의약품

글리메피리드/메트포르민염산염 복합제제

이 약을 복용하기 전에 설명서를 주의 깊게 읽으시고, 설명서는 약과 함께 보관하십시오.

[작용·특성]

네오마릴렘 정은 네오마릴 정(글리메피리드)에 인슐린 저항성과 지질 대사를 개선하는 메트포르민을 추가해 하나의 약제로 만든 복합제입니다. 이 약물은 당뇨병 치료의 이상적인 조합으로 평가받는 인슐린 분비장애와 인슐린 저항성을 치료하는데 사용되는 약물들을 하나로 결합시킨 것입니다. 약물 순응도 및 약물 비용 대비 효과를 개선해 효과적인 혈당 조절이 가능합니다.

[조상·성질]

1. 원료약물의 분량 : 매 정량

2mg/500mg : 글리메피리드(EP) 2mg, 메트포르민염산염(KP) 500mg
1mg/250mg : 글리메피리드(EP) 1mg, 메트포르민염산염(KP) 250mg
1mg/500mg : 글리메피리드(EP) 1mg, 메트포르민염산염(KP) 500mg

2. 성상 :

2mg/500mg : 흰색의 장방형 필름코팅정제
1mg/250mg : 흰색의 장방형 필름코팅정제
1mg/500mg : 연한 분홍색의 장방형 필름코팅정제

[효능·효과]

인슐린 비의존성 당뇨병(제2형)환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여

- 글리메피리드 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우
- 글리메피리드와 메트포르민 병용요법의 대체

[용법·용량]

이 약은 식사직전 또는 식사와 함께 1일 1~2회 투여합니다.

각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 용량을 조절할 수 있으며, 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 합니다. 통상 저용량으로 치료를 개시하고 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있습니다. 이 약은 임상시험에서 1일 초기 용량은 글리메피리드/메트포르민염산염 2mg/500mg이었으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 점차 증가하여 글리메피리드/메트포르민염산염 8mg/2000mg까지 투여한 경향이 있습니다. 단일제 글리메피리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg 또는 8mg까지 증량시킴으로써 더 나은 대사조절을 보였습니다.

병용요법의 대체 요법으로 사용할 경우 현재 병용투여 받고 있는 글리메피리드 및 메트포르민염산염의 용법·용량에 근거하여 투여합니다.

이전 복용을 누락한 경우라도 다음 복용 시 1회 용량을 초과해 복용해서는 안 됩니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있습니다.

2) 심혈관계 사망률의 증가 위험

경구용 혈당강화제의 투여는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있습니다. 이러한 결과는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당저하와 약제에 의한 혈당 상승을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기초합니다. 5-8년 동안 식이요법과 구강전 양의 톨루마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 구강전 용량의 헴글루신(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자들과 약 2.5배이고 UGDP에 보고하였는데, 이 두 투여군의 투여증자라는 결과를 가져왔습니다. 이러한 결과 해석에 대한 반대의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경향에 대한 합당한 근거를 제공합니다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 합니다. 이 연구에서는 톨루마이드에 중 하나의 약물(톨루마이드)과 비구아니이드계 중 하나(헴글루신)만 포함되어 있지만, 각각의 약을 중독과 기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경향을 다른 관련된 항당뇨병 약물에 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말아야 합니다.

- 1) 인슐린-의존형(type 1) 당뇨병 환자(예 : 케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자, 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사성산증)
- 2) 본약의 성분 또는 톨루마이드, 헵타인아이드에 약제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 3) 중증 간기능장애 환자 또는 혈액학적 환자에 대해서는 사용 경험이 없습니다. 중증 간기능 또는 신기능장애 환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장됩니다.
- 4) 일부 투여는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인.
- 5) 유산증용 일으키기 쉬운 상태의 환자, 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허탈(예, 급성심장경색과 폐혈증)과 같은 상태로부터 야기될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전(혈장 크레아티닌치가 1.5mg/dL 이상인 경우, 1.4mg/dL 이상인 경우, 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)
- 6) 방사선 요오드 치료술을 받거나 투여하는 환자(예 : 경피요오드요증, 경맥관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영 등)을 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받은 환자에게는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 기사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 이 약을 재평가하고 정성으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.) 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 중증탈수, 중증의 저혈당, 쇼크 등이 있는 환자에게는 투여하지 않습니다.
- 7) 중증 감염증, 수술전후수술과경에서 이 약을 수일 48시간 전에 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명된 후 다시 투여합니다. 1) 중증의 위산환자
- 8) 영양불량상태, 기생충, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 9) 간기능장애(소산된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에서는 이 약의 투여를 피해야 합니다), 폐질환, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하는 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자
- 10) 약용치료를 요하는 유행성상부 및 최근의 심근경색을 경험한 환자, 중증 혼란상태가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자
- 11) 이 약은 유당을 포함한 고당 및 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당불내증(Lapp lactose deficiency), 혹은 포도당-갈락토오스 흡수장애(galucose-galactose malabsorption)의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 이 약을 투여해서는 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여해야 합니다.

- 투여 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링 할 필요가 있습니다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같습니다.
- 1) 비혈조성 또는 혈조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자
 - 2) 영양불량상태, 불규칙한 식사습관, 식사를 거른 환자
 - 3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동
 - 4) 알코올섭취자
 - 5) 이 약을 과량복용한 환자
 - 6) 비정상성 내분비계질환(예를 들어 갑상선기능저하, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자) : 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절을 영향을 미칠 수 있습니다.
 - 7) 기타 약제의 병용투여(예, 산화작용 항 조)
- 만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전제를 조정할 필요가 있을 수 있습니다. 투약도중 자주 질환이 발생된 경우 또는 환자의 생활방식이 바뀔 경우에도 그러합니다. 점진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 고갑상선기능저하를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절을 위한 저혈당의 적응성, 일반적 주의 참조에 유의하거나 나타날 수 있습니다.

4. 이상반응

- 1) 유산산증 : 경고, 일반적 주의 참조
 - 2) 저혈당증 : 경고, 일반적 주의 참조
 - 3) 소화기 : 위장장애 증상(설사, 오심, 구토, 복부 부종, 고창, 식욕부진)은 이 약 투여시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료 초기에는 위약 투여군에 비해 메트포르민 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라집니다. 때때로 일시적인 위장장애가 유산산증과 유사할 수 있습니다. 치료초기동안 위장장애 증상은 용량과 관계없이 나타나므로, 용량을 점진적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있습니다. 심각한 설사 그리고/혹은 구토는 탈수와 신장성 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 합니다. 이 약에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장장애 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 간헐적인 혈당과 유산산증의 가능성이 있습니다.
 - 4) 특정감각장애 : 메트포르민 치료기간 동안, 약 3%의 환자가 팔뚝하거나 금속촉을 호소하나, 보통 자연적으로 해결됩니다. 특히 투여 초기에는 혈당치 변화에 따른 일시적인 자극부인이 나타날 수 있습니다.
 - 5) 피부반응 및 과민증 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응(예 : 가려움증, 두드러기, 발진 등)이 나타나는 경우가 있습니다. 이런 반응들은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압강하 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행됩니다. 그러므로 두드러기가 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려야 합니다.
 - 6) 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있습니다 : 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 비혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 혈소판우레아제 약제에서 적혈구감소증 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
 - 7) 메트포르민을 장기간 복용하는 환자에서 비만성 B12의 혈당농도가 감소되었습니다. 혈장 엽산 농도는 유익적으로 감소하지 않았습니다. 그러나 단지 개체적구상 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신경병의 증상이 증가되지는 않았습니다. 따라서 권장 B12를 적절한시기에 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보충을 고려해야 합니다.
 - 8) 간장 : 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(예 : 담즙분비장애, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능장애에 이를 수 있습니다.
 - 9) 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈전증, 피부의 과민증, 혈청니트로젠 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있습니다. 위에서 열거한 이상반응은 모든 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 합니다. 중증 저혈당, 혈액상의 특정한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 치사가 있을 때까지 복용을 중지합니다.
- 국내에서 실시한 제1상 및 공개 3상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응 중 가스에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 저혈당증 : 톨루마이드에 약물을 투여할 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있습니다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 합니다. 저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 오심, 구토, 무력감, 졸음, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 주의 불분, 반응 이상, 구역증, 착란, 언어장애, 인지상실, 시각이상, 떨림, 발한, 감각장애, 어지러움, 자기조절 불능, 선행, 뇌경련, 의식 소실, 혼수, 약한 호흡, 느린 맥박이 있습니다. 또한 발한, 축축한 피부, 불안, 빠른 맥박, 고열, 두근거림, 협심증, 심부정맥과 같은 이드레 발한성 역조절을 임상적 수반할 수 있습니다. 심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke)과 유사할 수 있습니다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 적극적인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요합니다. 저혈당은 당(글루코스) 또는 설탕, 예를 들어 설탕탕이나, 당이 찬거니와 일주식, 당이 첨가된 차 등을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절됩니다. 이를 위해 환자는 최소 20그램 정도의 당을 항상 휴대하여야 합니다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생소인을 환자 및 환자가족에게도 설명합니다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있습니다. 인공감미료는 저혈당을 조절하는데 효과가 없습니다.
- 2) 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생된 경우에 있어서는 50%가 치명적입니다. 유산산증의 위험요인과 저산소증이 있을 때, 유산산증은 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 겹쳐져 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 유산농도 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 음이온간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산/피루브산의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5mg/mL 이상인 것으로 나타났습니다. 이 약을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다(약 0.03건/년, 1,000명 환자, 약 0.015 치명적 건/년, 1,000명 환자). 보고된 경우는 선천적 신장질환과 신장 순환이 저조한 경우, 때때로 복합적인 약물적/수술적인 문제가 병합된 경우와 약물의 복용량 등을 포함하는 신기능을 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이었습니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이와 관련이 있습니다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 복용하는 환자의 정기적인 신기능 모니터링과 이 약의 최저 유효농도를 사용함으로써 유의적으로 저하될 수 있습니다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수와 관련된 저혈당의 존재시에는 즉시 중지해야 합니다. 손상된 간기능은 유산 대사생물학을 유익적으로 저하시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 합니다. 알코올은 이 약이 유산산증에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받은 동안 급속 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 합니다. 또한 이 약은 혈관질환 조영제투여나 수술전에는 일시적으로 투여중지를 하도록 합니다.
- 3) 유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡, 혼수, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반합니다. 종종, 저혈당과 특징적인 증상을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알려도록 교육되어야 합니다. 혈당 저하, 케톤체, 혈당, 혈중 pH, 유산농도와 이 약의 혈중 농도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 일단 한 가지 이 약에 용량이 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장장애 증상은 약물과 관련된 기능성 이상을 시사합니다. 이후에 발생하는 위장장애 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다.
- 4) 이 약을 투여받은 환자의 공격적 혈당 조절 방법 유산농도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 일찍했다는 것을 나타내므로, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 간질환을 다루는데 있어 유산산증의 위험과 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있습니다. 유산산증은 케토산증(케톤증과 케톤혈증)의 증상이 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의학적 원인이 있습니다.

- 유산산증은 일반적으로 치료할 필요가 없는 의학적 위급상황입니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 고액 일반적 인보 요법을 실시해야 합니다. 이 약은 투여가 가능하기 때문에 (좋은 혈액동태학적 조건에서 170mL/min이상의 정상률), 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상화하고 즉각적인 메트포르민을 제거하기 위해 추천됩니다. 이러한 증상은 때때로 투여 초기와 회복을 가져옵니다.
- 1) 최적의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법·운동요법 그리고 필요한 경우 제2형 당뇨병을 병행해야 합니다. 혈당조절이 충분해 이루어지지 않는 상태(고혈당)의 임상적증상은 빈도, 강도, 구갈, 피부진 등입니다.
 - 2) 투약을 시작할 때 의사 또는 약사는 이 약의 효능과 효능, 그리고 식이요법·운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야 합니다. 또한 환자의 적극적인 협력이 필요하다는 것을 강조해야 합니다.
 - 3) 모든 당뇨병 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소수치를 정기적으로 측정하여 비교되어야 합니다. 요량 결정 초기에는 치료반응을 결정하는데 공복시 혈당을 사용할 수 있습니다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 합니다. 당화 혈색소치는 장기간 조정을 평가하는데 매우 유용합니다.
 - 4) 다른 의사 또는 약사에게 치료받은 경우(예를 들어 임신, 사고로, 급성질환에 아플 때 등) 환자는 자신의 당뇨병에 대한 투약 경험 등을 이해해야 알려야 합니다.
 - 5) 의학적인 스트레스 상태(예 : 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환할 수도 있습니다.
 - 6) 투여하는 경우에는 소량부터 시작하여, 혈당, 요당을 정기적으로 검사하여(또한 당화 혈색소의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장됩니다). 약제의 효과를 확인하고 효과가 불충분한 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꿉니다.
 - 7) 특히 투여초기, 투약약물을 변경한 후, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 민첩성장애, 행동성장애 등이 나타날 수 있으며, 이로 인해 운전능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있습니다.
 - 8) 신기능에 대한 모니터링 : 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있지만, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 저하 정도에 따라 증가됩니다. 따라서, 나이에 따라 정상 신기능 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 됩니다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않습니다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인 확인하여야 합니다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지합니다.
 - 9) 신기능이 아닌 어떤 영향을 끼칠 수 있는 약물의 병용 투여 : 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유익적인 혈액 동태학적 변화를 야기하거나 신장애 배설로써 배설되는 약은 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다.

