

2형 당뇨병치료제	전문약품
글레이[®]정	분류번호396
(Glimepiride + Metformin HCl)	
1/250mg	2/500mg

원료약품 및 그 분량 : 1정 중

글레이정 1/250mg	
글리메피리드(EP)	1mg
메트포르민염산염(KP)	250mg
동물유래성분: 유당수화물(강간한 소의 우유)	

글레이정 2/500mg	
글리메피리드(EP)	2mg
메트포르민염산염(KP)	500mg
동물유래성분: 유당수화물(강간한 소의 우유)	

성 상 : 흰색의 방형형 필름코팅정제

효능 · 효과

인슐린 비의존성 당뇨병제2형환자에서 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 투여한다.

각 환자의 현재 치료요법, 유당성, 내약성을 고려하여 용량을 조절할 수 있으며, 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다.
총상 작용량으로 치료를 개시하고 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다.
이 약은 임상시험에서 1일 1회 용량은 글리메피리드/메트포르민염산염 2mg/500mg이었으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 점차 증가하여 글리메피리드/메트포르민염산염 8mg/2,000mg까지 투여한 경험이다.
단일제 글리메피리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg또는 8mg까지 증량시킴으로써 더 나은 대사조절을 보였다.

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

이전 복용을 누락한 경우라도 다음 복용 시 1회 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 혈당치 하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기호한다.

5~8mL 동안 식이요법과 규정된 양의 물투여량(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 펜툴린(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고하였으며, 이 두 투여군의 경우조절이라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대견의이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 한다.
이 연구에서는 설폰닐우레아제 중 하나의 유효성물부타미드와 비구아니이드제 중 하나[펜툴린만이 포함되어 있지만, 각개의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨병 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것.

1) 인슐린-의존성type1 당뇨병 환자(케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성

혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사산성증

2) 본문의 성분 또는 설폰닐우레아제, 설폰아미드제, 비구아니드제 약제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

3) 중증 기능장애에 환자 또는 혈액투석 환자에 대해서는 사용 경험이 없다. 중증 기능능 또는 신기능장애에 환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장된다.

4) 임부 또는 임신하고 있는 기능장애에 있는 부인, 수유부

5) 유산산증을 일으키기 쉬운 상태의 환자, 유산산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심장색과 패혈증과 같은 상태로부터 이월될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전혈장 크레아티닌치가 1.5mg/dL 이상(남성), 1.4mg/dL 이상(여성), 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율(남성)인 경우)

6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사에: 정맥요조조영술, 정맥관조영술, 혈관조영술, 조영제사용혈관투시단층촬영등을 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 평면된 이후에만 치료를 재개한다.) 이외에 또 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 중독상태, 중증의 감염, 쇼크 등이 있는 환자에게는 투여하지 않는다.

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

8) 영양불균형증, 기아성증, 쇠약상증, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자

9) 간기능장애(소산된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다), 패경색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태신부전 또는 호흡부전, 최근의 심장근경, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자

10) 약물치료를 요하는 율혈성심부전 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 이환증환자가 있는 환자

11) 이 약은 유당을 포함하고 있어 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactose deficiency), 혹은 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)의 유전적 인 문제기 있는 환자에서는 이 약을 투여해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

투약 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링 할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험이 높은 환자는 다음에 다룰것이다.

1) 비협조적 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자

2) 영양불균형증, 불규칙한 식사습관, 식사를 거른 환자

3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동

4) 알코올중독자

5) 신기능부전 환자(글리메피리드의 혈당강화 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다)

6) 중증 신기능부전 환자

7) 이 약을 과량복용한 환자

8) 비정상성 내분비계질환에 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자: 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

9) 기타 약제와의 병용투여(호산성증 항 치료)

만약 약제와의 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전체를 조절할 필요가 있을 수 있다. 투약도중 기타 질환이 발생할 경우 또는 환자의 생활방식이 바뀐 경우에도 그러하다.
전진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 고갑상선갑상체제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절에 의한 저혈당의 재증상은, 일반적 주의 참조)이 완화되거나 나타나지 않을 수 있다.

4. 이상반응

1) 유산산증 : 경고, 일반적 주의 참조

2) 저혈당증 : 경고, 일반적 주의 참조

3) 소화기계 : 위장관장애 증상설사, 구역, 구토, 복부 팽만, 식욕부전, 소화불량, 변비, 복통)은 메트포르민 투여 시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위암 투여군에 비해 메트포르민 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량감소나 유용할 수 있다. 임상 시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 변용으로 메트포르민을 중지하였다. 치료초기 2주간 위장관계 증상은 감소할과 관계있게 나타나므로, 용량을 점진적으로 증가시켜야 한다. 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고 /혹은 구토는 탈수와 신장식 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약의 인성화하기 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질환이나 유산산증의 가능성이 있다.

글리메피리드 투여시 때때로 구역, 구토, 상복부의 포만감 또는 압박감, 복통, 설사 등의 소화기계 증상이 나타나는 경우가 있다.

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

5) 피부반응 및 괴저증 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응에: 흉한, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타나는 경우가 있다. 이런 반응들은 대부분 경미하지만, 홍조관한, 혈압강화 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행된다. 그러므로 두드러기가 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려야 한다. 설폰닐우레아, 설폰아미드 및 그 유도체와의 교차 알레르기 반응이 일어날 수도 있다.

6) 다음의 혈액학적 이상이 발생할 수 있다 : 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈, 적혈구감소증, 괴립구감소증, 무립구증, 병혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 설폰닐우레아제 약제에서 재생성된 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 진찰을 한다.

시판 후 사용경험에서 빈도는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 10,000/[㎕] 미만 및 혈소판감소성 저반응을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.

7)메트포르민을 장기간 복용하면서 환자에게서 비타민 B₁₂의 혈장농도가 감소하였다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 기대치아구상 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신장병의 증상이 증가되기는 없었다. 따라서 혈장 B₁₂치를 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비규격적인 B₁₂ 농값을 고려해야 한다.

8)간장 : 경우에 따라 간효 소가 증가, 간기능 손상(예담금비증에, 황달 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능부전에 이르게 된다.

9)여타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청나트륨 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, 혈액색상의 특징한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 구각부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수 있으므로, 통발환이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다.
국내에서 실시한 제1상 및 공개 3상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타날 약물이상반응 중 기존에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응에에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

메트포르민 단일제

소아에서의 이상반응 : 소규모 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년 동안 메트포르민을 투여한 임상 시험뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이반반응과 유사했다.

10) 국내 시판 후 조사

국내에서 재시사를 위하여 6년 동안 인슐린 비의존성 당뇨병제2형환자 1,235명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 관계없이 1,275(34%)/1,235명, 35건로 보고되었다. 저혈당증 0.81%(10명)/1,235명, 10건, 복통 0.57%(7명)/1,235명, 7건, 복부팽만 0.49%(6명)/1,235명, 6건, 구토, 소화불량 각각 0.16%(2명), 2건, 전진설사, 두근거림, 어지러움, 설사, 구수, 다리부종, 삼킴지, 직장암 증 각각 0.09%(1명)/1,235명, 1건이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 2.02%(25명)/1,235명, 26건로 저혈당증 0.81%(10명)/1,235명, 10건, 복부팽만, 복통 각각 0.49%(6명)/1,235명, 6건, 두근거림, 구토, 소화불량, 어지러움 각각 0.08%(1명)/1,235명, 1건로 보고되었다. 중대한 유해사례로는 삼킴지, 직장암증 각각 0.09%(1명)/1,235명, 1건이었으며 이 약과 인과관계는 없었다. 예상하지 못한 유해사례는 전발혈량 0.16%(2명)/1,235명, 2건, 전진설사, 다리부종, 직장암증 각각 0.09%(1명)/1,235명, 1건이었으며 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 소화불량이었다.

- 글리메피리드 단일제(경구)의 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재시사를 위하여 6년 동안 12,066명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현율은 인과관계와 관계없이 1,2%(149명)/12,066명, 181건로 보고되었다. 저혈당증 0.75%(90명)/12,066명, 102건로 가장 많았고 그 다음은 현기증(어지러움) 0.06%(10명)/12,066명, 10건, 간기능이상 0.07%(8명)/12,066명, 8건, 복통 0.06%(7명)/12,066명, 7건의 소아 나타났다. 이상 시판 전 임상시험에서 나타지 않았던 새로운 유해사례로 관절통, 소화불량, 얼굴부종이 각 2건, 발기불능, 탈모, 안면홍조, 위염이 각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 저혈당증 : 설폰닐우레아제 약물을 투여할때 또 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다. 저혈당증의 증상은 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면, 무력감, 출혈, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 주의 불능, 반응 이상, 우울감, 착각, 언어장애, 언어상실증, 시각지각, 떨림, 마비, 감각장애, 어지러움, 자기조절 불능, 설염, 부식성염, 외상성 증, 노인 혈당, 노인 맥박이 있다. 또한 발한, 축축한 피부, 빠른 맥박, 고열, 양, 두근거림, 협심증, 심부정맥과 같은 아드레날린성 역조절 증상이 함께 나타날 수 있다.

심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke)과 유사할 수 있다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 적극적

인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다. 저혈당은 당(글루코스) 또는 설탕, 예를 들어 설탕당어려, 당이 첨가된 과일주스, 당이 첨가된 차 등을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20그램 정도의 당을 항상 휴대하여야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생소인을 환자 및 환자가족에게도 설명한다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있다. 인공감미제는 저혈당을 조정하는데 효과가 없다.

2)유산산증 : 유산산증은 드물지만 하나 심각하며, 의사의 치료 중 메트포르민의 투여에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우 약 50%가 치명적이다. 유산산증은 조제의 유효한 분류자제와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함한 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 유산농도 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 음이온의 환기치가 높아지는 전혈질 불균형과 유산괴루페미트의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5_㎍/mL 이상인 한도에 나타낸다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.15건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 인 문제와 병합된 경우와 많은 약물의 복용투여 등의 상태에서, 내과적 신장질환과 신장 관류차열을 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일반적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하여는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유익적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수, 패혈증과 관련된 증상이 나타날 경우 즉시 중지해야 한다. 순산성 간기능은 유산 배설능력을 유익적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산산증에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 이 약은 혈관방사선 조영제검사나 수술전에는 일시적으로 투여중지하도록 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 관대, 근육통, 호흡, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반한다. 더러움저하, 저혈당과 특징적인 신증을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 약상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH, 유산농도 및 이의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적 위장관 증상은 약물과 관련된 가능성이 적다. 이후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

이 약을 투여받은 환자의 골육식 정맥 혈장 유산농도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 또 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 감염에 다루는데 있어 기술적인 내용과 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토산증(케톤농도와 케톤혈액)의 증상이 없어도 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 각각 일반적 주의 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투약이 가능하기 때문에 (좋은 혈액투석장치 조건에서 170mL/min의 이상의 청소율), 즉각적인 혈액 투석은 신장을 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 상태고혈당의 임상징은 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 점을 강조해야 한다.

5)모든 당뇨병 치료의 반응은, 정상적인 혈당치 수치를 감소시켜야만 성공시 혈당과 당화혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 치료 반응을 결정하는데 골육식 혈당만을 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화혈색소치는 정기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

6)다른 의사 또는 약사에게 치료방안 변경예를 들어 입원시, 사고후, 공휴일에 아플때 등) 환자는 자신의 당뇨병 의사와 및 이전의 투약경험 등을 자유롭게 알려야 한다.

7)예외적인 스트레스 상태에: 외상, 수술, 발열성 감염증에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환할 수도 있다.

8)투여하는 경우에는 소량부터 시작하며, 혈당, 요당을 정기적으로 검사하여(또한 당화혈색소의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다. 약제의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료요법으로 바꾸다.

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

5000200-V-003