005503-001

전문의약품

분류번호 : 396

글리메로 정

[원료약품 및 그 분량] 1정 중,

글리메피리드(USP) ———————————————————————————— 2.0mg

메트포르민염산염(USP) ———————————————————————— 500.0mg

[성상]

흰색의 장방형 필름코팅정제

[효능 · 효과]

인슐린 비의존성 당뇨병 (제 2 형) 환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여

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

[용법 · 용량]

이 약은 식사직전 또는 식사와 함께 1 일 1 ~ 2 회 투여한다.

각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 용량을 조절할 수 있으며, 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다. 통상 저용량으로 치료를 개시하고 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다. 이 약은 임상시험에서 1 일 최기용량은 글리메피리드 / 메트포르민염산염 2mg/500mg 이었으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 정착 중량하여 글리메피리드 / 메트포르민염산염 8mg/2000mg 까지 투여한 경험이 있다. 단일제 글리메피리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg(또는 8mg) 까지 증량시킴 으로써 더 나은 대사조절을 보였다.

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

이전 복용을 누락한 경우고도 다음 복용 시 1 회 용량을 초과해 복용해서는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다.

2) 심혈관계 사망률의 증가 위험

경구용 항당뇨병약의 투여는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP) 에 의해 수행된 연구에 기초한다.

5 ~ 8 년 동안 식이요법과 규정된 양의 톨부타미이드 (1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 펜뮬린 (100mg/day) 을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5 배라고 UGDP 에 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료와 잠재적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 한다.

이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물 (톨부타미이드) 과 바구아나이드계 중 하나 (펜뮬린) 만이 포함되어 있지만, 각계의 약물 중 직용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨병 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 인슐린 - 의존형 (type I) 당뇨병 환자 (예 : 케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사성산증

2) 본제의 성분 또는 설포닐우레아계, 설폰아미드계, 바구아니드계 약제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

3) 중증 간기능장애 환자 또는 혈액투석 환자에 대해서는 사용 경험이 없다. 중증 간기능 또는 신기능장애 환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장된다.

4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

5) 유산증을 일으키기 쉬운 상태의 환자. 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허탈 (쇽), 급성심장병과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전 (혈장 크레아티닌치가 1.5mg/dL 이상 (남성) 1.4mg/dL 이상 (여성), 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)

6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사 (예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 할관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술등) 를 받는 환자 (급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48 시간 전에 중지해야 하고, 48 시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료을 재개한다.) 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 증상 (탈수, 중증의 감염, 쇼크 등) 이 있는 환자에게는 투여하지 않는다.

7) 중증 감염증, 수술전후 (수술과정에서 이 약은 수술 48 시간 전에 일시적으로 중지해야 하고 (음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 기간은 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명된 후 다시 투여한다.) 중증의 외상환자

8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능 부전 환자

9) 간기능장애 (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 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태 (심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 실사, 구토 등의 위장장애환자

10) 약물치료를 요하는 울혈성심부전 및 최근에 심근경색을 경험한 환자. 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

투약 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링 할 필요가 있다.

저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.

1) 비협조적 또는 현명하지 (고령자에서 보다 자주 나타남) 환자

2) 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자

3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동

4) 알코올섭취자

5) 이 약을 과량복용한 환자

6) 비대증성 내분비계질환 (예를 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자) 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

7) 기타 약제와의 병용투여 (6. 상호작용 참조)

만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전체를 조정할 필요가 있을 수 있다. 투약도중 기타 질환이 발생한 경우 또는 환자의 생활방식이 바뀐 경우에도 그러하다. 정상적으로 치료된 저혈당, 고령자, 지출신장병 환자, 또는 교감신경억제제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절에 의한 저혈당의 제증상 (6. 일반적 주의 참조) 이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.

4. 이상반응

1) 유산산증 : 경고, 일반적 주의 참조

2) 저혈당증 : 경고, 일반적 주의 참조

3) 소화기 : 위장관계 증상 (설사, 오심, 구토, 복부 팽증, 고창, 식욕 부진) 은 이 약 투여시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 유약 투여군에 비해 메트포르민 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량감소가 유용할 수 있다. 치료초기동안 위장관계 증상은 용량과 관계있게 나타나므로, 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사, 그리고 / 혹은 구토는 탈수와 소화성 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약을 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 간헐적인 질병과 유산산증의 기능성이 있다.

4) 특정감각계 : 메트포르민 치료초기 동안, 약 3% 의 환자가 불쾌하거나 금속맛을 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초기에는 혈당치 변동에 따른 일시적인 시각부전이 나타날 수 있다.

5) 피부반응 및 과민증 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응 (예 : 가려움증, 두드러기, 발진 등) 이 나타나는 경우가 있다. 이런 반응은은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압강하 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행된다. 그러므로 두드러기가 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려야 한다.

6) 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 ; 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 범혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 설포닐우레아계 약제에서 재생불량성 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 메트포르민을 장기간 복용하는 환자에게서 비타민 B12 의 혈장농도가 감소하였다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 거대적아구성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신경병의 증상이 중가되지는 않았다. 따라서 혈장 B12 값을 적절하게 모니터링하거나, 장기적으로 비경구적인 B12 보급을 고려해야 한다.

8) 간장 : 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상 (예 : 담즙분비정애, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능부전에 이를 수 있다.

9) 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청크르타 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다.

위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특징한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다.

국내에서 실시한 제 1 상 및 공개 3 상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응 중 가장에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응에서 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 저혈당증 : 설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다.

저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 오심, 구토, 무력감, 졸림, 수면장애, 불안상성, 공격성, 집중 부전, 주의 불능, 반응 이상, 우울감, 착란, 언어장애, 언어상실증, 시각이상, 떨림, 마비, 감각장애, 어지러움, 자기조절 불능, 섬망, 뇌성경련, 의식 소실, 혼수, 약한 호흡, 느린 맥박이 있다. 또한 발한, 축축한 피부, 불안, 빠른 맥박, 고혈압, 두근거림, 협심증, 심부정맥과 같은 아드레날린성 역조절 증상이 함께 나타날 수 있다.

심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke) 과 유사할 수 있다. 심한 저혈당의 경우에는 의식의 적극적인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다.

저혈당은 당 (글루코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕덩어리, 당이 첨가된 과일주스, 당이 첨가된 차 등) 을 섭취함 으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20 그램 정도의 당을 항상 휴대해야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생소인을 환자 및 환자가족에게도 설명한다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있다. 인공감미제는 저혈당을 조절하는데 효과가 없다.

2) 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50% 가 치명적이다. 유의한 조직의 저관류증과 저산소증이 있을 때, 유산산증은 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 유산농도 증가 (5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 음이온간극의 치이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산 / 피루브이트의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5 μg /mL 이상인 것으로 나타난다.

이 약을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다 (약 0.03 건 / 년간 1,000 명 환자, 약 0.015 치명적 건 / 년간 1,000 명 환자). 보고된 경우는 선천적 신장질환과 신장 손환이 저조한 경우, 때때로 복합적인 약물적 / 수술적인 문제가 병합된 경우와 약물의 복합 투여 등을 포함 한는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이었다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 복용하는 환자의 정기적인 신기능 모니터링과 이 약의 최저 유효농도를 사용함 으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수와 관계된 제증상의 존재시에는 즉시 중지해야 한다. 손상된 간기능은 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증거가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 이 약은 혈관내부전 조영제검사나 수술전에는 일시적으로 투여중지하도록 권태.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 혹간적인 산증을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH 유산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

이 약을 투여받은 환자의 공복시 정맥 혈장 유산농도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L. 이하인 경우, 유산산증이 일부했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토산증 (케톤뇨증과 케톤혈증) 의 증상이 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 알려진 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에 (좋은 혈액동태학적 조건에서 170mL /min 이상의 청소율), 즉각적인 혈액 투석은 신증을 정상화하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

3) 최적의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법 · 운동요법 그리고 필요한 경우 체중감량 등을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분히 이루어지지 않는 상태 (고혈당) 의 임상징후는 빈뇨, 갈증, 구갈, 피부건조 등이다.

4) 투약을 시작할 때 의사 또는 약사는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법 · 운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야하고, 또한 환자의 적극적인 협력이 중요하다는 것을 강조해야 한다.

5) 모든 당뇨병 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 치료반응을 결정하는데 공복시 혈당을 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되야야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

6) 다른 의사 또는 약사에게 치료받을 경우 (예를 들어 입원시, 사고후, 공휴일에 아플때 등) 환자 는 자신의 당뇨상태 및 이전의 투약경험 등을 이들에게 알려야 한다.

7) 예외적인 스트레스 상태 (예 : 외상, 수술, 발열성 감염증) 에서 혈당 조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환할 수도 있다.

8) 투여하는 경우에는 소량부터 시작하여, 혈당, 요당을 정기적으로 검사하여 (또한 당화 혈색소의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다.), 약제의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 숙히 다른 치료법으로 바꾼다.

9) 특히 투여초기, 투여약물을 변경한 후, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 만취성장애, 행동성장애 등이 나타날 수 있으며, 이로 인해 운전능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있다.

10) 신기능에 대한 모니터링 : 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 부전 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1 년에 1 회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

11) 신기능이나 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여 : 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의적인 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로써 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제제 이노제 치료를 시작했거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.

12) 당뇨병 유사증상 : 제 2 형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다.

당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당강생 등 당뇨병 유사증상 (신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등) 을 가진 질환이었는 것에 유의한다.

13) 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.

14) 자신소증 상태 : 어떠한 원인에 의한 심혈관계 허혈 (속), 급성 울혈성 심장마비, 급성 심장색전 및 자신소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산신증과 연관되어 있고 또한 신외성 질소성혈증을 일으킬 수 있다. 이 약 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어나면, 약물을 즉시 투여 중지하여야 한다.

15) 알코올 섭취 : 알코올은 유산 대사에 대해 이 약이 영향을 미치게 한다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 경고해야 한다.

16) 비타민 B12 치 : 임상적 증후 없이, 29 주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7% 에서 시험 전에 정상 혈장 비타민 B12 값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없다며, 이 약의 투여 중지나 비타민 B12 를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 즉시 연구되고 관리되어야 한다. 특정 개인 (비타민 B12 나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들) 은 정상 이하로 비타민 B12 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3 년 간격으로 일반적 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

17) 전에 조절되었던 당뇨의 임상적 상태의 변화 : 실험실적 비정상이나 임상적질환 (특히, 피로, 잘 정의되지 않은 질환) 이 발현된, 전에 메트포르민 제제로 당뇨가 잘 조절되었던 환자는 즉시 케토산증이나 유산혈증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈중 pH 유산, 피루베이트의 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 신증이 나타났다면 이 약을 즉시 투여 중지하고 다른 적절하고 올바른 검사를 시작한다.

18) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨병 치료법으로 인정되된 환자가 발열, 경련 , 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이약의 투여를 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염과 설포요소 요법으로 2 차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 투여받는 것이 필요할 수 있다.

19) 특정 적합의 환자 : 드물게 심한 유산신증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소성결, 지능치 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산신증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

20) 환자를 위한 정보 : 환자들에게 이 약의 안전성과 유효성 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다. 환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하며, 혈당, 당화 혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저열량 식이를 계속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산신증의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의에 나온 바와 같이 환자에게 설명해주어야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡과다, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생했 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알리도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 용량에 안정되면, 메트포르민 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관계 증상은 유산신증 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조건 등을 환자와 가족에게 설명해야 한다. 이 약을 투여받는 동안 급성 또는 만성적인 과도한 알코올 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.

21) G6PD 결핍 환자가 설포닐우레아계 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설포닐우레아계에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설포닐우레아계 약물로의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용

글리메피리드

이 약 투여중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.

1) 이 약은 cytochrome P450CO9(CYP2C9) 에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질 (예 : 리팜피신) 또는 억제제 (예 : 플루코나졸) 를 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.

2) 혈당강하작용을 증가시키는 약제 : 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강하제, 비스테로이드성 소염제, ACE 억제제, 알로푸리놀 (allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남성 호르몬제, 클로람페니콜 (chloramphenicol), 클라리딘 약제, 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 디소피라미드 (disopyramide), 펜플루라민 (fenfluramine), 페니라미돈 (fenyramidol), 피브레이트 (fibrates), 플루오세틴 (fluoxetine), 구아네티딘 (guanethidine), 이포스파미드 (ifosfamide), MAO 억제제, 미코나졸 (miconazole), 플루코나졸 (fluconazole), 파라아미노살리실산 (para-aminosalicylic acid), 펜톡시필린 (고용량을 비경구투여할 경우), 페닐부타존 (phenylbutazone), 아자프로파존 (azapropazone), 옥시페부타존 (oxyphenbutazone), 프로베네시드 (probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 설폰피라존 (sulfinpyrazone), 클라리스로마이신 (clarithromycin), 설폰아미드 (sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토퍼말린 (tritoqualine), 트로포스파미드 (trofosfamide), 교감신경 억제제

3) 혈당강하작용을 감소시키는 약제 : 아세타졸아미드 (acetazolamide), 바르비탈산계 약제 (barbiturates), 프로티코스테로이드제, 디아족시이드 (diazoxide), 이뇨제, 에피네프린 (아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤 (glucagon), 완하제 (장기간 복용시), 니코틴산 (고용량을 투여할 경우) 에스트로겐 (oestrogens), 프로게스토겐 (progestogens), 페노 티아진계 약제 (phenothiazines), 페니토인 (phenytoin), 리팜피신 (rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드

4) 혈당강하작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H2 수용체길항제, 클로니딘 (clonidine), 레세르핀 (reserpine)

5) β – 차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β – 차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다. (역조절 실패에 기인함)

6) 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약제 : 교감신경 차단제, 예 : β – 차단제, 클로니딘 (clonidine), 구아네티딘 (guanethidine), 레세르핀 (reserpine) 등

7) 급성 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강하작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.

8) 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

메트포르민

1) 다음 약제와 병용에 의해 유산신증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것 : 요오드조영제, 신독성이 강한 항생물질 (겐타마이신 등)

2) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

– 혈당강하작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 설포닐아미드계 및 설포닐우레아계 약제, 알파 – 글리코시다제 저해제 (아카보스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제 (아스피린 등), β – 차단제 (프로프라놀롤 등), 모노아민산화 효소저해제, 인지오틴신 전환 효소 억제제

– 혈당강하작용을 감소시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬, 난포 호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아지짐과 기타 이뇨제, 피리진 아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노티아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제, β2– 작용제 (살부타몰, 포모테롤 등)

3) 글리부라이드 : 인슐린 비의존성 당뇨병인 환자에 대한 단독투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 혹은 약물 동태학적 상질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC 와 Cmax 가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여의 성격과 이 약의 혈액 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

4) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회 투여로 이 약과 푸로세미드의 약물 상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물 동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의미한 변화있어 이 약의 활장조도를 증가시키며, 혈중 Cmax 를 22%, 혈중 AUC 를 15% 증가시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 푸로세미드의 Cmax 와 AUC 가 각각 31% 와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

5) 니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 이 약과 니페 디핀의 약동 상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용투여가 이 약의 혈장 Cmax 와 AUC 를 각각 20% 와 9% 증가시키며, 노중 배설을 증가시킨다. Tmax 와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.

6) 양이온성 약물 : 이론적으로 신세관 분비로서 배설되는 양이온성 약물 (예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코 마이신) 은 일반적인 신장세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여시에서 관찰된 이 약과 시메티딘간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장 농도와 전체 혈중 농도를 60% 상승 시키고, 혈장과 전혈중의 이 약 AUC 를 40% 증가시킨다. 단회 투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물동력학 에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호작용이 이론적인 여지가 있지만 (시메티딘 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설하는 양이온성 약물을 복용하는 환자에는 시세한 환자 모니터링과 메트포르민염산염과 / 또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

7) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약과 혈장단백질과 결합하는 것은 무시 해도 좋을 만큼이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설프닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜 과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호 작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 임부에게는 유산신증이 일어나기 쉬우므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하는 것이 좋다.

2) 수유중인 랫트에서 글리메피리드 및 메트포르민은 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병 (MODY) 에 대해 행해진 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능감소와 관련하여 이 약의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 이 약 중 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 장상쩐인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

10. 임상검사치에의 영향

정기적인 혈액학적 수치 (예를 들어 헤모글로빈/헤마토크리트, 적혈구지수) 와 신기능 (혈장크레아티닌) 의 모니터링은 최소 1 년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적아구성빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 의심이 있다면 비타민 B12 결핍기능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약은 글리메피리드를 함유하고 있으므로 과량투여시 저혈당이 발생할 수 있다.

글리메피리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의식의 저치 하에 있지 않다면, 환자는 기능하면 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다.

의식의 소실 또는 신경학적 결과가 있는 경도의 저혈당 증상은 경구용 포도당을 투여하거나 약물 용량 및 / 또는 식사 패턴을 조절하여 적극적으로 치료하여야 한다. 환자에게 위험이 없다는 것을 의사가 확인할 때까지 면밀한 모니터링을 계속해야 한다.

글리메피리드의 위장흡수를 막기위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄 (흡착제) 및 황산나트륨 (하제) 을 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다. 소량이 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 활성탄 및 황산나트륨은 나중에 사용한다.

이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신경 이상이 나타나는 경우는 응급상황으로, 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여 (예를 들면, 50% 포도당 용액을 급속 정맥 내 주입 또는 20% 포도당 용액 40ml 로 시작, 이후 혈당을 100mg/dL 가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 점적주사) 한다. 성인의 경우 글루카곤을 투여 (예를 들어 0.5 내지 1 mg 을 정맥, 피하 또는 근육주사) 하는 것도 고려될 수 있다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24 시간 내지 48 시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

특히, 영아 또는 소아가 사고로 글리메피리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰해야 한다.

또한, 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산신증이 발생할 수 있다. 그러나, 메트포르민염산염을 85 그람까지 복용하여도, 저혈당을 유발하지 않는다. 이 약은 좋은 혈액 동태학적 조건하에서 170mL/ 분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량 투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위한 가장 효율적인 방법은 혈액투석이다.

12. 발암성 , 변이원성 , 수태의 부전

글리메피리드

1) 랫드에 대해 30 개월간 완전한 식이상태에서 최대 5000ppm 의 용량으로 투여한 시험에서 (표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340 배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24 개월간 글리메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 쉐장 자극의 결과로 판단되는 양성의 췌장선종이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전식이 조건에서 320ppm 또는 46~54mg/kg/day 였다. 이는 표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량인 1 일 1 회 3mg 의 약 35 배에 해당한다.

2) 글리메피리드는 일련의 in vitro 와 in vivo 돌연변이 시험에서 돌연변이가 없었다.

3) 최대 2500mg/kg 의 용량으로 (표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 ≥1,700 배) 노출된 수컷마우스 수태능에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4000mg/kg 의 용량으로 (표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000 배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

메트포르민

1) 메트포르민 단독으로 랫트 (104 주 지속) 와 마우스 (91 주 지속) 에 대해 각각 900mg/kg/day 와 1500mg/kg/day 의 용량으로 장기간 발암성시험이 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람의 일일 최대 허용량의 약 3 배이다. 암수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day 로 투여한 암컷 랫트에서 암성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

2) 복귀돌연변이시험 (S. Typhimurium), 우전자 돌연변이시험 (마우스 임파구 세포), 염색체 이상시험 (사람 임파구) 혹은 생체내 소핵시험 (마우스 골수세포) 에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없다.

3) 암수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day 의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2 배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 약물남용과 의존성

메트포르민제제는 일차적 혹은 이차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 남용을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

14. 적용상의 주의

운전 중이나 기계 사용시에는 주의하도록 알려야 한다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온 (1 ~ 30℃) 보관

[포장단위] 30 정

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품이며 공정거래위원회고시 소비자분정해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. 만약 구입시 사용 (유효) 기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 신체반응이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

※ 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 가장 최근 개정된 제품설명서의 내용 등 본 제품에 대한 정보는 식약청 의약품 사이트 (http://ezdrug.kfda.go.kr) 또는 당사 홈페이지 (http://www.dkpharm.co.kr) 에서 확인하실 수 있습니다.

※ 제품에 관한 의문사항은 동국제약 (주) 소비자상담실 (☎ 080-777-6676 수신자 요금 부담) 로 문의주십시오.

설명서 최종 개정 연월일 : 2011. 10. 10

제조의뢰자
동국제약 Dongkook
충청북도 진천군 광혜원면 죽현리 488-5

제조자
(주)다산메디켐
충청남도 아산시 도고면 온천리 10번지

대웅제약
www.daewoong.co.kr
경기도 화성시 향남면 상신리 906-10