

강노병용제

- 8) 투여하는 경우에는 소량부터 시작하며, 혈당, 요당을 정기적으로 검사하여(또한 당화 혈색소의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다), 약제의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.

10) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있고, 이 약의 축적과 유산산중독의 위험은 신기능의 부진 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정기인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

11) 신기능이나 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유익적인 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세균 배출로써 배설되는 양이든 약들과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작했거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.

12) 당뇨병 유산중독: 제 2형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨병, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

13) 투여 중의 조절: 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화, 수면, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여야 투여 지속의 여부, 투여량, 약제와 신약, 투여에 유의한다.

14) 저산소성 상태: 여러한 원인에 의한 심혈관계 허혈(심), 급성 골혈성 심정맥비, 급성 심장장애와 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산중독 연관되어 있고 또한 신외성 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 약물을 즉시 투여 중지하여야 한다.

15) 알코올 섭취: 알코올은 신성 대사에 대해 이 약이 영향을 미치게 한다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 금식 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 경고해야 한다.

16) 비타민 B2: 임상적 증후 없이, 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7%에서 시혈 전에 정상 혈장 비타민 B2값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B2 내부 인자 복합체로부터 B2를 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 비혈당의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 투여 중지나 비타민 B2를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 즉시 연구되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B2나 칼슘 섭취, 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B2값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 일정한 혈청 비타민 B2 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

17) 전에 조절되었던 당뇨병의 임상적 상태의 변화: 심혈관계 비정상이나 임상적질환 (특히, 피로, 잘 정의되지 않은 질환이 발현된, 전에 메트포르민 제제로 당뇨가 잘 조절되었던 환자는 즉시 저산소증이나 유산혈증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈중 pH, 유산, 피루베이트와 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 약이나 신약이 나타났다면 이 약을 즉시 투여 중지하고 다른 적절한 올바른 검사를 시작한다.

18) 혈당조절의 실패: 어떤 당뇨병 치료법으로만 안정화한 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수소과 같은 스트레스로 노출되면 임상적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약의 투여를 중지하고, 적절한 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민증상과 혈당소요 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

19) 특정 직업의 환자: 드물게 심한 유산산중, 중증의 자연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산중 및 저혈당에 대한 주의에 대해 환자 및 그 가족에게 충분히 적절하게 알려준다.

20) 환자를 위한 지침: 환자들에게 이 약의 안전성과 유효성 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다. 환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하며, 혈당, 당화혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상심혈학적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저열량 식이를 계속해야 한다. 의사는 이 약의 저하와 관련된 유산산중독의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 알리도록 노력하고 비만과 같이 환자에게 설명해야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡감, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생할 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알려줄 때까지 사용을 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 용량에 안정되면, 메트포르민 제제 개시 시기에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이후에 발생하는 위장관계 증상은 유산산중 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 만성혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조건 등을 환자와 가족에게 설명해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 금식 또는 만성적인 과다한 알코올 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.

21) G6PD 결핍 환자가 설편닐요라이게 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설편닐요라이게에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설편닐요라이게 약물로의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용
글리메피리드

이 약 투여중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설편닐요라이게 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.

1) 이 약은 cytochrome P4502C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질(예: 리팜피신) 또는 억제제(예: 플루코나졸)를 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.

2) 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 안솔린제제 및 기타 경우용 혈당강화제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남성호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 약제, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 디소피라미드(disopyramide), 펜플루라민(fenfluramine), 페니라미드(fenyramide), 피브레이트(fibrates), 플루오제틴(flouxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스파미드(iftosamide), MAO억제제, 미노사이클(miconazole), 플루코나졸(luconazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펙토스필린(고용량용 비경구투여할 경우), 페닐부탄올(phenylbutanone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리산성 약제제, 설편피라존(sulfinpyrazole), 클레리스로마진(clethrmyromycin), 설편아미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린(tritocualine), 트로파메리드(trofostamide), 고갈신경 억제제

3) 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세트아조아미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제 (barbiturates), 코르티코스테로이드제, 디아자옥사이드(diazoxide), 이노제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 완하제(장기간 복용후), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐(oestrogens), 프로게스테론(progestogens), 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리팜피신(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로포마진, 클로로사이드, 이소니아지드

4) 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제: H2수용제길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)
β -차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대다수질환을 변화시킬 수 있다. β -차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(역조절 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) 글루코제는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강화작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.

8) 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

메트포르민

1) 다른 약제와 병용에 의해 유산산중이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것 : 요도소염제, 신독성이 강한 항생물질(겐타마이신 등)

2) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증가 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강화작용을 증가시키는 약제

설편닐요라이제, 설편아미드계 및 설편닐요라이제에 약제, 알파-글리코사이드 저해제(아보지트), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), 모노아민 산화 효소저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제

- 혈당강화작용을 감소시키는 약제

에피네프린, 교감신경제, 바르비탈종으로, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아지방과 기타 이노제, 피라진 아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘제비길항제, β 2-작용제(살부타몰, 포도티올 등)

3) 글리부라리드 : 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라리드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 작용 약을 동태학적 성질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라리드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여의 성격과 이 약의 혈액 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

4) 푸로세미드 : 건강한 사람에게 단회 투여로 이 약과 푸로세미드의 약물 상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물 동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화없이 이 약의 혈당증상을 증가시키며, 혈중 AUC를 22%, 혈중 AUC를 15% 증가시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종분반기기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

5) 니페디핀 : 건강한 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물 상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용투여가 이 약의 혈장 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 노중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.

6) 양이온성 약물 : 이온적으로 신세균 분비로써 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로리이드, 디ாக신, 모로핀, 프로피나이드, 디ாக신, 모로핀, 프로피나이드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암터렌, 트리메프프림과 반코마이신)은 일반적인 신장세균에 이들에게 대한 경증으로 삼 이 약과 작용할 가능성이 있다. 건강한 지원자에 대한 단회 및 다회 투여에서 관찰된 이 약과 시메티딘간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장 농도와 전체 혈중 농도에 60% 상승 시키고, 혈장중 혈중중의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호작용이 이론적인 여지가 있지만(시메티딘 제제), 근위세균과 분비계를 통해 배설하는 양이온성 약물을 복용하는 환자에는 자세한 환자와 니페디핀과 메트포르민연산과되는 상호작용이 있는 약물의 혈당조절이 추천된다.

7) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약과 혈당단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 만큼이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설편닐요라이드와 비교할 때, 살리실산, 설편아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 입부 및 수유에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있고 입부에게는 유산산중이 일어나기 쉬우므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신 계획이 있는 환자는 의사에게 말하고 인슐린 요법으로 전환하는 것이 좋다.

2) 수유중인 젖에서 글리메피리드 및 메트포르민은 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 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.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 임상검사치에의 영향

정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크리트, 적혈구지수와 신기능(혈청크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적아구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 약제가 있다면 비타민 B12 결핍가능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약은 글리메피리드를 함유하고 있으므로 과량투여시 저혈당이 발생할 수 있다. 글리메피리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의사의 처치 하에 입지 않다면, 환자는 가능한데도 포도당 정제나 즉시 당을 섭취한다.

의식의 소실 또는 심하게 혈당치가 없는 경도의 저혈당 증상은 경구용 약물을 투여하거나 약물 용량 및/또는 식사 대안을 적극적으로 치료하여야 한다. 환자에게 위험이 없다는 것을 의사가 확인될 때까지 면밀한 모니터링을 계속해야 한다.

글리메피리드의 위장중독을 막기위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 활성탄트루(흡착제)를 함유하고 있는 정량용료 또는 물을 많이 마시게 한다. 상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 혈당 및 활성탄트루는 나중에 사용한다.

이 약의 신장 기능과 독성 소실, 신장 신성 이상이나 나타나는 경우는 용금상증으로, 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여예를 들면, 50% 포도당 용액을 급속 주입, 나 주입 또는 20% 포도당 용액 40 ml로 시작, 이후 혈당을 100 mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 점적투사한다. 성인의 경우 글루코스를 투여예를 들어 0.5 내지 1 mg을 정맥, 피하 또는 근육투사하는 것도 고려될 수 있다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하고 모니터링해야 한다.

특히, 영아 또는 소아가 투여된 글리메피리드에 복종한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 또는 깊게 관찰해야 한다.

또한 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산중이 발생할 수 있다. 그러나, 염세포모르민염염염을 85그램까지 복용하여도, 저혈당을 유발하지 않는다. 이 약은 좋은 혈액 동태학적 조건하에서 170ml/분으로 흐르는 청소물로 투석된다. 따라서 이 약의 과량 투여가 의심되는 환자에서 즉각적인 약물을 제거하기 위한 가장 효율적인 방법은 혈액투석이다.

12. 발달성, 비전형성, 수태의 부진
글리메피리드

1) 랫드에 대해 30개월간 완전한 식이상태에서 최대 5000 ppm의 용량으로 투여한 시험에서(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발달성의 증가는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 해당 지극의 결과로 판단되는 양성의 해당산중독이 관찰되었다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무명형 용량은 완전 식이 조건에서 3200ppm 또는 46~54mg/kg/day였다. 이는 표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.

2) 글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 독성평가 시험에서 돌연변이가 없었다. 3) 최대 2500mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 1,700배) 노출된 수컷 마우스 수태대에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4000mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫드의 수태대에 영향을 미치지 않았다.

메트포르민

1) 메트포르민 단독으로 랫드(104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 장기간 발달성시험이 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람의 일일 최대 허용량의 약 3배이다. 암수 모두에서 이 약과 관련된 발달성의 증가는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 중앙 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 지극 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

2) 복귀돌연변이시험(S. Typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 임파구 세포), 염색체 이상시험(사람 임파구) 혹은 생체내 소핵시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 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. 약물남용과 의존성
메트포르민제제는 일차적 혹은 이차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 남용을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

14. 적용상의 주의
운전 중이나 기계 사용시에는 주의하도록 알려야 한다.

작성년월일: 2011. 11. 09. (A01)

[저장방법]
기밀용기, 실온(1~30℃)보관
[포장단위]
30정

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 소비자 상담전화 : 080-577-8004 (수신자 요금부담서비스)

제조의뢰자
제조사
하나제약주식회사
하날공장 : 경기도 화성시 향남읍 하일리 1402
주최자
한화제약
주최지 : 남양주시 가정리 1256번지