분류번호 : 396

전문의약품

제미메트® 서방정 25/500mg
Zemimet® SR Tab. 25/500mg

(제미글립틴타르타르산염1.5수화물/메트포르민염산염)

[원료약품의 분량] 1정 중
• 유효성분 : 제미글립틴타르타르산염1.5수화물(별규) 34.45mg(제미글립틴으로서 25mg), 메트포르민염산염(EP) 500.0mg
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 갈색 (85F665000), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리비닐아세테이트수분산액30%, 푸마르산스테아릴나트륨, 히프로멜로오스
[성상] 연한갈색의 타원형 필름코팅정
[효능 · 효과]
이 약은 제미글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.
– 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자
– 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자
– 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(제미글립틴/메트포르민복합제)을 병용투여
– 제미글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우
[용법 · 용량]
이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화하여야 한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 투여 하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 증량한다.
이 약 50/500 mg 서방정 또는 50/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.
이 약 25/500 mg 서방정 또는 25/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.
– 현재 메트포르민으로 치료를 받고 있지 않고 제미글립틴 50mg을 필요로 하는 환자에서, 이 약의 권장 시작 용량은 제미글립틴 50mg/메트포르민 500mg 서방정 1일 1회이며, 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 증량한다.
– 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 및 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.
– 이 약을 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있다.
– 제미글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 제미글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.
1일 최대 권장용량은 제미글립틴 50mg 및 서방성 메트포르민 2000mg이다.
다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.
이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나 자르거나 또는 씹어서는 안 된다.
[사용상의 주의사항]

1. 경고
메트포르민염산염
1) 매우 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.
2) 인슐린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 성분 또는 다른 dipeptidyl-peptidase 4(DPP4) 저해제에 아나필락시스 혹은 혈관 부종 등의 중대한 과민반응을 보인 환자
2) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73m^2), 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 비정상인) 환자
3) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
4) 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.
5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
6) 당뇨병성 전혼수
7) 이 약의 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
8) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 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.
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
11) 간기능 장애(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
12) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
메트포르민염산염(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
① 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족
② 격렬한 근육운동
③ 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응
임상시험은 매우 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며 실질적으로 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.
1) 단독 요법 및 추가 병용요법
제미글립틴
위약대조 단독요법 임상시험 2건을 통합한 분석에서 12~24주간 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 단독투여한 군을 포함하였다. 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표1과 같다.
표 1. 위약대조 단독요법 임상시험에서 제미글립틴 50mg 1일1회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회 N=126(%)	위약 N=128(%)
관절통(Arthralgia)	6 (4.76)	0 (0)
코인두염(Nasopharyngitis)	4 (3.17)	8 (6.25)
세균뇨(Bacteriuria)	4 (3.17)	1 (0.78)

52주간 제미글립틴 50mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 코인두염(Nasopharyngitis, 4.44% vs 6.1%), 상기도감염(Upper respiratory tract infection, 1.1% vs 6.1%), 혈중 CPK수치증가(Blood creatine phosphokinase increased, 2.22% vs 4.88%)가 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.44%) 이상에서 발생된 이상반응은 없었다.
24주간 진행된 1건의 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 50 mg 1일 1회 또는 25 mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 병용투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같다.
표 2. 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일1회 N=140(%)	제미글립틴 25mg 1일2회 N=141(%)	시타글립틴 100mg 1일1회 N=140(%)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	8 (5.71)	4 (2.84)	6 (4.29)
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (5)	11 (7.8)	4 (2.86)
혈중 Amylase 수치증가(Blood amylase increased)	5 (3.57)	0 (0.00)	1 (0.71)
Lipase 수치증가(Lipase increased)	5 (3.57)	6 (4.26)	3 (2.14)
발열(Pyrexia)	3 (2.14)	6 (4.26)	3 (2.14)

52주간 메트포르민과 제미글립틴 50mg 1일 1회를 추가 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 설사(Diarrhoea, 0.71% vs 2.7%), 요로감염(Urinary tract infection, 0.71% vs 1.8%), 저혈당(Hypoglycaemia 0.71% vs 2.7%), 어지러움증(Dizziness, 0.71% vs 3.6%), 구역(Nausea, 1.43% vs 2.7%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(1.8%) 이상에서 발생된 이상반응은 무력증(Asthenia, 1.8%), 근육통(Myalgia, 1.8%)이 있었다.
제미글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
24주간 진행된 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 추가 병용투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3과 같다.
표 3. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자의 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=107	위약 N=111
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (6.54)	5 (4.50)
저혈당(Hypoglycaemia)	9 (8.41)	3 (2.70)
어지럼증(Dizziness)	4 (3.74)	3 (2.70)

12주간 진행된 중등도 및 중증 신장애 환자에게 제미글립틴 50mg을 투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표4와 같다.
표 4. 중등도 및 중증 신장애 환자의 단독 또는 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=66(%)	위약 N=66(%)
저혈당증(Hypoglycaemia)	7(10.61)	5(7.58)
고혈당증(Hyperglycaemia)	2(3.03)	3(4.55)
고칼륨혈증(Hyperkalaemia)	2(3.03)	1(1.52)
코인두염(Nasopharyngitis)	4(6.06)	4(6.06)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	2(3.03)	1(1.52)
관절통(Arthralgia)	1(1.52)	2(3.03)
등통증(Back pain)	1(1.52)	2(3.03)
어지러움(Dizziness)	0(0)	3(4.55)
두통(Headache)	2(3.03)	0(0)
변비(Constipation)	2(3.03)	2(3.03)
설사(Diarrhoea)	2(3.03)	1(1.52)

메트포르민염산염
서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였다
2) 초기 병용요법
24주간 진행된 메트포르민과 초기병용 임상 시험에서 제미글립틴50mg과 메트포르민을 각각 단독투여로, 제미글립틴50mg과 메트포르민을 병용투여로 모두 1일 1회 투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표5와 같다.
표 5. 메트포르민과 초기 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg/메트포르민 N=141 (%)	제미글립틴 50mg N=142 (%)	메트포르민 N=150(%)
소화불량(Dyspepsia)	13 (9.22)	7 (4.93)	10 (6.67)
코인두염(Nasopharyngitis)	12 (8.51)	19 (13.38)	18 (12)
어지럼증(Dizziness)	7 (4.96)	3 (2.11)	1 (0.67)
설사(Diarrhoea)	6 (4.26)	0 (0)	11 (7.33)
이상지질혈증(Dyslipidaemia)	4 (2.84)	7 (4.93)	3 (2)
두통(Headache)	4 (2.84)	5 (3.52)	3(2)
변비(Constipation)	1 (0.71)	5 (3.52)	1 (0.67)
요통(Backpain)	0 (0)	1 (0.7)	8 (5.33)

3) 저혈당
제미글립틴
제미글립틴 50mg 1일 1회로 12주~24주간 진행된 단독요법 임상시험 2건에서 저혈당은 2명(1.59%)이 보고되었고, 24주간 진행된 메트포르민과의 추가 병용요법 임상시험에서 1명(0.71%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg을 1일 1회 메트포르민 최대 2000mg과 초기 병용요법 임상시험에서 저혈당은 3명(2.13%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg 1일 1회로 52주간 투여시 연장기간(후반 28주)동안 보고된 저혈당은 추가 병용요법 임상시험에서 3명(2.7%)이 있었다. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 저혈당은 10명(9.35%)이 보고되었다. 중등도 및 중증 신장애 환자에서 12주간 진행된 임상시험에서 저혈당 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군에서 9명(13.6%), 위약군에서 6명(9.1%)이 보고되었으며, 위약 투여군을 리나글립틴으로 변경한 총 52주간 활성대조 연장 임상시험 기간 동안 보고된 저혈당은 제미글립틴 50mg 투여군에서 10명 (20.0%), 활성대조군에서 15명(28.9%)이었다. 보고된 저혈당은 대부분 경증이었고 모두 회복되었다.
4) 과민반응
제미글립틴
24주간 진행된 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 25 mg 1일 2회 투여군에서 연장기간(후반 28주) 동안 제미글립틴 50mg 1일 1회로 변경하여 복용한 군에서 과민반응이 2명(1.71%) 보고되었고, 제미글립틴과 관련은 없었다.
5) 췌장염
제미글립틴
유사계열 약물인 Sitagliptin의 임상시험결과 급성 췌장염의 발생율은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다(시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고되었다). 제미글립틴 50mg 1일 1회로 12주~24주간 진행된 단독요법 임상시험 2건에서 알코올성 급성췌장염이 1명(1.59%)이 보고되었고, 제미글립틴과 관련은 없었다.
6) 비타민 B12 농도
메트포르민염산염
메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 한다.

5. 일반적 주의
1) 유산산증
유산산증은 이 약 투여 기간 중 메트포르민의 축적으로 발생할 수 있는 드물지만 중대한 대사 합병증이다; 발생시 약 50%에서 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 당뇨병을 포함한 여러 병태생리학적 상태와 연관되어 유의한 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수 있다. 유산산증은 혈중 유산염 수치의 증가 (>5mmol/L), 혈중 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형, 유산염/피브루산염 비의 증가로 특징지어진다. 메트포르민이 유산산증의 원인으로 영향을 끼친 경우, 메트포르민의 혈장 수치는 일반적으로 5ug/mL 초과이다.
메트포르민 염산염을 투여 받는 환자에서 유산산증의 보고율은 매우 낮다 (약 0.03 사례/1000 명-년, 0.015 치명적 사례/1000 명-년). 임상시험에서 메트포르민에 노출된 20,000 명-년 이상에서, 유산산증의 보고는 없었다. 보고된 사례는 내인성 신질환 및 신장 관류저하를 포함한 유의한 신장애가 있거나, 종종 여러 병존하는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병용 약물이 있는 당뇨 환자에서 일차적으로 발생하였다. 약물치료를 필요로 하는 울혈성 심부전이 있는 환자, 특히 불안정 또는 급성 울혈성 심부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산산증의 위험이 증가한다. 유산산증의 위험은 신장애의 정도와 환자의 나이에 따라 증가한다.
또한 메트포르민은 저산소혈증, 탈수 또는 패혈증과 관련된 어떠한 상태가 있는 경우에 즉시 중단하도록 한다. 간기증 부전은 유산 제거 능력을 유의하게 제한할 수 있으므로, 메트포르민은 간질환의 임상적 또는 실험실적 근거가 있는 환자에게 일반적으로 투여를 피하도록 한다. 알코올이 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 메트포르민을 복용 중일 때는 과도한 알코올 섭취를 주의해야 한다.
유산산증의 발현은 종종 포착하기 힘들며, 권태감, 근육통, 호흡곤란, 무력증, 비특이적인 복통 등의 비특이적인 증상들만이 동반된다. 연관되어 저체온증, 저혈압 및 더 현저한 산증이 동반된 내성 서맥이 있을 수 있다. 환자 및 의료진은 이러한 증상의 가능한 중요성을 알아야 하며, 환자는 이러한 증상이 발생시 의료진에게 즉시 보고하도록 한다. 상황이 명확해질 때까지 메트포르민은 중단해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈중 포도당 및 필요한 경우, 혈중 pH(<7.35), 유산 수치 및 혈중 메트포르민 수치까지도 유용할 수 있다. 일단 환자가 메트포르민 어느 용량 수준에서 안정화되면, 치료 시작시기에 흔한 위장관계 증상은 약물과 관련성이 거의 없다. 추후 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 중대한 질환에 의한 것 일 수 있다.
메트포르민을 복용하는 환자에서 정상 상한치 이상이면서 5mmol/L 미만인 공복상태의 정맥 혈장 유산 수치는 반드시 유산산증을 나타내기 보다는 잘 조절 되지 않은 당뇨병 또는 비만, 활발한 신체 활동, 또는 샘플 처리에 있어 기술적 문제와 같은 다른 기전으로 설명될 수 있다.
유산산증은 케톤산증 (케톤뇨증, 케톤혈증)의 근거가 없는 대사 산증이 있는 모든 당뇨병 환자에서 의심되어야 한다.
유산산증은 의학적 응급 상황으로 입원하에 치료되어야 한다. 메트포르민을 복용하는 유산산증이 있는 환자에서, 약물은 즉시 중단되어야 하며 일반적인 지지 요법들이 즉시 시작되어야 한다. 메트포르민 염산염은 투석가능하기 때문에 (좋은 혈류역학적 상태하에 170mL/min까지의 청소율로), 신속한 혈액투석이 산증을 교정하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 권고된다. 이러한 조치로 종종 증상을 신속히 제거하고 회복할 수 있다.
2) 신기능 모니터링
메트포르민과 제미글립틴은 대부분 신장으로 배설되며, 메트포르민 축적과 유산산증의 위험은 신기능 장애의 정도에 따라 증가한다. 따라서 이 약은 신장애 환자에서 금기이다.

이 약 투여 시작 전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율 (45ml/min/1.73m^2)인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
3) 간기능 장애
간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 권고되지 않는다.
4) 비타민 B12 농도
29주의 메트포르민 대조 임상 시험에서, 임상적 증상 발현 없이 기존의 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상 이하로 감소하는 것이 약 7%의 환자에서 관찰되었다. 아마도 B12-내인성 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하여 발생하는 이러한 감소는 그러나 매우 드물게 빈혈과 관련되며 메트포르민을 중단하거나 비타민 B12 보충제를 복용함으로서 빠르게 회복된다. 이 약 투여 환자에게는 혈액학적 파라미터를 매년 측정할 것을 권고하며 명백한 이상은 충분히 조사되고 처치되어야 한다.
특정 개인들(비타민 B12 또는 칼슘 섭취 또는 흡수가 부족한 사람)은 비타민 B12 수치가 정상 이하가 되기 쉽다. 이러한 환자들은, 2~3년 간격으로 혈청 비타민 B12 수치를 측정하는 것이 도움이 될 수도 있다.
5) 알코올 섭취
알코올은 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 이 약을 복용하는 동안 과한 알코올 섭취를 하지 않도록 한다.
6) 외과적 처치
이 약은 외과적 처치 전에 일시적으로 중단되어야 하며 (음식 및 음료 섭취 제한을 요하지 않는 경미한 시술 제외) 환자의 경구 섭취가 다시 가능해지고 신기능이 정상으로 평가되기 전까지 재시작 되어서는 안 된다.
7) 기존 조절되던 제 2형 당뇨 환자의 임상적 상태 변화
기존에 이 약으로 잘 조절되던 제2형 당뇨환자에서 실험실적 이상 또는 임상적 이상 증상 (특히 모호하고 특징짓기 어려운 증상)이 발생하는 경우는 케톤산증 또는 유산산증의 증거를 찾기 위한 평가가 신속히 이루어 져야 한다. 이러한 평가는 혈청 전해질 및 케톤, 혈중 포도당 및 필요에 따라 혈중 pH, 유산, 피브린산, 및 메트포르민 농도를 포함해야 한다. 케톤산증 또는 유산산증이 발생한 경우, 이 약은 즉시 중단되어야 하며 다른 적절한 교정 치료가 시작되어야 한다.
8) 저혈당 유발 약물의 사용
제미글립틴
제미글립틴을 저혈당을 유발한다고 알려진 약물인 설포닐우레아와 병용 투여되었을 때 저혈당의 발생률은 설포닐우레아와 병용 투여된 위약보다 증가되었다. 따라서 제미글립틴과 병용 투여시 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 용량을 줄이는 것이 필요할 수 있다.
메트포르민염산염
저혈당은 통상적 사용 환경하에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나, 칼로리 섭취가 부족하거나, 격렬한 운동 후 칼로리 보충을 하지 않은 경우 및 다른 혈당저하제 (설포닐우레아 및 인슐린 등) 또는 에탄올과 병용하는 동안 발생할 수 있다. 노인, 쇠약자, 또는 영양 부족 환자 및 부신 또는 뇌하수체 부전, 알코올 중독이 있는 환자는 저혈당에 특히 취약하다. 저혈당은 노인 및 베타차단제를 복용 중인 환자에서는 인지하기 어려울 수 있다.
9) 신기능 또는 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물
신기능에 영향을 주거나 유의한 혈류역학적 변화를 일으키거나 또는 신세뇨관 분비에 의해 제거되는 양이온 약물과 같은 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물은 주의하여 투여해야 한다.
10) 요오드 조영제를 혈관 내 투여하는 방사선 검사
요오드 조영제의 혈관 내 투여는 신기능의 급격한 변화를 유발할 수 있으며 메트포르민 투여 환자에서 유산산증과 관련된다. 따라서 이러한 검사가 예정된 환자에서는 이 약 투여를 시술시 또는 전에 일시적으로 중단하고 시술 후 48시간까지 보류한 후 신기능을 재평가 하여 정상임이 확인된 다음에 재시작한다.
11) 저산소 상태
심혈관 허탈(쇽), 급성 울혈성 심부전, 급성 심근 경색, 그리고 저산소증을 보이는 다른 상태들도 유산산증과 관련되며, 또한 전신성 고질소혈증을 유발할 수도 있다. 이러한 상태가 이 약 복용 환자에서 발생하면, 이 약 투여를 즉시 중단한다.
12) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
다른 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. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

6. 상호작용
건강한 자원자에 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 메트포르민 1000 mg 1일 2회 병용하여 반복투여한 결과, 제미글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다. 복합제의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 제미글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.
제미글립틴
1) 제미글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. In vitro 시험에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 제미글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 제미글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)을 유도하지 않았고 P-당단백 매개수송을 고농도에서 약하게 저해하였다. 따라서 제미글립틴은 임상용량에서 P-당단백의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.
2) 제미글립틴의 다른 약물에 대한 영향
제미글립틴은 약물상호작용 연구에서 메트포르민과 피오글리타존, 글리메피리드와 로수바스 타틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에 근거하여 제미글립틴은 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 및 유기양이온 수송체(OCT)의 기질인 약물과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다.
① 메트포르민: 제미글립틴 50 mg과 OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 메트포르민의 최고혈중농도는 13% 감소하였으나, 혈중 AUC는 변하지 않았다.
② 피오글리타존: 제미글립틴 200 mg과 CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 피오글리타존의 최고혈중농도는 17%, 혈중AUC는 15% 감소하였으나, 피오글리타존 활성대사체들의 최고혈중농도와 혈중AUC는 변하지 않았다.
③ 글리메피리드: 제미글립틴 50 mg 반복투여 후 정상상태에서 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 단회 병용 투여 하였을 때 글리메피리드의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
④ 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 로수바스타틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
3) 제미글립틴에 대한 다른 약물의 영향
메트포르민, 피오글리타존은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토코나졸, 로수바스타틴은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 다른 CYP3A4 저해제들도 제미글립틴과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다. 리팜피신(리팜핀)은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴 체내노출을 유의하게 감소시켰다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신(리팜핀), 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 권장되지 않는다.
① 메트포르민: OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000 mg과 제미글립틴 50 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
② 피오글리타존: CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30 mg과 제미글립틴 200 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
③ 케토코나졸: CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 1일1회 400 mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50 mg을 단회투여 하였을 때, 모약물과 대사체의 약리적활성을 고려하여 합산한 약리활성체는 케토코나졸과 병용시 약 1.9배 증가하였다.
④ 리팜피신(리팜핀): CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신(리팜핀)을 1일1회 600 mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50 mg을 단회투여 하였을 때, 제미글립틴의 최고혈중농도는 59%, 혈중AUC는 80% 감소하였다. 제미글립틴 활성대사체의 최고혈중농도는 거의 변하지 않았고 혈중AUC는 36% 감소하였다.
⑤ 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.
메트포르민염산염
1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
— 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
— 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
— 공복 또는 영양실조
— 간장애
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.
4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
– OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
– OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
– OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
– OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다. 또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
이 약
이 약물 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았다. 임신한 랫드에서 이 약물로 실시한 비임상 생식독성 연구는 없다. 이 약은 다른 항당뇨 약물과 마찬가지로 명백하게 필요할 경우에만 임부에서 사용되어야 한다.
제미글립틴
동물시험 결과, 제미글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2시간에 최대 48.1%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 1.6%가 태반을 통과하여 양수에서 검출되었으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
메트포르민염산염
메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자에서 물질 농도 측정으로 메트포르민에 대한 부분적 태반 통과를 확인하였다.
2) 수유부에 대한 투여
이 약 복합제로서 수유 중인 동물에게 수행한 시험은 없다. 동물시험에서 제미글립틴은 랫드에서 혈장과 유즙에서 1: 4~10비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다. 제미글립틴 또는 메트포르민이 사람 유즙으로 분비되는 지는 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약
노인 환자들은 신기능이 감소하기 쉽다. 메트포르민은 신장애 환자에서 금기이기 때문에, 연령이 증가함에 따라 노인에서 신기능은 주의깊게 모니터 해야 하며 이 약은 주의하여 투여한다.
제미글립틴
제미글립틴 임상 제2상과 제3상 시험에 참여한 환자(총 1,605명) 중 65세 이상인 고령자는 306명(19.1%)이였다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다. 고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.
메트포르민염산염
비록 다른 보고된 임상 경험상 노인과 젊은 환자 간에 반응성의 차이는 확인되지 않았으나, 메트포르민 대조 임상시험은 노인이 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 평가할 수 있는 정도의 충분한 노인 환자가 포함되지 않았다. 메트포르민은 실질적으로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다. 메트포르민의 유산산증 위험이 신장애 환자에서 크기 때문에, 이 약은 정상 신기능 환자에서만 투여되어야 한다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치
제미글립틴
제미글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 제미글립틴을 일일 600 mg까지 10일 반복투여 한 경험이 있다. 제미글립틴 일일 600 mg을 단회 투여한 연구에서 심박동 증가가 한 건 관찰되었다. 사람에서 일일 600 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다..
메트포르민염산염
50g을 초과하는 양을 섭취한 경우를 포함하여, 메트포르민 염산염의 과량 투여가 보고되었다. 저혈당이 약 10%에서 보고되었으나, 메트포르민 염산염과의 상관성은 확립되지 않았다. 유산산증은 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 보고되었다. 메트포르민은 좋은 혈류 역학적 상태 하에서 최대 170mL/min의 청소율로 투석가능하다. 따라서 메트포르민 과량 투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물의 제거에 투석이 유용할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타
발암성, 돌연변이성 또는 생식력 장애를 평가하기 위해 이 약으로 수행한 동물 시험은 없다. 다음 자료는 제미글립틴과 메트포르민 각각에 대한 시험에서의 결과에 근거한다.
제미글립틴
1) 암수 랫드에서 50, 150, 450 mg/kg/day 의 용량으로 2년간 수행된 발암성 시험에서, 암수 모두에서 어떠한 종양 발생도 관찰되지 않았다. 이 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량 50 mg/day 의 거의 129 ~ 170 배에 해당되는 노출량이다. 암수 유전자변형 마우스를 대상으로 제미글립틴을 수컷에는 200, 400, 800 mg/kg/day, 암컷에는 200, 600, 1200 mg/kg/day 용량으로 6개월간 투여한 발암성시험을 수행한 결과, 인체 최대권장용량의 약 87배에 해당하는 1200 mg/kg/day에서 어떤 장기에서도 종양 발생이 관찰되지 않았다.
2) 제미글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 및 마우스에서 평가한 체내소핵시험에서 이상변이를 일으키지 않았다.
3) 랫드의 수태능은 800 mg/kg까지 영향이 없었다. 랫드에서 200 mg/kg/day, 토끼에서 300 mg/kg/day까지 최기형성이 없고 안전한 것으로 평가되었고 이는 각 인체최대권장용량의 83배, 153배에 해당하는 용량이다.
4) 랫드에서 800 mg/kg/day (인체최대권장용량의 약 264배)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서 구개열 기형, 신우확장 변이, 흉선 형태 이상 변이가 증가되었다.
메트포르민염산염
1) 장기 발암성 시험이 랫드 (투약 기간 104 주) 및 마우스 (투약 기간 91 주)에서 각각 최대 900mg/kg/day 및 1500mg/kg/day까지 수행되었다. 이 용량들은 체표면적 비교에 근거하였을 때 모두 최대 권장 사람 용량인 2000mg의 약 4배이다. 메트포르민의 발암성에 대한 근거는 수컷 또는 암컷 마우스 모두에서 발견되지 않았다. 유사하게, 수컷 랫드에서 메트포르민의 발암성의 가능성은 관찰되지 않았다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 기질 자궁 폴립의 발생률이 증가하였다.
2) 다음의 in vitro 시험에서 메트포르민의 돌연변이 유발성의 가능성은 없었다: Ames 시험 (S.typhimurium), 유전자 돌연변이 시험 (마우스 림프종 세포), 또는 염색체 이상 시험(사람 림프구). In vivo마우스 소핵 시험 결과 또한 음성이었다.
3) 메트포르민을 체표면적 비교에 근거하여 최대 권장 사람 용량의 약 3배인 600mg/kg/day의 용량으로 투여 시, 수컷 또는 암컷의 수태능은 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

[포장단위] 56정(14정/PTP X 4)
[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
[사용기간] 제조일로부터 36개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 유통중 사용기간이 경과하였거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국이나 본사 영업부에서 교환하여 드립니다.
※ 첨부문서 내용변경에 대한 자세한 사항은 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

고객상담실 080-023-5757

※ 첨부문서 최종 개정연월일 : 2018.08.08
LPIS00033A-1

(주) LG화학
충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명1로 151