

아마릴-Mex 1mg/500mg, 2mg/500mg

글리메피리드, 메트포르민 염산염

sanofi aventis

전문의약품

아마릴-멕스 서방정 1/500밀리그램, 2/500밀리그램

원료약품 및 그 분량

이 약 1정 중

1mg/500mg : 글리메피리드(EP) 1mg, 메트포르민 염산염(EP) 500mg

2mg/500mg : 글리메피리드(EP) 2mg, 메트포르민 염산염(EP) 500mg

성상

1mg/500mg : 흰색 원형의 정장형 필름코팅정

2mg/500mg : 흰색 장형형 필름코팅정

효능·효과

인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병 환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여

실포닌우레아 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우

실포닌우레아와 메트포르민 병용요법의 대체

용법·용량

항당뇨병용 약제는 환자 개인의 혈당치에 따라 용량을 조절하여야 한다.

이 약의 초기용량은 아래를 참고하여 가능한 저용량으로 개시한다.

1) 기존의 실포닌우레아 또는 메트포르민 단독 요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 경우: 통상적으로 글리메피리드/메트포르민 염산염으로서 1일 2/500mg이 초기용량으로 사용되며, 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다. 이 약물 사용 전에 반갑기가 긴 실포닌우레아제 약물(예, 클로프로파마이드 등)을 사용한 경우는 과도한 약리작용으로 인한 저혈당이 발생할 위험도 높으므로 조심스럽게 모니터링하여야 한다.

2) 병용요법의 대체로 사용할 경우: 글리메피리드 및 메트포르민염산염의 기존 1일 투여 용량과 동일한 용량을 투여한다.

필요한 경우, 각 환자의 현재 치료용량, 유효성, 내약성을 고려하여 각 성분의 최대 권장용량인 글리메피리드 8mg, 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 중량한다. 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다. 글리메피리드는 일반적으로 4mg 이 상의 용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자에서는 6mg(또는 8mg)까지 중량시킨다고써 더 나은 대사조절을 보였다.

이 약은 아침 또는 주된 식사 직전이나, 식사와 함께 1일 1회 투여한다.

복용을 못한 경우라도 다음 복용 시 1회 용량을 초과해 복용해서는 안된다.

이 약은 서방성 제제이므로 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 한다. (일반적 주의사항 참조)

사용상의주의사항

1. 경고

1) 심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다.

2) 심혈관계사망률의 증가와 관련성 있는 사망률의 증가는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있다. 이러한 경과는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당치와 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기인한다. 5~8년 동안 식이요법과 구경된 약의 톨부타마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 구경된 용량의 톨부타마이드(100mg/day)를 투여 받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 사용한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경고에 한한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 혈당제 치료의 잠재적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 실포닌우레아제 중 하나의 약물(톨부타마이드)과 비구아니딘제 중 하나(톨부타마이드)이 포함되어 있지만, 각제의 약물 중 작용기하와 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨병 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것

1) 제1형 당뇨병 환자(케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전조수 환자

2) 약의 성분 또는 실포닌우레아제, 실로니마이드, 비구아니딘제 약제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

3) 중증 신기능장애 환자 또는 투석환자. 중증 간기능 또는 투석환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린 요법으로의 전환이 권장된다.

4) 심혈관계 질환(예, 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 심장질환이나 심기능부전(혈청크레아티닌치가 1.5mg/dl 이상, 여자는 1.4mg/dl 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자

5) 약물치료가 필요한 유혈성 심부전 환자 및 최근에 급성경색을 경험한 환자. 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자

6) 반드시 중요도 조절을 잘 지켜야 하는 검사에: 전해질조절을, 전해질과뇨소, 혈관조절을, 조영제를 사용한 컴퓨터 단층촬영(CT)을 받은 환자(금속신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받은 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.)

7) 중증 감염증, 수술전취수술과정 동안은 이 약의 치료를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명된 후 다시 투여한다.], 중증의 외상환자

8) 영양불량상태, 기아상태, 외상상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

9) 간기능 장애(소산성 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약이 투여를 피해야 한다.), 폐경성, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자

10) 일부 및 수유부

11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

투여 시 주어진 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.

1) 비혈조제 또는 저혈당증(고령자에서 보다 자주 나타남)환자

2) 영양불량상태, 불규칙한 식사습관, 식사를 거른 환자

3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자

4) 식사를 변경했을 때

5) 알코올섭취자, 특히 식사를 거른 환자의 경우

6) 신기능부전 환자(이 약의 혈당강화 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다)

7) 이 약을 과다복용한 환자

8) 비대사성 내분비계질환(예를 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신과질 부전환자): 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

9) 대변장애에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

10) 기타 약제와의 병용투여(6. 상호작용 참조)

4. 이상반응

1) 유산산증: 경고, 일반적 주의 참조

2) 저혈당증: 경고, 일반적 주의 참조

3) 소화기: 위장장애 증상(설사, 구토, 구역, 복부 부종, 고창, 식욕부진)은 이 약 투여시 나타나는 가장 일반적 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 투여군에 비해 이 약 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량감소가 필요할 수 있다. 치료조치등한 위장장애 증상은 용량과 관계없이 나타날 수도. 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/혹은 구토는 탈수와 신외적 저혈당을 일으킬 수 있으므로, 이런 조치처치는 이 약을 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약의 약제학적 기하학적 변화의 경우, 비특이적인 위장장애 증상은 투여에 기인한 것이 아니라 간헐적 심한 설사와 유산산증의 가능성이다.

4) 투석간장애: 이 약 치료시 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 근육마를 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초 기에는 혈당치 변화와 따른 일시적인 시각부전이 나타날 수 있다.

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

6) 다량의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다: 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 유혈성빈혈(예: 저혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증)이 나타날 수 있으며 다른 실포닌우레아제 약제에서 재생불량성 빈혈, 백혈구감소증이 나타났다는 보고가 있으므로 관심을 충분히 하고, 이상이 일찍되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 메트포르민을 장기간 복용하는 환자에서 비타민 B12의 혈당증도가 감소하였다. 혈당 검사 중증도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 간지 제대제(아성 변형)이 이 약 투여와 관련되어 보고되었고, 신장병의 증상이 증가되지는 않았다. 따라서 혈당 B12를 적절하게 보충하여야 한다. 정기적으로 비정규적인 B12 보급을 고려해야 한다.

8) 간장: 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(예:담관비정상, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능증상을 이룰 수 있다.

9) 기타: 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민성 혈청내트르펜 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다. 위에서 열거한 이상반응 또는 기타 비발견하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈당상의 특징한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간장애 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시받은 일을 때까지 복용을 중지한다.

한국인 207명을 대상으로 아마릴염정(글리메피리드-메트포르민(속방형) 복합제) 1/250mg 1일 2회 투여(106명)와 이 약 2/500mg 1일 1회 투여(101명)를 비교한 16주 간의 이중맹검, 이중위약, 평행군 임상시험을 실시하였다. 임상시험용의약품 투여 후 나타난 저혈당의 발현율은 아래와 같고 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

	아마릴염서방정 OD N=101	아마릴염정 BID N=106	p-value
저혈당*	n (%) 43 (42.6%)	event 137 37 (34.9%)	100 0.2479
중상이 있는 저혈당*	39 (38.6%)	111 34 (32.1%)	82 0.3210
야간 저혈당	1 (1.0%)	1 5 (4.7%)	6 0.1083

*저혈당: 증상이 있는 저혈당과 증상이 없더라도 환자의 자가혈당측정치가 70mg/dl 미만인 경우 시험자의 판단에 따라 저혈당으로 보고
*중상이 있는 저혈당: 혈당수치에 상관없이 환자가 저혈당의 임상적 증상을 느끼고 경구용 탄수화물 투여 후 즉각적으로 회복이 가능한 경우

이 약을 투여 받은 101명의 환자에서 인과관계에 상관 없이 발생한 모든 이상반응은 총 34.7%(60건)였으며 대표적인 것은 위장장애 13.9%(20건) 및 호흡기계 11.9%(14건) 이상반응이 있다. 이 중 글리메피리드 단일제, 메트포르민 단일제(서방형제제 포함) 및 글리메피리드와 메트포르민의 복합제(아마릴염정)에서 보고되지 않았던 2% 이상의 새로운 이상반응은 각각 9건이었다.

임상시험용의약품과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응은 이 약 투여군의 6명에서 7건이, 아마릴염정(글리메피리드-메트포르민(속방형) 복합제) 군에서는 7명으로부터 8건이 발생하였다. (아래 표 참조).

	아마릴염서방정 OD N=101	아마릴염정 BID N=106
약물과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응이 나타난 환자	6명 (5.9%)	7명 (6.6%)
약물과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응 전 수	7건	8건
상복부통	2명 (2.0%)	4명 (3.8%)
복부불편감	1명 (1.0%)	0
빈혈	1명 (1.0%)	0
설사	0	1명 (0.9%)
소화불량	0	1명 (0.9%)
오심	0	1명 (0.9%)
혈소판감소증	1명 (1.0%)	0
고립성혈관	0	1명 (0.9%)

5. 일반적 주의

1) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 경제의 겹집이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려주어야 한다.

2) 저혈당증: 실포닌우레아제 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대체했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다. 저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 오심, 구토, 무력감, 저혈, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 주의 불분, 방향 이상, 우울감, 청각, 언어장애, 언어실용성, 지각이상, 떨림, 빈맥, 심한 졸음, 무력감, 자각조절 불능, 심한, 뇌성정력, 심부전, 의식 소실, 혼수, 약한 호흡, 느린 맥박이 있다. 또한 발한, 축축한 피부, 불안, 빠른 맥박, 고혈압, 두근거림, 현상증, 심부전과 같은 아드레날린성 역조절증상이 함께 나타날 수 있다. 심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke)과 유사할 수 있다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 적극적인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다. 저혈당에 당(글루코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕탕이나, 당이 첨가된 과일 주스, 당이 첨가된 차 등)을 섭취함으로써 대부분 즉시 종료된다. 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. 인공감미료는 저혈당을 조절하는데 효과가 없다.

3) 유산산증: 유산산증은 드물기는 하나 심각하다. 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생된 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유익한 조직의 저혈당증과 저산소증이 있을 때, 유산산증은 당뇨병을 포함하는 병리생물학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 유산산도 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 오음온간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산/파루메티트 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5mmol/L 이상인 것으로 나타날 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(약 0.03건/년, 1.000명 환자, 약 0.015 치명적 건/년, 1.000명 환자). 보고된 경우는 선천적 선천성환과 신장 순환이 저조한 경우, 때때로 복합적인 약용제 사용 및 문맥기 병합된 경우와 약물의 복합 투여 등을 포함하는 시기에는 유익하게 저혈당 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이와 관련 있다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 복용하는 환자의 장기적인 신기능 모니터링과 이 약의 최저 유효농도를 사용함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수와 관계된 제증상의 존재에서는 즉시 중지해야 한다. 손상된 간기능은 유산 산화능력을 유적으로 제한할 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산산증에 영향을 미치지 않 기 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 금주 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다.

또한 이 약은 혈관병변선 조영제검사나 수술전에는 일시적으로 투여중지하도록 한다. 유산산증의 경우는 때때로 구별이 어렵고 관대, 근육통, 호흡, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 서부통맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 기하학적 증상에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나면, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH, 유산산도와 이 약의 혈중 농도도 유익할 수 있다. 일단 환자가 이 약을 복용하여 안정되고, 치료의 초기에 일반적인 위장관 증상은 약물과 연관된 것 같지 않다. 후기에 나타나면 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여받은 환자의 공복시 정맥 혈장 유산산도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했

- 다른 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토산(케톤증)과 케톤혈증)의 증상이 있는 대사성 산증으로 나타나는 당뇨병환자의 실험에 한다.
- 유산산증은 입원질환을 해야만 있는 의학적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉시 입원치환 보조 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투여하기 때문에 (좋은 혈액동태학적 조건에서 170mL/min의 최소한의 청소율) 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상화하고 즉각적인 메트로프린을 제거하기 위해 추천된다. 이러한 처리는 메트로프린의 증상 조절과 회복을 가져온다.
- 4) 최후의 혈당강화제를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법, 운동요법 그리고 필요한 경우 체중감량 등을 병행해야 한다. 혈당강화제 투여를 시작하기 전에 혈당 수치를 정기적으로 측정하고 식이, 활동, 그리고 체중조절을 한다.
- 5) 투석을 시작할 때 의사 또는 약사는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법, 운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야 하고, 또한 환자의 적극적인 협력이 중요하다는 것을 강조해야 한다.
- 6) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 가져오지 않는 상태(고혈당)의 임상징후는 빈도, 강도, 기간, 회복조절을 하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 조처에는 공복 시 혈당을 정기적으로 자주 반응을 관찰하는 데 사용될 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 된다. 당화혈색소치는 혈당 조절을 평가하는데 매우 유용하다.
- 7) 다른 의사 또는 약사에게 치료받은 경우(예를 들어 입원시, 사고후, 공휴일일 때 등) 환자는 자신의 당뇨병상태 및 이전의 투약경험 등을 이해하게 알아야 한다.
- 8) 예외적인 스트레스 상태(예: 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환할 수 있다.
- 9) 투여하는 경우에는 소량부터 시작하여, 혈당, 노동량, 정기적으로 검사하여(또한 글리코실과 헤모글로빈의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다). 약제의 효과와 반응을 확인하고 약제와 불충분한 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾸다.
- 10) 특히 투여초기 투여약물을 변경한 후 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 민첩성장애, 행동장애 등이 나타날 수 있으며, 이로 인해 운전능력, 기계작동능력 등에 영향을 줄 수 있다.
- 11) 신기능에 대한 모니터링: 이 약은 신장으로 대부분 배설되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가한다. 따라서, 나이에 따른 정상 신장 신체의 혈청 크레아티닌치를 갖는 환자는 이 약을 투여하여 안된다. 고혈당이 있어 노환의 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 약제의 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 약소용량을 설정해야 한다. 고혈당은 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 부정하지 않는다. 이 약의 치료 시점 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능을 모니터링 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 환자는 예상되는 치료는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 저하의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작하거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능 저하 가능성이 있는 경우에도 투여를 주의가 필요하다.
- 12) 당뇨병 유산산증: 당뇨병의 진단이 확립된 환자나 대하인 환자에서 당뇨병을 고려한다. 당뇨병 이외에 대량의 이상, 요양양성 등 당뇨병 유산산증상신 당뇨병, 노인성 대사 이상, 갑상선 이상 등을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
- 13) 투여의 조절: 투여 중에 투여가 필요 없으면, 환자는, 강령이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 신사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여자의 의사와 투여량 약제의 선택 등에 유의한다.
- 14) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허혈(심), 급성 유행성심근비, 급성 심근경색과 산소산증으로 특징지어 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신진 대사를 조절할 수 있다. 이 약의 치료는 환자에게 이러한 일이 일어날 수 있다. 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
- 15) 알코올 섭취: 알코올은 첫산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 중대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 금주는 반드시 엄격히 지켜야 하는 피해야 한다.
- 16) 금주와 간 기능: 손상된 간기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다.
- 17) 비만(BMI 21.2 ~ 29.9) 동안 지속된 임상시험에서 메트로프린임산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 중증없이, 시험 절차 정상 혈청 비탄 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 판명되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인 보합제로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈증의 연관성 있는 것일 것으로, 메트로프린임산염의 투여 중이나 비탄 B12를 보합제로 대체할 때 회복된다. 메트로프린임산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치를 검사하여 보고, 특별한 병정상의 적절한 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비탄 B12나 갑상선 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비탄 B12가 있을 수 있음이 있다.
- 이러한 환자는 2 ~ 3 년 간격으로 정기적인 혈청 비탄 B12검사를 하는 것이 유용할 수 있다.
- 18) 조산된 당뇨병환자의 변화: 전에 이 약으로 치료 2개월 이내에 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 호모에 대해 정의되지 않는 질환)이 발견되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 산성, 무부하인산과 메트로프린임산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태도 감소하지 나타난다면, 메트로프린임산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한 고율내 조치를 취한다.
- 19) 혈당강화의 실패: 어떤 당뇨 치료법으로 안정되던 환자가 발열, 경련, 감증 또는 수종과 같은 소생제에 노출되면 임상적으로 혈당강화에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 약의 투여를 중지하고, 임상적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트로프린임산염과 설포나소 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
- 메트로프린 임산염은 전신마취제를 사용하는 수 시 수술 48시간 전에 중단해야 하고, 이후 일반적으로 48시간 이내에 투여하지 않는다.
- 20) 특정 집단의 환자: 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 때에는 주의한다. 또한, 유산산증이 저혈당에 대한 투여에 대해 환자 및 그 가족에게도 알리고 철저하게 주의한다. 환자들에게 이 약과 다른 치료법들의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다.
- 또한, 식이요법의 지극, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.
- 21) G6PD 결핍 환자가 설포나소유제에 약물을 복용하면 유행성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메페리드는 설포나소유제에게 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 설포나소유제에 약물의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용

글리메페리드

- 이 약 투여 중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설포나소유제에 약제적 상호작용에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
- 1) 이 약은 cytochrome P450 2C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질(예: 리팜피신) 또는 억제제(예: 플루로아이드)를 병용투여 할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.
- 2) 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강화제, 베타스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남용호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 항응고제, 시클로포라미드(cyclophosphamide), 디소아미드(disopyramide), 펜토미딘(fenfluramine), 페니부타미드(fenylramidol), 프비레이트(fibrates), 플루옥세틴(fluxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이소프라미드(ifosfamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(fluconazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜토시미딘(골관절염 비정규투여약), 페닐부타존(phenylbutazone) 아세트아조론(tazaprazon), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 수린부타존(sulfinpyrazon), 클레라크로마인(cilacanthromycin), 셀로나미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠아민(tritroquinale), 트로포사미드(trofostamide), 고갑상선 억제제.
- 3) 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세트아졸아미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제(barbiturates), 클로르코스테로이드제, 디아조아제(diazoxide), 이뇨제, 에피네프린(에피네프린) 또는 기타 교감신경통제, 글루카곤(glucagon), 와제린(장기장 수용체), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐(estrogens), 프로게스테론(progestogens), 경구용피임약, 페노타아제 약제(phenothiazines), 페니타민(phenyten), 리팜피신(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로피라진.
- 4) 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제: H2수용제 억제제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine) 등.
- 5) β-차단제: 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다. (영조절 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 혈당강화작용을 예상할 수 있는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- 8) 이 약의 병용투여에 의해 무마전제 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.
- 메트로프린임산염**
- 1) 다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 중증 또는 갑작될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강화 작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제, 설포나소이드제 및 설포나소제 약제, 알파-글리코시타제 저해제(알파글로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린), β-(프로프라놀롤), MAO 저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제.
- 혈당강화 작용을 감소시키는 약제: 에피네프린, 교감신경제, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬제, 남용호르몬, 에스트로제, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 프비레이트, 이소아지트, 니코틴산, 페노치아진 약제, 페니타민, 골절제제(알리제제, β-작용제(살부타를, 포모테르 등)).
- 글리메페리드: 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트로프린임산염과 글리메페리드의 병용 투여는 메트로프린임산염의 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리메페리드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었다. 결과가 크다. 이 연구에서 단회투여에 메트로프린임산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 있는 것은 이상 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 2) 프로세미드: 건강한 사람에서 단회투여로 메트로프린임산염과 프로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 그 물질의 약동학적 특성이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 프로세미드는 메트로프린임산염의 신장 청소율이 유의적인 변화 없이 메트로프린임산염의 혈당농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 감소시켰다. 메트로프린임산염에 대해 투여했을 때, 단일 투여에 비해 프로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 31% 감소되었으며, 프로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시켰다. 만성적으로 메트로프린임산염과 프로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 4) 니페디핀: 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트로프린임산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀의 병용 투여가 혈장 내 메트로프린임산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요 배설을 증가시켰다. Tmax와 반감기는 변하지 않았다. 니페디핀은 메트로프린임산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트로프린임산염은 니페디핀에 영향을 끼치지 않지만.
- 5) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비에서 배설되는 약이나 약물과 같이 메트로프린임산염에 영향을 미칠 수 있는 약물: 이온전하 신장 세뇨관 분비에서 배설되는 약이나 소염제(예를 들어 아미노라이드)나 다극성 모로핀 프로카인아이드, 퀴닌, 퀴린, 라니티딘, 테리페프라이드와 칸코아(이)은 일반인의 신장 세뇨관 기능에 대한 경계으로 메트로프린임산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에서 단회 및 단일 투여 시에 관찰된 메트로프린임산염과 니페디핀 간의 상호작용에 대한 연구는 메트로프린임산염의 최대 혈당농도에 전체 혈당증가를 60% 상승시키고, 혈당과 전해질의 메트로프린임산염 AUC를 40% 증가시켰다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트로프린임산염은 니페디핀의 약물 동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약의 상호작용이 이론적으로는 가능하나 시(시메틴은 제외), 구내 세뇨관 분비제를 통해 배설되는 약이나 소염제 약물을 투여받은 환자는, 자세한 모니터링과 메트로프린임산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
- 6) 기타: 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구는, 메트로프린임산염과 프로프라놀롤, 메트로프린임산염과 이부프로펜의 약물동태학적 성질은 두 약 영향을 받지 않는다. 메트로프린임산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무해해도 좋을 정도이다. 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포나소제와 비교할 때, 살리실산, 셀로나미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 다면적하고 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.
7. 입부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 입부에게는 유산산증이 일어나기 쉬우므로 임신 중에는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신한 동물에 있는 환자는 혈당치 이상과 관련된 태아 기형의 위험을 낮출 수 있도록 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하여 혈당이 가능한 정상 수준으로 유지되도록 한다.
- 2) 수유중인 젖에서 글리메페리드 및 메트로프린은 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다.

- 다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.
8. 소아에 대한 투여
소아환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.
9. 고령자에 대한 투여
고령자의 신기능 감소와 관련하여 메트로프린임산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 용량이 조절되어야 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 메트로프린임산염 및 글리메페리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에게는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자끼리만 사용하도록 한다.
10. 임상검사와의 영향
고령자의 신기능 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구 지수, 혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트로프린임산염으로 치료 중 거대적결구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심된다면 비탄 B12 결핍 가능성을 확인해야 한다.
11. 고령투여의 처리
이 약은 글리메페리드를 함유하고 있으므로 이 약의 과량투여로 저혈당을 일으킬 수 있다. 글리메페리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알려야 한다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능한하면 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다.
- 글리메페리드의 위장흡수를 막기 위해 초기에는 구토를 유발시키지 않고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 황산나트륨(하제)을 함유하고 있는 청량제 또는 물을 많이 마시게 한다.
- 이 약의 심각한 과다복용과 물질 남용의 임상적 이상이 나타나는 경우는 응급상황으로, 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태로 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 주입(예를 들면, 농축 50% 포도당 용액을 급속하게 주입 또는 20% 포도당 용액 40 mL 시지, 이후 혈당당 100mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도) 또는 회식된(10%) 포도당 용액을 점적주사한다. 환자의 경우 글루카곤을 투여(예를 들어 0.5 내지 1 mg를 정맥, 피하 또는 근육 주사)하는 것도 고려될 수 있다. 특별한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 간격 48시간 동안 환자 상태를 면밀히 모니터링해야 한다.
- 특히, 약이 또는 소아가 사고로 글리메페리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의가 관찰해야 한다.
- 상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 활성탄 및 황산나트륨은 나중에 사용한다.
- 이 약은 메트로프린을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 메트로프린임산염을 85g까지 투여하였고, 이러한 상태에 시 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투여된다. 따라서 이 약의 과량투여와 의심되는 환자에게 즉각적인 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.
12. 발암성, 돌연변이성, 수태력 손상
글리메페리드
- 1) 랫드에 대해 30개월간 완전한 임상시험에서 최대 5000 ppm의 용량으로 투여한 시험에서(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증상은 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메페리드를 투여한 결과와 관련된, 만성적인 해당 조직의 결과로 판단되는 약제의 해당성증이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 성충용량에 대한 무영향 용량은 웜치신치 조처에서 320ppm 또는 46~54mg/kg/day였다. 이는 표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.
- 2) 글리메페리드는 인원의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험에서 돌연변이가 없었다.
- 3) 최대 2500mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 1,700배) 노출된 수컷 마우스 수태능에 대한 글리메페리드의 영향은 없었다. 글리메페리드는 최대 4000mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다.
- 메트로프린임산염**
- 1) 쥐에서 발암성시험이 랫트(용량 104주 주석)와 마우스(91주 주석)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 표면에적으로 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암-수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증가는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간세포종양 용량이 증가하는 것이 관찰되었다.
- 2) 부구돌연변이시험(S.typhimurim) 유전자 돌연변이시험(타이모스 림프종 세포), 유색제 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 시험(시뮬라티온 글루세로사)의 약인 변이성 시험에 대한 증가는 없었다.
- 3) 암-수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 해당면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.
13. 보관 및 취급상의 주의사항
- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
- 저장방법:** 1mg/500mg: 밀폐용기, 실온보관(1~30℃)
2mg/500mg: 기밀용기, 실온보관(1~30℃)
- 포장단위:** 30정
- ※ 본 약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변해 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 본 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서의 개정년월일(2010년 3월 8일)이후 변경된 내용은 당사의 홈페이지(<http://www.handok.co.kr>)의 제품소개에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

최종 개정년월일: 20100308



제 조 원: (주)한독약품
충청북도 음성군 태안읍 태안로 37번지
판 매 원: (주)한독약품
서울시 강남구 역삼로 735 / 대표전화: (02)527-5114