

효과적인 경구용 혈당강하제아마리아엠정 2/500mg

우의약품제조관리기준
KGMP 정기직업인증
정문의약품
분류번호 : 396

- 성분·함량** : 1정 중 글리메피리드(USP).....2mg 메트포린염산염(KP).....500mg
- 상상** : 흰색의 당형상 필름코팅정제
- 효능·효과** : 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형)환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여 - 글리메피리드 또는 메트포린 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 - 글리메피리드와 메트포린 병용요법의 대체
- 용법·용량** : 1) 약은 식사전제 또는 식사와 함께 1일 1~2회 투여한다. 2) 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 용량을 조절할 수 있으며, 이를위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다. 통상 저용량으로 치료를 개시하고 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다. 이 약은 임상시험에서 1일 초기 용량은 글리메피리드/메트포린염산염 2mg/500mg이였으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 점차 증량하여 글리메피리드/메트포린염산염 8mg/2000mg까지 투여한 경향이 있다. 단일제 글리메피리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg(또는 8mg)까지 증량시킴으로써 더 나은 대사조절을 보였다. 병용요법의 대체 요법으로 사용할 경우 현재 병용투여 받고 있는 글리메피리드 및 메트포린염산염의 용법·용량에 근거하여 투여한다. 이진 복용을 주의한 경우라도 다음 복용 시 1회 용량을 초과해 복용해서는 안 된다

■ 사용상의 주의사항

- 경고
 - 심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다.
 - 심혈관계 사망률의 증가 위험

경구용 항당뇨병약의 투여는식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식이요법과 규정된 양의 툴부타마이드(1.5g/day) 혹은 식이요법과 규정된 용량의 펜톨(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고하였으며, 더 나은 투여군의 투여종지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 비판의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이익에 대한 진지하게 한다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물(톨부타마이드)과 비구아니이드계중 하나(펜톨)만이 포함되어 있지만, 각각의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨 약물에도 적용할 수 있다고 점을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 인슐린-의존형(type 1)당뇨병 환자(예:케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 신부전상증
- 본제의 성분 또는 설포닐우레아계, 설페나이드계, 비구아니드계 약제에 대해 과민증의 기형력이 있는 환자
- 중증 간기능장애 환자 또는 혈액학적 환자에 대해서는 사용 경향이 없다. 중증간기능 또는 신기능장애 환자에는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장된다.
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 유산증에 일으키기 쉬운 상태의 환자, 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허혈(속), 급성심장색과 패혈증과 같은 상태로부터 아기를 낳은 여성인 환자(유산증이나 신장부전 크레아티닌치 15mg/dL이상)남성, 1.4mg/dL 이상)여성), 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)
- 방사선 요도 조영물질을 정맥내 투여하는 검사에: 정맥요로조영술, 정맥방사선조영, 혈관조영술, 조영제를사용한컴퓨터단층촬영술)을 받는 환자(금당산부전을 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.) 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 중상(탈수, 중증의 감염, 쇼크 등)이 있는 환자에서는 투여하지 않는다.
- 중증 감염증, 수술전후(수술과정에서 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 외상상태
- 영양불량상태, 기아성증, 식욕상해, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 간기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실 검사로 진단할 필요가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐장성, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자

- 약물치료를 요하는 율혈당성상부전 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡 장애가 있는 환자

- 이 약은 유당을 포함하고 있어 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency), 혹은 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 이 약을 투여해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 투약 즉시 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링 할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.
 - 비협조적 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자
- 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자
- 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동
- 알코올섭취자

- 신기능부전 환자(글리메피리드의 혈당강화 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다.
- 중증 간기능부전 환자
- 이 약을 과량복용한 환자
- 비대성상 내분비계질환(예를 들어 갑상선기능, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질부전환자): 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

- 기타 약제와의 병용투여(6.상호작용 항 참조)

만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전체를 조정할 필요가 있을 수 있다. 투약도중 기타 질환이 발생한 경우 또는 환자의 생활방식이 바뀔 경우에도 그러하다. 전진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 교감신경계제제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 이노 레날린성 역조절에 의한 저혈당의 재증상(5. 일반적 주의 참조)이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.

4. 이상반응

- 유산산증 : 경고, 일반적 주의 참조
- 저혈당증 : 경고, 일반적 주의 참조
- 소화기계 : 위장관계 증상(설사, 구역, 구토, 복부 팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통)은 메트포린 투여 시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 증상의 초기에는 위약 투여군에 비해 메트포린인 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량강화가 유용할 수 있다. 임상 시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 반 응으로 메트포린을 중지하였다. 치료조기동안 위장관계 증상은 용량과 관계없이 나타나므로, 용량을 점차 적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/혹은 구토는 탈수와 신외성 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약에 안정화가 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.
- 혈당강화제 : 메트포린은 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 금속맛을 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초기에는 혈당치 변화에 따른 일시적인 시각부전이나 나타날 수 있다.
- 피부반응 및 과민증 : 때때로 저혈당 또는 알레르기 유사반응(예: 홍반, 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 알라야 한다. 설포닐우레아, 설페나이드 및 구 투여제와의 교차 알레르기 반응이 일어날 수도 있다.

- 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 : 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게백혈구감소증이나 융혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 범혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 설포닐우레아계 약제에서 재생불량성 빈혈이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지 하고 적절한 처치를 한다. 시판 후 사용경형에서 보고는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 10,000/㎕ 미만 및 혈소판감소성 지반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.
- 메트포린을 장기간 복용하는 환자에서서 비타민 B12의 혈당능도가 감소하였다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 거대적아구성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었. 당뇨병의 증상이 증가되지는 않았다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보급을 고려해야 한다.
- 간장 : 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(예:담즙분비장애, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간 기능 부전에 이를 수 있다.
- 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다. 이 약은 일정한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특정한 반응, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다. 국내에서 실시한 제1상 및 공개 3상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타온 약물이상반응 중 기존에 알려진 글리메피리드 및 메트포린의 이상반응 외에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

메트포린인 단일제)소아에서의 이상반응 : 소규모 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년 동안 메트포린을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특정 및 심각한 측면에서 성인에와 보고된 이상증상과 유사했다.

10. 국내 시판 후 조사

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형)환자 1,235명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유효해제 발현율은 인과관과의 관계없이 2.75%(34명/1,235명, 35건)로 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/1,235명, 2건), 전립선비대, 두근거림, 어지러움, 설사, 구수, 다리 부종, 심정지, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)이었다. 이 약과 인과관계가 없는 저혈당증 수 없는 유사사례인 약물유해반응 발현율은 0.02%(25명/1,235명, 26건)로 저혈당증 0.81%(10명/1,235명, 10건), 복부 팽만, 복통 각각 0.49%(6명/1,235명, 6건), 두근거림, 구토, 소화불량, 어지러움 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)로 보고되었다. 중대한 유효사례로는 심정지, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 2건)이었으며 이 약과 인과관계는 없었다. 예상하지 못한 유효사례는 소화불량 0.16%(2명/1,235명, 2건), 전립선비대, 다리부종, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)이었으며 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유효사례인 약물 유해반응은 소화불량이었다.

- 글리메피리드 단일제(경구)의 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 12,056명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유효사례 발현율은 인과관계와 관계없이 1.2%(149명/12,056명, 181건)로 보고되었다. 저혈당증 0.75%(90명/12,056명, 102건)로 가장 많았고 그 다음은 한기증(어지러움) 0.08%(10명/12,056명, 10건), 간기능이상 0.07%(8명/12,056명, 8건), 복통 0.06%(7명/12,056명, 7건)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 유효사례로 관절통, 소화불량, 알굴부종이 각 2건, 발기불능, 탈모, 안면홍조, 위염이 각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 저혈당증 : 설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 상경적으로 대체했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다. 저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면, 무력감, 졸림, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부진, 지각, 발한, 반상 이상, 우울감, 착란, 언어장애, 언어상실증, 시각이상, 떨림, 마비, 발작성, 어지러움, 저시각적 불능, 설염, 뇌성 경련, 의식소실, 혼수, 악한 호흡, 느린 맥박이 있다. 또한 발작, 축축한 피부, 불안, 빠른 맥박, 고열감, 두근거림, 졸음, 심부정맥과 같은 아드레날린성 역조절 증상이 함께 나타날 수 있다. 심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke)과 유사할 수 있다. 심한 저혈당의 경우에는 이 약의 규칙적인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다. 저혈당은 당(글루코오스 또는 설탕, 예를 들어 설탕탕이라), 당이 첨가된 과일주스, 알기 첨가된 차 등을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20g의 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 조절하는데 효과적 이다.
- 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포린의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유해한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 유산산증은 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 유산산증 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 음이온간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산/피루베이트의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5μg/ml 이상인 것으로 나타난다. 메트포린을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 -외과적인 문제가 병발된 경우와 많은 약물의 복합투여와 상 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생한 것이었다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가한다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 용량에서 투여할 경우로 유익적으로 저하 될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수, 패혈증과 관련된 증상이 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다. 손상된 간기능은 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산대사 에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이를 투여하는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 이 약은 혈관방사선 조영제검사와 수술전에는 일시적으로 투여중지하도록 한다. 유산산증의 위험은 때때로 구별이 어렵고 견대, 근육통, 호흡, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반한다. 체온저하, 저혈당 및 특정한 산증을 수반하는 기립성 사부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상 이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈중 pH, 유산농도 와 이 약의 혈당 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포린로 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여받은 환자의 공식시 정맥 혈당 유산농도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 일박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 신체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤농증과 케톤혈증)의 증상이 있는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에 (좋은 혈액통태학적 조건에서 170ml/min 이상의 청소율), 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상화하고 축적된 메트포린을 제거하기 위해 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

- 최적의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법 - 운동요법 그리고 필요한 경우 체중감량 등을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분히 이루어지지 않는 상태(고혈당)의 임상징후는 다음을 지각, 구갈, 피부건조 등이다.
- 투약을 할때 의사 또는 약사는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법 -운동 요법과 병행할 때 이 약의 효과와 병용을 환자에게 알려야하고, 또한 환자의 정기적인 혈액이 측정되어야 하는 경우 강조해야 한다.
- 모든 당뇨병 치료의 반응은, 정상적인 범위 수치를 감시시킬 목적으로 공식 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초미에는 치료반응을 결정하는데 반복시 혈당을 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
- 다른 의사 또는 약사에게 치료반응을 경우(예를 들어 입원시, 사고후, 공휴일에 아를 때 등) 환자는 자신의 혈당상태 및 이전의 투약경험 등을 이들에게 알라야 한다.
- 예외적인 스트레스 상태(예: 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환할 수도 있다.
- 투여하는 경우에는 소량부터 시작하여, 혈당, 요당을 정기적으로 감시하여(또한 당화 혈색소치의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다). 약제의 효과를 확인 하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료요법으로 바꾼다.

- 특히 투여초기, 투약약물을 변경한 후, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 민첩성장애, 행동성장애 등이 나타날 수 있음, 이로 인해 운전능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있다.
- 신기능에 대한 모니터링: 메트포린은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 부전 정도에 따라 증가한다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하지 않는다. 고령자에 있어는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의 하여적절한 혈당 조절 용량을 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적인 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 검사한다.

평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

- 신기능이나 이 약에 영향을 받을 수 있는 약물과의 병용 투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의적인 혈액 통태학적 변화를 야기시키거나 신세균 배설로써 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제나 이노제 제제를 시작하거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.
- 당뇨병 유사증상 : 제 2형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신장 장애, 신기능 장애 시아, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
- 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분해진 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 따라 투여의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
- 저산소증 상태: 어떠한 원인에 의한 심혈관계 허혈(속), 급성 율혈성 심장마비, 급성 심정색과 저산소증으로 특징지어질 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있을 수 있고 또한 신외성 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 약물을 즉시 투여 중지하여야 한다.
- 알코올 섭취: 알코올은 유산 대사에 대해 이 약이 영향을 미치게 한다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여 하는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 경고해야 한다.
- 비타민 B12차: 임상적 증후 없이, 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포린을 투여받은 환자의 약 7%에서 시혈 전에 정상 혈장 비타민 B12값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 복합체로써 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 수 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 임상적 혈청 비타민 B12 측정하는 것이 유용할 수 있다.
- 전체 조절되지 않는 당뇨의 임상적 상태의 변화 : 실험실적 비정상치나 임상적질환(하해, 피로, 잘 의지되지 않은 질환)이 발전된, 이에 메트포린 대체로 당뇨가 잘 조절되었던 환자는 즉시 케토산증이 유산혈증의 발현에 대해 경계해야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈중 pH, 유산, 푸루비이트와 메트포린염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 산증이 나타났다면 메트 포린염산염을 즉시 투여 중지하고 다른 적절한것 올바른 검사를 시작한다.
- 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨병 치료요법이 안정화된 환자나 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절을 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 약약의 투여를 중지하고, 입시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포린염산염과 설포닐우레아 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
- 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소직업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증, 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 철저하게 주의시킨다.
- 환자를 위한 정보 : 환자들에게 이 약의 안전성과 유효성 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다. 환자는 이러한 식사와 함께 지시된 식사요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하고, 혈당, 당화 혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험실적 검사들을 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저혈당 식이를 계속 해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산증의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의에 나온 바와 같이 환자에게 설명해주어야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡곤란, 근육통, 피로, 출혈, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생할 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알리도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 용량에 안정되면, 메트포린인 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관적 증상은 약물과 관련된 것이 아니라 약에 투여되는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조, 증후를 환자와 가족에게 설명해야 한다. 이 약을 투여받는 동안 급성 또는 만성적인 과도한 알코올 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.
- G6PD 결핍 환자가 설포닐우레아계 약물을 복용하면 융혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설포닐우레아에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설포닐우레아계 약물로의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 글리메피리드
- 이 약 투여중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당 조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
1) 이 약은 cytochrome P4502C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질(예: 리람피딘 또는 억제제(예: 플루코자틴)을 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.
2) 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강화제, 비스테로이드성 소염제, ACE 억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드, 당성조로제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿼마린계약제, 시클로프로파미드(cyclophosphamide), 디스포피라미드(disopyramide), 펜타투라민(fenfluramine), 페니라미돌(fenyramidine), 피브라이트(fibrates), 플루록세틴(fluxoxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이노사파미드(fosamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(flucanazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜톡시필린(고용량을 비경구투여할 경우), 페닐부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphephenbutazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산염, 숄핀피라조네(sulfipyrazone), 클레리스타미신(clarithromycin), 설페나이드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리투알린(ritioqualine), 트로포소파미드(trofostamide), 고갈강진 억제제

- 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세트아졸아미드(acetazolamide), 바르비탈산계약제 (barbiturates), 글루코코르테로이드제, 디아옥사이드(diazoxide), 이노제, 에피네프린(아드레날린) 등. 기타 고갈강진불용제, 코르티코골(glucagon), 위관제장기간 약제, 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐(oestrogens), 프로게스토겐(progestogens), 경구용피임약, 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리람피신(riampicin), 갑상선호르몬제, 글로프로도라민, 이노시나이드
- 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H2수용제길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)
β -차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β -차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(약조절 실패에 기인함)
- 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약제: 고갈강진 차단제, 예 : β -차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등
- 급성 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강화작용을 예상할 수 있는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- 이 약의 병용투여에 의해 쿼마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.
- 담즙산 흡착제 : 콜레세비람(Colesevelam)은 글리메피리드에 결합하여 위장관계에서 글리메피리드의 흡수를 감소시킨다. 콜레세비람(Colesevelam)을 투여하기 최소 4시간 전에 글리메피리드를 복용했을 때는 상호작용이 관찰되지 않았다. 그러므로 글리메피리드는 콜레세비람(Colesevelam)을 투여하기 최소 4시간 전에 복용해야 한다.

메트포린

- 관약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것 : 요도염증제, 신독성이 강한 항생물질(겐타마이신 등)
- 다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강화작용을 증가시키는 약제
인슐린제제, 설포닐아미드계 및 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), 알파-글리코사이드제저해(아카보즈), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), 모노아민산화 효소저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제
- 혈당강화작용을 감소시키는 약제
에피네프린, 고갈강진약, 비스테로이드호르몬, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 지아지제 및 기타 이노제, 피라진 아마이드, 이노시나이드, 니코틴산, 페니치아민계 약제, 페니토인, 칼슘제길항제, β 2-작용제(삼투부터, 포도배당 등)
- 글리부라이드 : 인슐린 비의존성 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포린염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포린염산염의 약물 동태학적 혹은 약물 동태학적 성질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여의 성격과 메트포린염산염의 혈액 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 특정 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 푸로세미드 : 건강한 사람에게 단회 투여로 메트포린염산염과 푸로세미드의 약물 상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물을 동태학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포린염산염에 신장 청소율의 유의적인 변화없이 이 약의 혈당조절을 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 증가시킨다. 메트포린염산염과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종혈장치를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포린염산염과 푸로세미드를 병용투여시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포린염산염과 니페디핀의 약물 상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용투여가 이 약의 혈중 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 노중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포린염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포린염산염은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.
- 양이온성 약물 : 이온적으로 신세균 분비로써 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아미로라이드, 디곡신, 모르핀, 트코카인인도, 푸니딘, 퀴린, 라니티드, 트라이탄렌, 트레메토프린과 반코마이신)은 일반적인 신장제제에 동등하게 대한 경정으로서 메트포린염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 단회 투여에서 관찰된 메트포린염산염과 시메티딘간의 상호작용에 대한 연구는 메트포린염산염의 최대 혈당 농도와 전체 혈중 농도를 60% 상승 시키고, 혈장과 전혈중의 메트포린염산염 AUC를 40% 증가시킨다.

단회 투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포린염산염은 시메티딘의 약물동력학에는 아무런 영향도 가지지 않았다. 이러한 약물상호작용이 이온적인 여지가 있지만(시메티딘 제외), 근구세노관 분비계를 통해 배설하는 양이온성 약물을 복용하는 환자에는 자세한 환자 모니터링과 메트포린염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조정이 추천된다.

- 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포린염산염과 프로프라놀롤, 메트포린염산염과 이부프로펜의 약물동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포린염산염과 혈당단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 만큼미미하고, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설페나이드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위험을 끼칠 수 있고 임부에게는 유산산증이 일어 나기 쉬우므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 혈당치 이상과 관련된 태아 기형의 위험을 낮출 수 있도록 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하여 혈당이 가능한 정상 수준으로 유지되도록 한다.
- 수유중인 젖에서서 글리메피리드 및 메트포린은 유즙으로 분비되는 것으로 보고 되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병(MODY) 에 대해 행해진 연구는 없다.
메트포린 단일제)메트포린의 투여를 시작하기에 앞서 환자가 2형 당뇨병인지에 대해 확인해야 한다. 1년간 지속된 대조 임상시험에서 메트포린이 성장 및 성적 성숙에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌으나 이러한 특징 포인트에 대한 장기 시험결과가 없다. 따라서 소아, 특히 사춘기 이전의 소아를 이 약으로 치료할 때, 이러한 파라미터에 미치는 메트포린의 영향을 주의 깊게 관찰할 것을 권장한다.
10~12세 연령의 소아 : 소아 및 성장이 청소년기에 대한 대조 임상시험에 단 15명의 10~12세 연령의 소아가 참여했다. 비록 12세 이하의 소아에서 메트포린의 유효성 및 안전성은 12세 이상의 소아에서의 유효성 및 안전성과 차이가 없었으나 10~12세 연령의 소아에 메트포린을 처방할 때 특별히 주의를 기울일 것을 권장한다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능상승과 관련하여 메트포린염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 메트포린염산염 및 글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

10. 임상검사이체의 영향

정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능 (혈청크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포린으로 치료 중 거대적 아구성빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 의심이 있다면 비타민 B12 결핍가능성을 확인하여야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이