



수입 · 전문의약품

NovoNorm® 0.5mg, NovoNorm® 1.0mg, NovoNorm® 2.0mg tablets

당뇨병용제 (분류번호 396)

노보놈정 0.5밀리그램,
노보놈정 1.0밀리그램,
노보놈정 2.0밀리그램
레파글리니드

새로운 차원의 경구용 당뇨병 치료제인 NovoNorm은 식간 또는 밤 사이의 인슐린 분비를 유도하지 않으면서, 식사 후의 비정상적인 인슐린 분비를 보이는 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병 환자의 혈당은 신속하게 내려줍니다. 식사에 맞춰 간단히 복용하는 (PGR: Prandial Glucose Regulation) NovoNorm의 특징은 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병 환자들의 장기간의 효과적인 혈당 조절을 가능하게 해줍니다. 또한 짧은 반감기와 간편한 복용을 통해 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병 환자 치료에 있어 가장 큰 문제점인 저혈당을 현저히 감소시키는 특징을 가집니다.

One Meal, One Tablet No Meal, No Tablet

【원료약품의 분량】

노보놈정 0.5밀리그램
1정(95mg) 중
레파글리니드(EP).....0.50mg

노보놈정 1.0밀리그램
1정(95mg) 중
레파글리니드(EP).....1.00mg

노보놈정 2.0밀리그램
1정(95mg) 중
레파글리니드(EP).....2.00mg

【성상】
노보놈정 0.5밀리그램:
불룩한 백색의 원형정제

노보놈정 1.0밀리그램:
불룩한 황색의 원형정제

노보놈정 2.0밀리그램:
불룩한 적색의 원형정제

【효능 · 효과】
인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병 환자 (식이요법, 체중감량 및 운동으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 경우)

식이요법 및 운동요법과 메트포민, 설폰닐우레아계, 이 약 또는 티아졸리딘디온계 (Thiazolidinediones)의 단독요법의 병행에 의해 혈당이 조절되지 않는 경우, 이 약과 메트포민 또는 이 약과 티아졸리딘디온 (thiazolidine-diones)의 병용투여

【용법 · 용량】
단독요법
노보놈은 매 식전에 복용한다. 음식에 대한 인슐린 분비자극반응은 노보놈 복용 후 30분 내에 일어나므로 보통 식전 15분내에 복용하는 것이 좋으며, 식전 30분에서 식사 직전까지 복용시간을 조절할 수 있다. 용량은 각 환자의 혈당 변화에 따른 요구량에 맞게 의사가 결정해야 한다. 권장되는 초기량은 1회 0.5mg 이며, 1주 또는 2주간 단위의 적정과정을 통해 용량을 결정한다. 다른 경구 혈당 강화제를 복용하던 환자도 바로 노보놈으로 바꿀 수 있으며 이 경우

권장되는 초기량은 1회 1mg이다. 권장되는 최고 1회 투여량은 4mg이며, 환자의 식사법에 따라 1일 2회, 3회 또는 4회 식전에 투여한다. 1일 총 투여량은 16mg을 초과할 수 없다. 쇠약해진 환자나 영양 부족 환자에 대한 투여 및 용량 적정시에는 더욱 주의를 기울여야 한다. 노보놈은 대부분 담즙을 통해 배설되기는 하지만, 신부전 환자에게도 주의를 기울여야 한다.

병용요법
단독요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 경우 메트포민 또는 티아졸리딘디온(Thiazolidinediones)계와 병용투여 할 수 있다. 초기 투여량 및 용량 조절은 단독 요법과 동일하다. 각 제제의 투여량은 목적하는 약리효과를 얻기 위해 요구되는 최소량으로 매우 주의하여 조정해야 한다. 만약 이 조정이 잘 이루어지지 않는다면 저혈당증상의 발생 증가를 초래할 수 있다. 공복혈당(FPG)과 당화혈색소(HbA1c)를 적절한 모니터링을 통해 과량투여 또는 2차약의 투약 실패 가능성 증가를 방지해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약은 다른 인슐린 분비 촉진제와 마찬가지로 저혈당증을 유발할 수 있다.
2) 메트포민과의 병용투여는 저혈당증의 위험을 증가시킨다.
3) 만약 병용 투여시에도 고혈당증이 지속되면, 경구용 혈당 강화제로는 더이상 혈당을 적절히 조절할 수 없으며, 이때는 인슐린을 투여해야 한다.
4) 저혈당증은 열, 외상, 감염 또는 수술과 같은 스트레스를 받을 때 일어날 수 있다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 주성분 또는 부형제에 대한 과민증이 있는 경우
2) 제1형 당뇨병 환자(인슐린 의존성 당뇨병환자, C-펩티드 음성 당뇨병환자)
3) 혼수를 동반하거나 동반하지 않는 당뇨병성 케톤산증.
4) 임부 또는 수유부
5) 12세 미만의 어린이
6) 중증 간기능 장애 환자
7) CYP3A4 저해제 또는 유도제인 약물과의 병용 치료
8) Gemfibrozil과의 병용투여

3. 이상반응
다른 혈당 강화제와 마찬가지로, 다음의 부작용이 나타날 수 있다.
1) 저혈당증
이 증상은 경미하고 탄수화물의 섭취로 쉽게 조절된다. 증중인 경우에는 포도당 주사를 주입해야 한다. 이런 부작용의 발생은 모든 당뇨치료처럼 식사습관, 용량, 운동 및 스트레스와 같은 개인적 요소에 의해 좌우된다. 시판 후 조사경험에서 메트포민 또는 티아졸리딘디온계 약물과 이 약을 병용투여 한 환자에서 저혈당증이 보고되었다.
2) 시각장애
혈당치의 변화는 일시적인 시각 장애를 일으킬 수 있으며, 특히 치료 초기에 두드러진다. 임상시험 시, 이러한 경우에 이 약의 투여를 중단한 예는 없었다.
3) 위장관 장애
임상 시험시 복통, 설사, 오심, 구토와 변비가 보고되었다. 이러한 증상의 발현율과 정도는 다른 경구용 인슐린 분비 촉진제와 비슷하다.
4) 간효소
이 약을 투여하는 동안 몇몇 환자에서 간 효소 증가가 보고되었다. 대부분의 경우는 경미하고 일시적이었으며, 극소수가 간효소 증가로 인해 투여를 중지하였다. 매우 드물게 중증의 간 기능 이상이 보고되었다.
5) 알레르기
가려움, 발진, 두드러기 같은 피부 과민 반응이 나타날 수 있다.

설폰닐우레아계 약물과는 화학 구조에 차이가 있으므로 이 약물과의 교차 알레르기 반응은 의심되지 않는다. 전신적인 과민반응 또는 혈관염과 같은 면역반응이 매우 드물게 발생할 수 있다.
6) 티아졸리딘디온계 (Thiazolidinediones)와 병용투여 시 24주간의 임상시험에서 이 약-로지글리타존(rosiglitazone) 또는 이 약-피오글리타존(pioglitazone)의 병용요법을 시행한 결과, 혈당수치가 50mg/dL이하인 저혈당증상이 병용요법군에서는 7%, 이 약의 단독요법군에서는 7%, 티아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 단독투여 군에서는 2%가 발생하였다. 말초부종이 이 약-티아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 병용투여군 250명의 환자 중 12명에서 발생하였고 티아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 단독투여군 환자 124명중 3명에서 발생하였으나 이 약의 단독투여군에서는 보고되지 않았다. 치료결과와 탈락을 교정시에 말초부종 관련 결과는 이 약-티아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 병용투여군에서는 5%, 티아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 단독투여군에서는 4%로 조정되었다. 말초부종을 경험한 이 약-티아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 병용투여군 환자 중 2명(0.8%)이 울혈성심부전을 동반하였다. 두 명 모두 심장동맥 질환의 전력이 있었고 이뇨제로 치료되었으며 단독투여군에서 이런 경우는 없었다. 체중의 평균변화는 이 약-티아졸리딘디온(Thiazolidinediones)

병용투여군에서 최초를 기준하여 4.9kg 증가하였다. 또한 병용투여군에서 간의 트랜스아미나제의 증가(정상수치의 상한보다 3배 이상 되는 것)가 없었다. 기타, 이 약과 명백한 상관관계는 정립되지 않았으나 시판 후 조사에서 탈모증, 용혈성빈혈, 췌장염, 스티브-존슨 증후군과 중증 간 기능 이상이 보고되었다. 7) 이 약은 임상시험기간 동안 2931명에게 투여되었다. 제2형 당뇨병환자 중 약 1500명에게 적어도 3개월간 투여되었고, 1000명에게 적어도 6개월간, 800명에게 적어도 1년 동안 투여되었다. 1년간의 활성약물대조시험 5개 중 1개의 시험에서 대다수(1228명)에게 이 약이 투여되었다. 이러한 1년간의 시험들에서 대조약은 글리부라이드와 글리피짓을 포함하는 설폰닐우레아계 약물이었다. 1년 이상에서 이 약을 투여한 환자 중 13%가 이상반응으로 약물 투여를 중지했으며, 설폰닐우레아계 투여환자군에서는 14%가 중단하였다. 투여 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응은 고혈당증, 저혈당증과 관련된 증상이었다. 경미하거나 중증증의 저혈당증이 이 약 환자에서 16%, 글리부라이드 환자에서 20%, 글리피짓환자에서 19%발생하였다. 표1에 1년간의 시험들에서 위약(12~24주간의 시험) 및 글리부라이드와 글리피짓과 비교하여 이 약 투여 환자의 이상반응이 열거되어 있다. 이 약의 이상반응은 일반적으로 설폰닐우레아계 약물과 유사하였다.

표1. 흔하게 보고된 이상반응*(환자수에 대한%)				
	이 약 N=352	위 약 N=108	이 약 N=1228	설폰닐우레아계 N=498
이상반응	위약대조시험		활성약물대조시험	
대사관련				
저혈당증	31	7	16	20
호흡기계				
상기도감염	16	8	10	10
부비강염	6	2	3	4
비염	3	3	7	8
기관지염	2	1	6	7
위장관계				
오심	5	5	3	2
설사	5	2	4	6
변비	3	2	2	3
구토	3	3	2	1
소화불량	2	2	4	2
근골격계				
관절통	6	3	3	4
요통	5	4	6	7
기타				
두통	11	10	9	8
감각이상	3	3	2	1
홍통	3	1	2	1
요로감염	2	1	3	3
치아장애	2	0	<1	<1
알레르기	2	0	1	<1

* 위약 대조시험에서 이 약을 투여한 군에서 2%이상 발생한 이상반응 및 위약군에서 발생한 것보다 더 많은 이상반응

8) 심혈관계 이상반응 : 이 약과 설포닐우레아게 약물을 비교하는 1년간의 시험에서 협심증의 발병은 두 치료군 모두에서 유사하였다 (1.8%). 이 약군의 1.8%에서, 설포닐우레아게군의 1.0%에서 흉통이 발생하였다. 다른 심혈관계 이상반응(고혈압, 비정상적 EKG, 심근경색, 부정맥, 심계항진)은 1%이하였고, 이 약과 대조약 간의 차이가 없었다.

통제된 대조임상시험에서 허혈을 포함하는 중증의 심혈관계 이상반응의 전체 발생율은 설포닐우레아게 약물(3%)보다 이 약(4%)에서 더 높았다. 1년간의 대조시험에서 이 약과 다른 경구용혈당강하제에서 관찰된 비율과 비교하였을 때, 이 약은 과도한 치사율과 연관성이 없었다.

표2. 이 약과 설포닐우레아게와 비교시험에서 중증의 심혈관계 이상반응

	이 약 설포닐우레아게*	
총 투여 환자수	1228	498
중증 심혈관계 발생률	4%	3%
허혈 발생률	2%	2%
심혈관계이상반응으로 인한 사망	0.5%	0.4%

* 글리부라이드 및 글리피지

7개의 대조임상시험에서는 NPH-인슐린(431명)과 이 약의 병용투여군, 인슐린 단독군(388명) 또는 다른 병용군(설포닐우레아게와 NPH-인슐린 병용 또는 이 약과 메트포르민 병용)(120명)을 포함하였다. 2개의 임상시험에서 NPH-인슐린과 이 약의 병용투여군에서 심근허혈의 중증의 이상반응이 6건이 있었고, 다른 시험에서 인슐린 단독투여군에서는 1건이 있었다.

9) 1%미만의 이상반응으로 백혈구 감소 및 혈소판 감소나 관찰되었다.

10) 시판후 조사에서 인과관계는 확립되지 않았으나 다음의 이상반응이 드물게 보고되었다 : 탈모증, 용혈성빈혈, 체장염, 스티븐스-존슨 증후군, 중증의 간기능장애

11) 국내 시판후 조사결과 : 국내에서 제삼사를 위하여 5,728명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응은 1.344%(77명/5,728명)가 보고되었고, 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.93%(53명)였다. 발현율이 0.05 %이상으로 관찰되는 이상반응은 저혈당증 0.786%(45명), 위장관계 증상으로 설사 0.087%(5명), 복통 0.070%(4명), NPN(Creatinine) 증가 0.105%(6명), BUN 증가0.087%(5명), SGPT 및 SGOT 증가, 빈혈 0.052%(3명)이었으며 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 보고된 이상반응으로는 저혈당증 0.716%(41명), 위장관계 증상으로 설사 0.052%(3명), 복통 0.035%(2명)이었다. 또한 이 약과 인과관계가 있는 것으로 보고된 예상하지 못한 이상반응으로 흉부불편감(1명)이 보고되었고, 중대한 이상반응으로는 복통(1명), 신기능이상(1명)으로 조사되었다.

4. 일반적 주의

1) 간기는 손상 환자에 대한 임상 연구는 행해지지 않았다.

2) 18세 이하 환자 또는 75세 이상 환자에 대한 임상연구는 행해지지 않았다.

3) 운전 및 기계조작 : 다른 모든 경구용 혈당 강하제와 마찬가지로, 운전 시 저혈당증이 일어나지 않도록 주의를 기울여야 한다.

4) 경구혈당강하제로 안정된 환자가 발열, 외상, 수술과 같은 스트레스에 노출되었을 때 혈당조절에 실패할 수

있다. 이러한 때에는, 이 약의 투여 중단과 일시적인 인슐린 치료가 필요할 수 있다.

5) 이 약과 NPH-인슐린과의 병용은 권장되지 않는다(이상반응 항 중 심혈관계 이상반응 참조).

5. 상호작용

1) 다음 약물들은 이 약의 혈당 강하 작용을 증강시킬 수 있습니다: 겐피브로질, 클라리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 트리메토프림, 다른 당뇨병치료제, 모노아민 산화효소 저해제(MAOI), 비선택성 베타차단제, ACE 저해제, NSAIDs, 살리실산제, 옥트레오티드, 알콜, 설펜아미드, 클로람페니콜, 쿠마린, 프로베네시드 및 단백동화 스테로이드제

CYP2C8 저해제인 gemfibrozil과의 병용투여는 건강한 피험자에서 AUC는 8.1배, C_{max}는 2.4배 증가시켰다. 반감기는 1.3시간에서 3.7시간으로 증가했으며, 7시간째 이 약의 혈당농도는 gemfibrozil에 의해 2.6배로 증가했다. 이 약과 gemfibrozil의 병용투여는 금기이다.

CYP2C8 저해제인 트리메토프림(160밀리그램, 1일 2회 투여)과 이 약(0.25밀리그램의 단회투여)의 병용투여는 이 약의 AUC, C_{max} 및 반감기를 약간 증가시켰다(각각 1.6배, 1.4배, 1.2배). 그러나, 혈당수치에 대한 통계적으로 유의한 영향은 없었다. 이 약을 더 적게 투여한 치료에서는 약동학적 효과가 충분치 않은 것으로 관찰되었다. 이 약 0.25밀리그램과 트리메토프림 320밀리그램 이상의 용량을 병용투여 한 경우 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에, 이런 경우 병용투여할 때 주의사항이 전달되어야만 한다. 병용투여가 필요하다면, 혈당을 주의 깊게 모니터링하고 임상적인 관찰이 세밀하게 이루어져야 한다.

- 베타차단제는 저혈당 증상을 은폐시킬 수 있다.
- 알콜은 이 약의 혈당 강하 작용을 강화시키고 지속시킬 수 있다.

2) 다음 약물들은 이 약의 혈당 강하 작용을 감소시킬 수 있다. 경구용 피임제, 리팜피신, 바르비탈류, 카바마제핀, 치아지드 및 다른 이노제, 페노티아진, 에스트로겐, 경구용피임제, 페니토인, 니코틴산, 이소니아자드, 코티코스테로이드제, Danazol, 갑상선 호르몬제 및 교감신경 흥분제, 3) 이 약은 디곡신, 테오필린 또는 와파린의 약동력학적 성질에 영향을 주지 않는다.

4) 이 약은 시메티딘의 투여로 약동력학적 성질에 영향을 받지 않는다.

5) 시험관내 시험에서 이 약은 CYP3A4 및 CYP2C8에 의해 대사된다고 알려져 있다. 결과적으로 레파글리니드의 대사는 대사효소의 저해 및 유도에 의해 대사효소시스템을 영향을 주는 약물에 의해 변할 수 있다. 이약과 CYP2C8 및 CYP3A4의 유도 및 / 또는 저해하는 약물을 병용하는 환자는 주의가 필요하다. CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 케토코나졸, 이트라코나졸 및 에리스로마이신과 같은 항진균제는 이 약의 혈장 농도를 증가이고, CYP2C8을 저해하는 것으로 알려진 트리메토프림, 겐피브로질 및 몬테루카스트와 같은 약물도 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 및 / 또는 CYP2C8을 유도하는 약물로는 리팜핀, 바르비탈류 및 카바마제핀이 있다.

6) 강력한 CYP3A4와 CYP2C8 유도제인 리팜피신은 이 약의 대사에 대한 증강제와 저해제의 역할을 동시에 한다. 리팜피신(600밀리그램)으로 7일 동안 전 처치를 하고 7일째 되는 날에 이 약(단회투여로 4밀리그램)을 병용투여 한 결과 유도작용과 저해작용이 모두 작용하여 AUC가

50%로 감소하였다. 리팜피신을 마지못으로 투여한 후 24시간 뒤에 이 약을 투여하였을 때, 이 약의 AUC가 80%가 되었다(유도작용만의 결과). 이 약과 리팜피신과의 병용투여는 아마도 이 약의 요구량을 증가시켜 주의 깊은 혈당농도수치 모니터링에 따라 용량을 조정하는 것이 필요할 것이다. 이 때 혈당농도 수치는 리팜피신 치료개시(급성 저해), 연속투여 시(유도/저해의 혼재)와 리팜피신의 투여를 중지했을 때(유도작용) 및 리팜피신의 유도작용이 거의 없다고 생각되는 투여 중지 약 2주일 후의 수치에 기초한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에게는 투여하지 말 것. 임부 및 수유부에 대한 임상연구는 행해지지 않았다. 본제에 대한 초기형성 시험결과 랫드에서 80mg/kg/day 투여시 초기흡수증가 및 출생분절과 상지, 하지, 척추 및 두개골의 골화지연이 관찰되었으며, 또한 랫드에 대한 주산·수유기 시험에서는 80mg/kg/day 투여시 수유기간 중 신생자의 체중감소, 수태능저하, 황체수, 착상수 및 생존태자수 감소가 관찰되었다.

7. 과량투여

다른 모든 경구 혈당 강하제와 마찬가지로, 과다 복용시 현기증, 발한, 진전, 두통 등과 같은 저혈당 증상이 일어날 수 있다. 이런 증상이 나타나면, 저혈당을 치료하기 위하여 탄수화물 섭취와 같은 적절한 조치를 취해야만 한다. 발작, 의식 불명 또는 혼수 같은 좀더 심한 저혈당증은 포도당 정맥 주사로 치료해야만 한다.

【포장단위】
90정/팩

【저장방법 및 사용(유효)기간】
밀폐용기
상온(15~25℃)의 건조한 곳에 보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 60개월

※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 제품구입 시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등의 의약품 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2008년 2월17일)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.novonordisk.co.kr) 또는 당사 대표전화(02-564-2057)를 통해 확인하실 수 있습니다.

NovoNorm®은 노보 노디스크 A/S사의 등록상표입니다.

© 2000/2008
Novo Nordisk A/S.