

메피릴엠정 2/500mg

(글리메피리드, 메트포르민염산염)

분류번호 : 396

【원료약품 및 그 분량】 1정(630mg)중	
메트포르민염산염(LS)	500mg
글리메피리드	2mg

【성상】 흰색의 장방형 필름코팅정제

【효능·효과】 인슐린 비의존성 당뇨병제2형환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여
- 글리메피리드 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우
- 글리메피리드와 메트포르민 병용요법의 대체

【용법·용량】

이 약은 식사직전 또는 식사와 함께 1일 1-2회 투여한다.
각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 용량을 조절할 수 있으며, 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다. 통상 저용량으로 치료를 개시하고 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다. 이 약은 임상시험에서 1일 2회 용량은 글리메피리드/메트포르민염산염 2mg/500mg이었으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 점차 증량하여 글리메피리드/메트포르민염산염 8mg/2000mg까지 투여한 경험에 있다. 단일제 글리메피리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 8mg 또는 8mg까지 증량시킴으로써 더 나은 대사조절을 보였다. 병용요법의 대체 요법으로 사용할 경우 현재 병용되어 받고 있는 글리메피리드 및 메트포르민염산염의 용법, 용량에 근거하여 투여한다. 이전 복용을 누락한 경우에도 다음 복용 시 1회 용량을 초과해 복용해서는 안 된다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
- 심혈관계 사망률의 증가 위험
경구용 항당뇨병약의 투여는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련이 있다고 보고된 바 있다. 이러한 결과는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기인한다.
- 8시간 동안 식이요법과 규정된 양의 톨루타마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 팹핀(100mg/day)을 투여하면, 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고되었는데, 이 두 연구의 투여조절과는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고를 내린 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이점에 대해 주의시켜야 한다.
이 연구에서는 실험실용역에서 중 하나의 약물(톨루타마이드와 부구아니티드 중 하나)만을 포함하여 포함 되어 있지만, 각각의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 따른 관련된 항당뇨병 약물에 대해 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 인슐린 의존성 당뇨병(L1) 당뇨병 환자에서 케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자, 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 다른 심부전, 급성 혹은 만성 대사성 산증
- 본제의 성분 또는 실험실용역에서 실험이 없는, 부구아니티드 약제에 대해 과민증의 기원력이 있는 환자
- 중증 신기능장애 환자 또는 혈액학적 수치에 대해서는 사용 경험이 없다. 중증 신기능 또는 신기능장애 환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장된다.
- 약물 또는 음식과 있을 가능성이 있는 알 수유부
- 유산증에 임박하거나 수분 상태의 환자, 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허혈성, 급성심장장애, 과혈증과 같은 상태로부터 이기될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 장애를 나타내지 않는 환자(1.5mg/dl 이상, 1.4mg/dl 이상이며, 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)
- 방사선 요오드 조영물질 투여를 전후하여 검사에 : 장벽조영술, 전방관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 복부(단순촬영)를 받은 환자(급성신부전을 일으킬 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서는 유산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사에 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 한다. 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 중증의 신기능 이상에 이환된 환자에서는 신기능을 재평가할 수 있다. 신기능을 재평가할 수 있는 신기능의 감퇴, 소변 등이 있는 환자에서는 투여하지 않는다.
- 중증 심혈관계 수술 전후술과 관련하여 이 약을 48시간 전에 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 있는 가벼운 수술은 제외) 인슐린의 급구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평면된 후 다시 투여한다. 중증의 외상 환자
- 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 신기능장애(유산증) 신 기능은 유산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간접적인 증거가 있는 환자에서는 이 약을 투여를 피해야 한다. 폐경성, 중증의 폐기전 장애 환자 및 기타 저산소혈증 증상을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등) 과도한 알코올 섭취, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 약물치료로 요하는 울혈성심부전 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 투약 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링 할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.
- 비절제적 또는 혈당조절과 관련하여 보다 자주 나타나는 환자
 - 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자
 - 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동
 - 알코올을 섭취
 - 이 약을 과량복용한 환자
 - 비대신성 내분비질환(예를 들어 갑상선기능항진증, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신기능 부전) 환자 이들 질환은 당대사 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

7. 기타 약물의 병용투여에 신중을 할 것

만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약일 정제를 조절할 필요가 있을 수 있다. 투약 도중 기타 질환이 발생한 경우 또는 환자의 생활양식이 바뀔 경우에도 그러하다. 점진적으로 진행될 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 고감각성억제제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 이드레블린성 역조절에 의한 저혈당의 재증상, 일반적 주의 참조가 완화되거나 나타날 수 있다.

4. 이상반응

- 유산증 : 경고, 일반적 주의 참조
- 저혈당증 : 경고, 일반적 주의 참조
- 소화기 : 위장장애, 가슴쓰림, 오심, 구토, 복부 부종, 고창, 식욕부진(이 약 투여시 나타나는 가장 일반적 이상반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 투여군에 비해 메트포르민 단독군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량(1.5g)이 유효할 수 있다. 치료기간 동안 위장장애 증상은 용량과 관계있게 나타내므로 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심한 설사, 그리고/혹은 구토는 탈수와 신외성 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다.

여야 한다.

이 약에 인종차가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 간헐적인 설변과 유산증의 가능성이 있다.

4. 저혈당증 : 경고, 일반적 주의 참조
특히 초기에는 혈당치 변화에 따른 일시적인 신기능부전 나타날 수 있다.

5. 피부반응 및 과민증 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응에 기인하여, 구토, 두드러기, 발진 등이 나타나는 경우가 있다. 이러한 반응들은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압강하 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행된다. 그러므로 두드러기나 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려야 한다.

6. 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 : 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 중성성구혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무립구감증, 백혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 실험실용역에 약제에서 재발생성 빈혈이 나타나는 보고가 있으므로 관용을 충분히 하고, 이상이 생겼을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7. 메트포르민을 정기적으로 복용하는 환자에서 나타날 B12의 혈장농도가 감소하였다. 혈장 염산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 개체적 이상변동이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신장병의 증상이 증가되지는 않았다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비강구인 B12 보충을 고려해야 한다.

8. 간장 : 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(염담증)병증에 해당할 위험이 나타날 수 있으며 간기능 부전에 이환될 수 있다.

9. 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 과민증, 혈청니트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다.

위에서 열거한 이상반응 또는 기타 비특이적이지 못한 반응, 예상치 못한 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특이한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타나면 증상은 즉시 의사에게 알려고 지시할 때까지 복용을 중지한다.
국내에서 실시한 제1상 및 공개 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응은 기준에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

5. 일반적 주의

1. 저혈당증 : 실험실용역에서 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대체했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사는 약한 환자를 세심하게 관찰해야 한다.

저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 오심, 구토, 무력감, 졸음, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 두통, 빈맥, 반은 이상, 우울감, 착각, 언어장애, 언어실용, 시각이상, 청각, 마비, 감각장애, 어지러움, 자기조절 불능, 심한 뇌성경련, 의식소실, 혼수, 약한 호흡, 느린 맥박이 있다. 또한 발한, 축축한 피부, 불안, 빠른 맥박, 고혈압, 두근거림, 현상증, 심부정맥과 같은 이드레블린성 역조절 증상이 함께 나타날 수 있다. 심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke)과 유사할 수 있다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 적극적인 처치 및 투약조치가 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다. 저혈당은 당글루코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕물이나, 당이 첨가된 과일주스, 당이 첨가된 차를 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20그램 정도의 당을 항상 휴대하여야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생 소인을 환자 및 환자 가족에게도 설명한다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수 있다. 인공감미료는 저혈당을 조절하는 데 효과가 없다.

2. 유산증 : 유산증은 드물게는 하나씩 나타나며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 의사는 50%가 처방된다. 유산증의 조짐은 저혈당과 저산소증이 있을 때, 유산증은 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산증은 혈중 유산소 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 즉, 양이온의 차이가 높아지는 전해질 불균형과 유산(피부)에 이르기까지 다양한 것들을 포함한다. 이 약이 유산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5mmol/L 이상인 것으로 나타낸다.

이 약을 투여 받은 환자에서 유산증의 발생에 대한 보고는 매우 적다(약 0.03건/년, 1,000명 환자, 약 0.015 건/100명 환자/년, 1,000명 환자, 보고된 경우는 선천적 신장질환과 신장 순환이 저조한 경우, 때때로 복통이나 이물감, 저산소증의 문맥이 발생한 경우와 약물의 투여 후 두통을 포함 하는 신기능 이상)이므로, 이러한 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생한다. 유산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이와 관련이 있다. 따라서 유산증의 위험은 이 약을 복용하는 환자의 정기적인 신기능 모니터링과 이 약의 최저 유효농도를 사용함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수와 관계된 저혈당의 존재에서는 즉시 중지해야 한다. 순산된 기기는 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적 또는 간헐적 임상적 또는 실험실적 증거가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이, 유산증에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 금주 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 이 약은 혈관병상신 조영제검사나 수술전에는 일시적으로 투여 중지하도록 한다.

유산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고, 권태, 근육통, 호흡, 동통, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반한다. 재재하, 저혈당과 특징적인 증상을 수반하는 기립성 사부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나면, 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 유산 농도와 이온 혈장 농도를 정기적으로 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 인종하, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적 위장관 증상은 약물과 관련된 가능성이 있다. 이후에 발생하는 위장관 증상은 유산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

이 약을 투여하는 환자의 공식적 정맥 혈당 유산농도가 정상치의 5mmol/L 이하인 경우, 유산증이 유발된다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 저산소, 육체 활동 혹은 감계를 더디게 되어 기술적인 문법과 같은 다른 기전으로 설명될 가능성이 있다. 유산증은 케토산증에 토착되고 케톤혈증의 증상이 있는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병 환자에서 의심해한다.

유산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산증이 나타난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 고체 및 액체 영양 보충 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투여가 가능한 때(예를 들어 혈액중 케톤체 농도가 17mmol/L 이하인 경우), 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상화하고 즉각적인 메트포르민을 제거하기 위해 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

3. 저혈당의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용(아니 아니라 식이요법, 운동)을 그리고 필요한 경우 제충강당 등을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분해 이루어지지 않는 상태(고혈당의 임상증후는 빈도, 강도, 구할 피부부전)이다.

4. 투약에 시작할 때 또는 약하는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법, 운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야 하고, 또한 환자의 적극적인 협력이 중요하다. 이는 감지해야 한다.

5. 모든 당뇨병 치료의 반응은 정상적인 범위(0.5mmol/L)를 감시하고 공복 시 혈당과 당화혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 조절 초기에는 치료 반응을 감지하는데 공복시 혈당을 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화혈색소는 장기적 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

6. 다른 의사 또는 약사에게 치료법을 변경하여 들어 입원시, 사고후, 공휴일에 이틀 동안 환자는 자신의 당 농도 및 이전의 투약량들 등을 의들에게 알려야 한다.

7. 예외적인 스트레스 상태에 : 외상, 수술, 발열성 감염증에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일반적으로 인슐린요법으로 전환할 수 있다.

8. 투여하는 경우에는 소량부터 시작하여, 혈당, 요당을 정기적으로 감시하여 또한 당화혈색소의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다. 혈당의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.

9. 특히 투여 초기, 투여약물을 변경한 후, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 인종증상에 해당증상에 들어 나타날 수 있으며, 이로 인해 운전, 기계조작 등 위험을 초래할 수 있다.

10. 신기능에 대한 모니터링 : 메트포르민은 신장으로 대부분 배설되므로 알았지 않고, 이 약의 축적과 유산증의 위험은 신기능의 부전 정도에 따라 증가된다. 따라서, 노년(노년)에 정상 신기능 이상의 혈장 크레아티닌 농도를 가진 환자는 이 약을 투여하면 안 된다. 고령자에 있어 노년은 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절을 얻는 최소용량을 설정하여 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약은 신장 시지 전과 그 후 적어도 1년에 1회 신기능 검사를 통해 정량적으로 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 측정하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

11. 신기능이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물과 병용 투여 : 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유익적인 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신기능 배설로 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제(아니는 치료)를 시작할 때 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.

12. 당뇨병 유산증 : 제 2형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 환자를 고려한다. 당뇨병 이외에도 내

당성 이상, 요양양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등을) 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

- 투여 중의 조절: 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 강량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등을 유의한다.
- 저산소증 상태: 어떠한 원인에 의한 산혈결핵(허혈성) 급성 울혈성 심장기능, 급성 신경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유사산증과 연관되어 있고 또한 신소성 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약치 효과를 받는 환자에서 이러한 일이 일어나지 않. 약물을 즉시 투여 중지하여야 한다.
- 알코올 섭취: 알코올은 유산 대사에 대해 이 약의 영향을 미치지 않고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여 하지는 동안 산성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 경계하여야 한다.
- 비타민 B12: 임상적 증후 없이, 20주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7%에서 사혈 전에 정상 혈장비타민 B12값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 부족체로부터 B12를 흡수 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 즉시 연구되고 관리되어야 한다. 특정 개인비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들은 정상 이하로 비타민 B12가 감소할 소 인이 있다. 이러한 환자는 2-3년 간격으로 빈혈적 혈장비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 전체 조절되었던 당뇨의 임상적 상태의 변화: 실험실적 비정상이나 임상적질환(특히, 포. 잘 조절되지 않은 당뇨병) 발현된, 전에 메트포르민 제제로 당뇨가 잘 조절되었던 환자는 즉시 케토산증이나 유사혈증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고 만약 나타났다면 혈중 유산, 피루베이트와 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 산증이 나타났다면 이 약을 즉시 투여 중지하고 2-3년 간격으로 빈혈을 시작한다.
- 혈당조절의 실패: 어떤 당뇨병 치료법에 의존할 때 환자는 감염, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에, 이 약의 투여를 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염과 실험소스 오벌로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 오벌을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
- 특정 조직의 변화: 드물게 심한 유산산증, 중증의 자연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의를 대하여 환자가 그 가족에게 충분히 경고하여야 한다.
- 환자를 위한 정보: 환자들에게 이 약의 안전성과 효용성에 대해서도 알려야 한다. 환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하고, 혈당, 당화혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험실적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저지방 식이를 계속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산증의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의를 나눈 바와 같이 환자에게 설명해야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡곤란, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상 이 발생할 경우, 이 약을 즉시 중지하고 의사에게 알리도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 사용 용량에 도달하면, 메트포르민 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장장애 증상은 약물과 관련된 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조건 등을 환자와 의사에게 설명해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올 과량을 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.
- G6PD 결핍 환자가 실험소스 약제를 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메페리드는 실험소스 뇨우에게에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비실험소스 뇨우에게 약물로의 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 이 실험소스 뇨우에게 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
 - 이 약은 cyclopropane P4502C9/CYP2C3에 의해 대변된다. 그러므로 이 약과 CYP2C9 유도제(리파믹산 또는 약제제제: 플루로코니올을 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다).
 - 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강화제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남용오르몬제, 콜로람페니콜(colchicine), 쿠마린계 약제, 시클로스포리드(cyclosporine), 디아스포라이드(diacylglycerol), 펜로투라민(fenitrimin), 페니라미딘(phenyramidin), 피라네이트(piraridine), 플루오제틴(flunitrazepam), 구아네티딘(guanethidine), 이소스포리드(isofluride), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(flucanazole), 파라아미노살리실산(paracetamol), 아조프록시론(azoxypol), 페렉스팔린(oxypol), 비정규투여할 경우, 페라부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥사펜타존(oxypentazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 살리실산제(salicylic acid), 클로르사르미드(chlorzoxiprone), 실험소스 뇨우(sulfonamide), 테트라사아롤린계 항생제, 트로보로아린(triclabazone), 트로포스파이드(triclosan), 고산신경 약제제.
 - 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세타졸라미드(acetazolamide), 비르비탄산계 약제 (paralutates), 코르티코스테로이드, 디아조옥사이드(diazoxide), 이노제, 에페네프린(ephedrine) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 인화제(심장기) 복용후, 니코틴산(니코틴산) 복용후, 에스트로겐(estrogon), 프로게스테론(progestogens), 페노토아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리파믹산(lipamin), 갑상선호르몬제, 클로로프로미딘, 이소아지드.
 - 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제: 1.2수용체길항제, 클로나딘(clonidine), 레세르핀(reserpine).
 - 다른 약제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에게 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. 다른 약제 는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.역조절 실패에 기인한다.
 - 저혈당에 대한 신체의 이드레비탄성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약제: 교감신경 차단제, 예: 베타 차단제, 클로나딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등.
 - 급성 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강화작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다. 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

메트포르민

- 다음 약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것: 오도노조제, 실험소스 뇨우 강한 항응혈제(아미노산).
- 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감소를 줄 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
 - 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제, 실험소스 뇨우 및 실험소스 뇨우에게 약제, 알코-글리코사이드(지해제/아보진), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린) 등, 베타(프로프라놀롤 등), 노노인민산 호소지해제, 티오오티신 전한 호소 약제제.
 - 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 이노비탄, 교감신경약, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아 및 기타 이노제, 피라진 아미드, 이소아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제, 2,2-작용체살부틸, 포도테롤 등.
- 글리부라이드: 인슐린 비의존성 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 혹은 약물 동력학적 성질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 반감기 3.0d, 이 연에서 단회 투여의 성격과 이 약의 혈액 농도와 약물 동력학적 성질과 관련이 있는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 프로세이드: 건강한 사람에서 단회 투여로 이 약과 프로세이드의 약물 상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물 동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 프로세이드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화없이 이 약의 혈당농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 증가시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 프로세이드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 프로세이드의 신장 청소율의 변화없이 최종신장 혈장 농도를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 프로세이드를 병용투여 시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 니페디핀: 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물 상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용투여가 이 약의 혈장 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 최종 배설을 증가시킨다. Tmax와 t1/2는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 의한 약물의 효과를 나타낸다.
- 항암이성성 약물: 이론적으로 신성 분비로 배설되는 항암성 약물(예를 들어 아미노리도이드, 디글리신, 모로, 프로카인아미드, 퀴나, 라니딘, 니페디핀, 트리메토프릴과 니페디핀이신은 일반적인 신장 세뇨관 이동제에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 자원자에 대한 단회 및 단회 투여 시에서 관찰된 이 약과 니페디핀의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장 농도와 전체 혈중 농도를

60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 빈감기에는 변화가 없었다. 이 약은 니페디핀의 약물동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호작용이 이론적인 여지가 있지만 니페디핀 제제, 근육노와 분비계를 통해 배설하는 항암성 약물을 복용하는 환자에게는 자세한 혈장 모니터링과 메트포르민염산염과 상호작용은 약물의 용량조절이 추천된다.

7. 임부: 건강한 자에서 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로세이드를, 이 약과 아미노리도이드의 약물 동력학적 성질은 소 영향을 받지 않는다. 이 약과 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 만큼이므로 혈장 단백질과 결합위하게 결합하는 실험소스 뇨우에게 비교할 때, 글리시산, 실험소스 뇨우, 콜로라페나를 그 프로세이드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유에 대한 투여

- 1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 일부에게는 유산산증이 일어나기 수유므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 의사에게 알리고 인슐린 오벌로 전향하는 것이 좋다.
- 2) 수유중인 상태에서 글리메페리드 및 메트포르민은 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린오벌로 전향하거나 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 효용성이 확립되지 않았다. 어린이의 생식기에 나타나는 당뇨병(MODY)에 대해 행해진 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능 감소와 관련하여 이 약의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 이 약 중 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메페리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

10. 임상감사치에의 영향

정기적인 혈액학적 수치에 들어 해모글로빈헤마토크리트, 적혈구지수와 신기능혈장크레아티닌의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 하여 행하여야 한다. 메트포르민은 주로 지용 거대제거구생혈이 드물기 관찰되며, 이것의 의의가 있다면 비타민 B12 결핍가능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여시의 대처

이 약은 글리메페리드를 함유하고 있으므로 과량투여 시 저혈당이 발생할 수 있다. 글리메페리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능한 한 빨리 병원에 응급실을 방문한다. 의사의 소의 또는 신경학적 결과가 없는 정도의 저혈당 증상은 경구용 포도당을 투여하거나 약물 용량 및/또는 식사 패턴을 조정하여 적극적으로 치료하여야 한다. 환자에서 위험이 없는 것을 의사가 확립할 때까지 면밀한 모니터링을 계속해야 한다. 글리메페리드의 위장흡수를 막기 위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄(활탄제) 및 활성탄(활탄제)을 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다. 상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시하여 하고 활성탄 및 활성탄(활탄제)을 나중에 사용한다. 이 약의 신장 및 대변용과 의식 소실, 심한 신경 이상이나 나타나는 경우는 응급상황으로 즉각적인 조치와 인원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진단되는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여를 들면, 50% 포도당 용액을 급속 정맥 내 주입 또는 20% 포도당 용액 40ml 시작, 이후 혈당을 100mg/dL 가 넘는 수치를 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 점적주사한다. 성인의 경우 글루카곤을 투여하여 약 0.5kg/1m을 정맥, 피하 또는 근육투여하는 것도 고려될 수 있다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 특히, 영아 또는 소아 사후로 글리메페리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 또한, 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 그러나, 염산메트포르민염산염을 65그램까지 복용하여도, 저혈당을 유발하지 않는다. 이 약은 좋은 혈액 동태학적 조건하에서 170ml/분에 이르는 속도로 투사된다. 따라서 이 약의 과량 투여가 의심되는 환자에게 즉각적인 약물을 제거하기 위한 가장 효율적인 방법은 혈액투석이다.

12. 임상성, 빈이성성, 수태의 부전

글리메페리드

- 1) 랫드에 대해 30개월간 완전한 식이상태에서 최대 6000 ppm의 용량으로 투여한 시험에서 표연적(표연적)을 기준으로 사육에 대한 최대 권장 용량의 약 34배에 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메페리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 체중 저감의 결과로 판단되는 암의 체중증상이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전식이 조건에서 320ppm 또는 46.54mg/kg/day였다. 이는 표연적(표연적)을 기준으로 사육에 대한 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 3배에 해당한다.
- 2) 글리메페리드는 알코올 in vivo와 in vivo 둘둘변이 시험에서 둘둘변이 없었다. 3) 최대 2500mg/kg의 용량으로 표연적(표연적)을 기준으로 사육에 대한 최대 권장 용량의 1,700배 노출된 수컷마우스 수태능에 대한 글리메페리드의 영향은 없었다. 글리메페리드는 최대 4000mg/kg의 용량으로 표연적(표연적)을 기준으로 사육에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

메트포르민

- 1) 메트포르민 단독으로 랫드(104주 지속)와 마우스(9주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 장기 간 발암성 시험이 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람의 일일 최대 허용량 의 약 3배이다. 암수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간결성 지장 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
- 2) 복귀유연성 시험(Typimum), 유전자 돌연변이 시험(마우스 암구 세포 세포) 염색체 이상 시험(사람 암구) 혹은 생체내 수핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 빈이성성 가능성에 대한 증거는 없다.
- 3) 암수 랫드의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 약물농도와 의존성

메트포르민제제는 일차적 혹은 이차적으로 재생성되는 약물이거나 탐닉으로 남용을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

14. 적응상의 주의

운동 중이나 기계 사용시에는 주의하도록 알아야 한다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1-30℃)보관

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 자포장단위

* 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품을 구입하셨을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 첨부부서 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지 또는 소비자 상담전화로 확인 하실 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5850 (무선전화서비스)

제조 · 판매원

명문제약주식회사

경기도 화성시 향남읍 상신리 901-1

www.mmpharm.co.kr

(설명서작성년월 : 10. 10)

(M01)