

글리메피리드-메트포르민염산염 복합제(함량 1-250, 1-500, 2-500 mg, 필름코팅정) 허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
효능효과	<u>인슐린 비의존성 당뇨병(제2형)환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여</u> <u>- 글리메피리드 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우</u> <u>- 글리메피리드와 메트포르민 병용요법의 대체</u>	<u>이 약은 글리메피리드와 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.</u>
사용상의 주의사항	(상략) 4. 이상반응 (중략) 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. (중략) 6) 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 ; 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 범혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 세포닐우레아계 약제에서 재생불량성 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 시판 후 사용경험에서 빈도는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 10,000/μl 미만 및 혈소판감소성 자반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이	(상략) 4. 이상반응 (중략) 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. <u>시판 후 조사결과, 글리메피리드 복용 후 미각장애가 나타났다. (빈도 불명)</u> (중략) 6) 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 ; 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 범혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 세포닐우레아계 약제에서 재생불량성 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 시판 후 사용경험에서 빈도는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 10,000/μl 미만 및 혈소판감소성 자반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이

보고되었다. 7) <u>메트포르민을 장기간 복용해온 환자에게서 비타민 B12의 혈장 농도가 감소하였다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 거대적아구성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신경병의 증상이 증가되지는 않았다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보급을 고려해야 한다.</u> (중략) 9) 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다. <u>위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특정한 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.</u> <u>국내에서 실시한 제1상 및 공개 3상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응 중 기존에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응외에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.메트포르민 단일제>소아에서의 이상반응 : 소규모 소아 코호트인</u>	보고되었다. 7) <u>메트포르민을 장기간 복용해온 환자에게서 비타민 B12의 혈장농도가 감소하였고, 이 약의 시판 후 조사에서 비타민 B12 결핍 환자에서 말초신경병증이 보고되었다. (빈도불명) 비타민 B12 감소/결핍이 흔하게 보고되었다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보급을 고려해야 한다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 거대적아구성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었다.</u> (중략) 9) 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다. <u>또한 아래와 같은 이상반응이 빈도불명으로 나타난 바 있다.</u> - <u>갑상선 기능 저하증 환자에서 갑상선자극호르몬(TSH) 수치 감소</u> - <u>설사 시 마그네슘결핍증</u> - <u>뇌증(encephalopathy)</u> - <u>탈모, 체중증가 (글리메피리드 복용 후 발생)</u> <u>10) 소아에서의 이상반응: 소규모 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년 동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사했다.</u> <u>11) 국내에서 실시한 제1상 및 공개 3상 임상시험에 의하면 이 약의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응 중 기존에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응외에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.</u>
---	--

10~16세 연령의 환자에 1년 동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사했다. 10) 국내 시판 후 조사 (중략) 5. 일반적 주의 (중략) 16) 비타민 B12치: 임상적 증후 없이, 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7%에서 시험 전에 정상 혈장 비타민 B12값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 투여 중이나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 즉시 연구되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 일반적 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.	12) 국내 시판 후 조사 (중략) 13) 위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 종종 저혈당, 혈액상의 특정한 변화, 종종 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. 5. 일반적 주의 (중략) 16) 비타민 B12: 메트포르민은 비타민 B12 수치를 감소시킬 수 있다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다. 비타민 B12 결핍이 의심되는 경우(빈혈 또는 신경병증과 같은), 혈청 비타민 B12 수치를 모니터링 해야 한다. 비타민 B12 결핍 위험 인자가 있는 환자에게는 정기적인 비타민 B12 모니터링이 필요할 수 있다. 메트포르민 요법은 메트포르민에 내약성이 있고 금기가 아닌 한 지속되어야 하며, 현행 임상 지침에 따라 비타민 B12 결핍에 대한 적절한 교정 치료가 제공되어야 한다.
---	---

(중략) 21) G6PD 결핍 환자가 설폰닐우레아계 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설폰닐우레아계에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설폰닐우레아계 약물로의 대체를 고려해야 한다. 6. ~ 10. (중략) 11. 과량투여시의 처치 (중략) 또한, 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 그러나, 메트포르민염산염을 85그램까지 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. ~ 15. (중략)	(중략) 21) G6PD 결핍 환자가 설폰닐우레아계 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설폰닐우레아계에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설폰닐우레아계 약물로의 대체를 고려해야 한다. <u>22) 갑상선 기능 저하증 환자에서는 갑상선자극호르몬(TSH)을 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장된다</u> 6. ~ 10. (중략) 11. 과량투여시의 처치 (중략) 또한, 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 그러나, 메트포르민염산염을 85그램까지 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. <u>메트포르민을 과량투여 하는 경우 체중염이 나타날 수 있다.</u> 12. ~ 15. (중략) <u>16.전문가를 위한 정보</u> <u>1) 약리작용</u> <u>이 약은 글리메피리드와 메트포르민의 복합제이다.</u>
--	--

		2) 약동학적 정보 <u><글리메피리드/메트포르민 1mg/250mg, 글리메피리드/메트포르민 2mg/500mg></u> 글리메피리드/메트포르민 2mg/500mg은 건강한 성인을 대상으로 한 생물학적 동등성 시험에서 동일 용량의 글리메피리드 2mg 및 메트포르민 500mg 단일제 병용 투여와 생물학적 동등성을 보였으며, 글리메피리드/메트포르민 1mg/250mg은 글리메피리드/메트포르민 2mg/500mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다. <u><글리메피리드/메트포르민 1mg/500mg></u> 건강한 성인 남성을 대상으로 한 임상시험에서 글리메피리드/메트포르민염산염 1mg/500mg은 글리메피리드/메트포르민염산염 2mg/500mg 글리메피리드에 있어서 용량 비례적 특성을 보였다. 3) 임상시험 정보 <u>메트포르민과 글리메피리드의 병용요법</u> 메트포르민 단독요법(2,550 mg/일, 4주 이상)으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자 (140mg/dl<FPG <250mg/dl) 총 372명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 20주, 활성약 대조 임상시험에서 유효성과 안전성을 평가하였다. 메트포르민과 글리메피리드 병용 치료 후 당화혈색소(HbA1c)가 통계적으로 유의하게 감소하였다 [표 1 참조].
--	--	--

표 1. 글리메피리드 또는 메트포르민 단독 투여군과 글리메피리드/메트포르민 병용 투여군을 비교한 임상시험에서의 20주 투여 결과*

	<u>글리메피리드 + 메트포르민 (N=147)</u>	<u>글리메피리드 (N=150)</u>	<u>메트포르민 (N=75)</u>
<u>HbA1c (%)</u> <u>기저치 (평균)</u>	<u>6.4</u>	<u>6.5</u>	<u>6.8</u>
<u>기저치로부터의 변화 (LS</u> <u>평균†)</u>	<u>-0.7</u>	<u>0.3</u>	<u>0.1</u>
<u>메트포르민 대비 차이</u> <u>(LS 평균†, 95% CI)</u>	<u>0.9[†]</u> <u>(0.6, 1.2)</u>		
<u>글리메피리드 대비 차이</u> <u>(LS 평균†, 95% CI)</u>	<u>1.0[†]</u> <u>(0.8, 1.3)</u>		

* N은 최소 1회 결과 변수를 측정한 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함함.

† ANCOVA를 이용한 intend-to-treat 분석은 기저 HbA1c에 대해 보

정됨.

‡ $p < 0.001$

메트포르민과 글리메피리드 단일제 병용투여군과의 비교

식이요법 및 운동요법 만으로 치료를 받았거나, 메트포르민 또는 설포닐우레아계 단독요법이나 병용 요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자 총 213명이 참여한 무작위배정, 공개, 다기관, 16주, 활성약 대조 임상시험에서 유효성과 안전성을 평가하였다.

시험 결과, 메트포르민과 글리메피리드 단일제 병용투여군과 이 약 투여군의 HbA1c 변화량 차이는 동등성을 입증하였다 [표 2참조].

표 2. 제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 글리메피리드 단일제 병용 투여군과 이 약 투여군의 16 주 투여 비교 결과*

	<u>이 약</u> <u>N=91</u>	<u>단일제 병용요법</u> <u>N=85</u>
<u>HbA1c (%)</u> <u>기저치 (평균)</u>	<u>8.0</u>	<u>7.9</u>
<u>기저치로부터의 변화 (LS</u> <u>평균†)</u>	<u>-1.1</u>	<u>-1.1</u>
<u>병용요법 대비 차이</u> <u>(LS 평균†, 95% CI)</u>	<u>-0.0 ‡</u> <u>(-0.2, 0.2)</u>	

* N은 무작위 배정되어 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 환자를 포함함.

† ANCOVA를 이용한 per-protocol 분석은 기저 HbA1c에 대해 보정

	(해당 시) <u>16.</u> 의약품동등성시험 정보 (이하생략)	됨. <u>‡ p=0.9306 병용요법 비교 시</u> (해당 시) <u>4)</u> 의약품동등성시험 정보 (이하생략)
--	---	---