

혈당강하제

메피리드엠정 2/500mg

【성분·형량】1정 중 글리메피리드(KP)	2mg
메트포르민염산염(BP)	500mg

【성상】 흰색 장방형 필름코팅정

【효능·효과】 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형)환자에서 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 식사시점에서 1일 초기 용량은 글리메피리드/메트포르민염산염 2mg/500mg이었으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 점차 증량하여 글리메피리드/메트포르민염산염 8mg/2000mg까지 투여한 경향이 있다. 단일제 글리메피리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 추가 효과는 거의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg(또는 8mg)까지 증량시점에서도 더 나은 대사조절을 보였다. 병용요법의 경우 요법으로 사용할 경우 현재 복용되어 받고 있는 글리메피리드 및 메트포르민염산염의 용법·용량에 근거하여 투여한다. 이전 복용을 누락한 경우라도 다음 복용 시 1회 용량을 초과해 복용해서는 안 된다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다.
 - 심혈관계 사망률의 증가 위험
경우에 혈당노역량의 투여는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 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 기초한다. 5~8년 동안 식이요법과 규정된 양의 톨루마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 펜툴린(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여조치의 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대견견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경도에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이익에 대해 주시시켜야 한다.
이 연구에서는 설포닐우레아제 중 하나의 약물(톨루마이드)과 비구아니이드제 중 하나(펜툴린)만이 포함되어 있지만, 각각의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 혈당노역 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 인슐린-의존형(type I) 당뇨병 환자(예:케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사질환증
 - 본체의 성분 또는 설포닐우레아제 성분이나이드제 약제에 대해 과민증의 기형력이 있는 환자
 - 중증 간기능장애 환자 또는 혈액투석 환자에서 대사는의 작용이 없다. 중증 간기능 또는 신기능장애 환자에게는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린단독요법의 사용이 권장된다.
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
 - 유산산증을 일으키기 쉬운 상태의 환자, 유산산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허탈(심), 급성심장색과 폐혈종과 같은 상태에서부터 야기될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전(혈장 크레아티닌치가 1.5mg/dL 이상/남성, 1.4mg/dL 이상/여성), 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우
 - 방사성 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사에: 정맥요오드조영, 정맥관조영술, 혈관조영술, 조영제 사용(혈관투시단층촬영술등)을 받는 환자(금식산부전을 일으킬 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사에 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 평행한 이후에만 치료를 재개한다.) 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 금식 조성성물수, 중증의 감염, 쇼크 등이 있는 환자에게는 투여하지 않는다.
 - 중증 감염증, 수술전후수술과장염환자 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평행한 후 다시 투여한다.) 중증의 감염증
 - 영양불량상태, 기아상태, 식욕상태, 불하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
 - 간기능장애(소산성 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐강색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자
 - 약물치료를 요하는 울혈성심부전 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자
 - 이 약은 유당을 포함하고 있어 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency), 혹은 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.
- 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.
 - 비열조절 또는 절조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자
 - 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 한 환자
 - 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동
 - 알코올섭취자
 - 신기능부전 환자(글리메피리드의 혈당강하 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다)
 - 중증 간기능부전 환자
 - 이 약을 과량복용한 환자
 - 비대성선 내분비계질환(예를 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자); 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.
 - 기타 약제와의 병용투여(6.상조작용 항 참조)만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전제를 조절할 필요가 있을 수 있다. 투약도중 각 질환이 발생한 경우 또는 환자의 생활양식이 변경되었다고 그러하다. 점진적으로 진행될 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 고산신경장애를 병용되어 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절에 의한 저혈당의 재증상(5. 일반적 주의 참조)이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.
- 이상반응
 - 유산산증: 경고, 일반적 주의 참조
 - 저혈당증: 경고, 일반적 주의 참조
 - 쇼크가제: 위장관계 증생(설사, 구역, 구토, 복부 팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통)은 메트포르민 투여시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 투여군에 비해 메트포르민 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량감소가 유용할 수 있다. 임상 시점에서는 약 4%의 환자가 위장관계 반응으로 메트포르민을 중지하였다. 치료조치등인 위장관계 증상은 용량과 관계있지 나타나므로, 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 일시적 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신기능 이상을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약을 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다. 글리메피리드 투여시 때때로 구역, 구토, 식복부의 포만감 또는 압박감, 복통, 설사 등의 소화기계 증상이 나타나는 경우가 있다.
 - 특징적각제: 메트포르민 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 금속맛을 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초기에는 혈당치 변화에 따른 일시적인 시각부전이나 시력부전이 나타날 수 있다.
 - 피부반응 및 과민증: 때때로 알레르기 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 알려야 한다. 설포닐우레아, 설포닐아이드 및 구 투여제와의 각 알레르기 반응이 일어날 수도 있다.
 - 다량의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다: 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 울혈성빈혈, 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 병혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 설포닐우레아제 약제에서 재발성빈혈 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/㎕ 미만 및 혈소판감소성 자반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.
 - 메트포르민을 장기간 복용해온 환자에서 비타민 B12의 혈장농도가 감소하였다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 거대적구형 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신경병의 증상이 증가되지는 않았다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보충을 고려해야 한다.

- 간장: 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(예:담즙분비장애, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능부전에 이를 수 있다.
- 기타: 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다. 위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 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 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다. 국내에서 실시한 제1상 및 공개 3상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응 중 기존에 알려진 글리메피리드 및 메트포르민의 이상반응 외에 예측되지 않은 약물이상반응은 관찰되지 않았다.
메트포르민 단일제(소아)에서의 이상반응: 소규모 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년 동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 소규모 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사했다.
- 국내 시판 후 조사
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형)환자 1,235명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 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, 구역, 다리부종, 신장기능, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 2.02%(25명/1,235명, 26건)로 저혈당증 0.81%(10명/1,235명, 10건), 복부팽만, 복통 각각 0.49%(6명/1,235명, 6건), 두근거림, 구토, 소화불량, 어지러움 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)로 보고되었다. 종대환 유사사례로는 심장지, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)이었으며 이 약과 인과관계는 없었다. 예상하지 못한 유해사례는 소화불량 0.16%(2명/1,235명, 2건), 전립선비대, 다리부종, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1건)이었으며 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 소화불량이었다.
- 글리메피리드 단일제(경구)의 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 12,056명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 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 후 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 유해사례로 관절통, 소화불량, 얼굴부종이 각 2건, 발기부전, 탈모, 면역홍조, 위염이 각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 저혈당증: 설포닐우레아제 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 저혈당의 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다. 저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면, 무력감, 졸림, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 주의 불능, 반응 이상, 우울감, 착안, 현안장애, 언어상장애, 시각이상, 떨림, 마비, 감각장애, 어지러움, 자기조절 불능, 섬망, 뇌성경련, 의식 소실, 혼수, 약한 호흡, 빈맥 맥박이 있다. 또한 발한, 축축한 피부, 불면, 빈맥 맥박, 고혈압, 두근거림, 협소증, 심부정맥과 같은 아드레날린성 역조절 증상이 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. 저혈당은 덩굴류코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕물이나, 당이 첨가된 과일주스, 당이 첨가된 차 등을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20그램 정도의 용량을 항상 휴대하여야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발작소인 인을 환자 및 환자가족에게도 설명한다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있다. 인 공급자에게는 저혈당을 조절하는데 도움이 된다.
- 유산산증: 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유익한 관류저하와 산소소모가 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 유산농도가 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 음이온간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산/피루베이트의 비가 정상인 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5mg/mL 이상인 것으로 나타난다.
메트포르민을 투여 받는 환자에서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적(단일 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적 발현은 연간 환자 1,000명당 약 0.015건), 보고된 저혈당 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생한 저혈당 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여받은 환자의 공복치 정맥혈 혈당 유산농도가 정상치의 상한 이상(즉, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 유발되는 것은 나타나지 않음)과 환자 나이에 따라 증가 된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉시 중지해야 한다. 소산성 간기능은 유산 배설속도를 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 진행될 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올을 이 약이 유산산증에 영향을 미치게 할 가능성이 있으며, 이 약을 투여받는 동안 금주 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 이 약은 혈관병상성 조정제(제1상 수술전에는 일시적으로 투여중지)하도록 한다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 견대, 근육통, 호흡, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 서맥증이나 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 중상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH, 유산농도 및 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련된 가능성이 적다. 이 후에 발생한 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여받은 환자의 공복치 정맥혈 혈당 유산농도가 정상치의 상한 이상(즉, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 유발되는 것은 나타나지 않음)과 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 감제를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기인으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증상이 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급증상이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 증상을 임상적인 보조 요법을 실시하여 한다. 이 약은 투약이 가능하기 때문에 (좋은 혈액동태학적 조건에서 170mL/min이상의 청소율), 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상화하고 축적된 메트포르민을 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 제2종당뇨병을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분히 이루어지지 않는 상태(고혈당의 임상징후는 빈뇨, 갈증, 구갈, 피투정 등)이다.
- 투약을 시작할 때 의사 또는 약사는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법·운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야하고, 또한 환자의 적극적인 협력이 중요하다는 것을 강조해야 한다.
- 모든 당뇨병 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 감시시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링해야 한다. 용량 결정 초기에는 치료 반응을 결정하는데 공복시 혈당을 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화혈색소는 장기간 증상을 평가하는데 특히 유용하다.
- 다른 의사 또는 약사에게 치료방을 변경(예를 들어 임신시, 사고후, 공휴일에 아플때 등) 환자는 자신의 당뇨병 상태 및 이전의 투약경험 등을 이들에게 알려야 한다.
- 예외적인 스트레스 상태(예: 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당조절 상태를 유지하기 위해 일차적으로 인슐린요법으로 전환할 수 있다.
- 투여하는 경우에는 소량부터 시작하여, 혈당, 요당을 정기적으로 감시하여(또한 당화혈색소의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다). 약제의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.
- 특히 투여초기, 투여약물을 변경한 경우, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당증은 고혈당증에 기인한 인명상에서 병동상에서 흔히 나타날 수 있다. 이 약에 인내 운동능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있다.
- 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있다. 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 부전 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 받는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 용량을 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상치에 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현(예:혈뇨는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다).
- 신기능이나 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있는 약의 규칙적인 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신장내 배설률로 배설되는 양이 약과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작하거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.
- 당뇨병 유사증상: 제 2형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(생식기능, 노년성 당대사 이상, 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 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
- 지산소중 상태 : 어떠한 원인에 의한 실험관계 허탈(속), 급성 울혈성 심장마비, 급성 심정색과 지산소중으로 특징지어 수 있는 다른 조건은 유산산중과 연관되어 있어 또한 신외성 질소혈중을 일으킬 수 있다. 이 약 치료는 환자에서 이러한 일이 일어나지 않음, 약물을 즉시 투여 중지하여야 한다.
- 알코올 섭취 : 알코올은 유산 대사에도 이 약이 영향을 미치게 한다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여 하는 동안 흡수 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 경계하여야 한다.
- 비타민 B12가 임상적 중요 일, 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트로프린을 투여받은 환자의 약 7%에서 시험 전에 정상 혈장 비타민 B12값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 복합체로부터 B12를 흡수할 수 있게 하기 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 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 수 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 일반적 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 전신에 조절되었던 당도의 임상적 상태의 변화 : 실험실적 비정상치는 임상적질환 (특히, 피로, 잘 정립되지 않은 질환)이 발현된, 전에 메트로핀은 제제로 당도가 잘 조절되었던 환자는 즉시 케토산증이나 유산혈증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈당 전체질, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈중 pH, 유산, 파루메이트와 메트로프린염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 산증이 나타났다면 메트로프린염산염을 즉시 투여 중지하고 다른 적절하고 올바른 감사를 시작한다.
- 혈당중증의 실태 : 어떤 당뇨병 치료법으로 안정화한 환자 가 혈당, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스 에 노출되면 일시적으로 혈당중증에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이약의 투여를 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트로프린염산염과 설포닐우레아 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 투여 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
- 특정 종류의 환자 : 드물게 심한 유산산중, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고위험인, 자동차 운전 중에 종사하고 있는 환자에도 투여할 경우에는, 또한, 유산산중 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 그와 가족에게 충분히 경고 철저하게 주의시킨다.
- 투여를 위한 정보 : 환자들에게 이 약의 안전성과 유용성 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다. 환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하며, 혈당, 당화 혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험실적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저혈당 시기를 계속해야 한다. 외사는 이 약의 치료와 관련된 유산산중의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의에 나은 바와 같이 환자에게 설명해야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡과, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생할 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알리도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 의 효용에 안정되면, 메트로핀은 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 약물과 관련된 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관계 증상은 유산산중 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조건 등을 환자와 가족에게 설명해야 한다. 이 약을 투여받은 동안 임신 또는 만성적인 과다한 알코올 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.
- G6PD 결핍 환자 가 설포닐우레아제 약물을 복용하면 황혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설포닐우레아제에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설포닐우레아제 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 설포닐우레아제 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
 - 이 약은 cytochrome P4502C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로 이 약과 CYP2C9 유도물질 (예: 리팜핀)은 다른 억제제(예: 플루코나졸)를 병용투여할 경우에는 이러한 상황이 고려되어야 한다.
 - 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경우용 혈당강화제, 베타스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백용스테로이드제, 남성호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 약제, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 디소프라미드(disopyramide), 펜플로라민(fenfluramine), 페니라미돌(fenyramidol), 피브레이트(fibrates), 플루옥세틴(flouxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스포미드(ifosfamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(flucanazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜토틴빌린(고용량을 비경구투여할 경우), 페루브타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphebutazone), 프로베나드(probenecid), 퀵론계 항균제, 살리실산제, 술피피라존(sulfipyrazone), 클레리스로아미신(clarithromycin), 설폰아미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린(tritroqualine), 트로포스파미드(trofostamide), 교감신경 억제제
 - 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세타졸라미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제 (barbiturates), 코티코스테로이드제, 디아조옥사이드(diazoxide), 이노제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 안화제(강간제 복용후), 니코틴산고용량을 투여할 경우, 에스트로겐(estrogens), 프로게스테론(progestogens), 경구용피임약, 페도타닌계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리팜핀(rifampicin), 감성선호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드
 - 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H2수용제길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)
- β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 내당능저를 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(역조절 실태에 기인함)
- 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 반응을 감소 또는 차단시키는 약제: 교감신경 차단제, 예: β-차단제, 클로니딘(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 감소될 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.

메트로프린

- 다음 약제와 병용에 의해 유산산중이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것 : 오소트조제제, 신독성이 강한 항생물제(칸다미신 등)
- 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 약감될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
 - 혈당강화작용을 증가시키는 약제:인슐린제제, 설포닐아미드계 및 설포닐우레아제 약제, 메글리티나이드계 (메글리리드 등), 알파-글리코시타제 저해제(아카보즈), 단백용스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린 등), -차단제(프로프라놀롤 등), 모노아민산화 효소차해제, 인지오텐신 전환 효소 억제제
 - 혈당강화작용을 감소시키는 약제:에피네프린, 교감신경약, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이노제, 피라진 이미드, 이소니아지, 니코틴산, 페노타이진계 약제, 페니토인, 칼슘제발길항제, 2-작용제(사부타몰, 프로피롤 등)
- 글리메피리드 : 인슐린 비의존성 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트로프린염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트로프린염산염의 약물 동력학적 혹은 약물 동태학적 성질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여의 성격과 메트로프린염산염의 혈액 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회 투여로 메트로프린염산염과 푸로세미드의 약물 상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물 동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트로프린염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 16% 증가시킨다. 메트로프린염산염과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트로프린염산염과 푸로세미드를 병용투여시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 메트로프린염산염과 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 메트로프린염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트로프린염산염은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.
- 앙기온성 약물 : 이론적으로 신세관 분비에서 배설되는 앙기온성 약물(예를 들어 아일로라이드, 디곡신, 모로린, 프라지나이드, 퀴니딘, 퀸인, 라니티딘, 트리아메텐, 트리에토프람과 반코마이신)은 일반적인 신장제뇨관 이동계에 대한 경향으로서 메트로프린염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 자원자에 대한 단회 및 단회 투여에서 관찰된 메트로프린염산염과 시메티딘간의 상호작용에 대한 연구는 메트로프린염산염의 최대 혈장 농도와 전체 혈중 농도를 60% 상승 시키고, 혈당과 전해질의 메트로프린염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트로프린염산염은 시메티딘의 약물동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호작용이 이론적인 여자가 있지만(시메티딘 제외), 근위세뇨관 분비계를 통해 배설하는 앙기온성 약물을 복용하는 환자에는 자제한 환자 모니터링과 메트로프린염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
- 기타 : 건강한 자원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트로프린염산염과 프로프라놀롤, 메트로프린염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트로프린염산염과 혈장단백질과 결합하는 것은 무시해도 줄을 만큼이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다양 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉬우므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 혈당치 이상과 관련된 태아 기형의 위험을 낮출 수 있도록 의사와 협의하고 인슐린 요법으로 전환하여 혈당이 가능한 정상 수준으로 유지되도록 한다.
- 수유중인 컷트에서는 글리메피리드 및 메트로프린은 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 그러나, 이러한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

- 소아에 대한 투여 소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병(MODY)에 대해 행해진 연구는 없다. 메트로핀은 단일제:메트로핀의 투여를 시작하기에 앞서 환자가 2형 당뇨병인지에 대해 확인해야 한다. 1년간 지속된 대조 임상시험에서 메트로프린이 성장 및 성적 성숙에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌으나 이러한 특정 포인트에 대한 장기 시험결과에는 없다. 따라서 소아, 특히 사춘기 이전의 소아를 이 약으로 치료할 때 이러한 파라미터에 미치는 메트로핀의 영향을 주의 깊게 관찰할 것을 권장한다. 10~12세 연령의 소아 : 소아 및 성장이 청소년에 대한 대조 임상시험에 단 15명의 10~12세 연령의 소아가 참여했다. 비록 12세 이하의 소아에서 메트로프린의 유효성 및 안전성은 12세 이상의 소아에서의 유효성 및 안전성과 차이가 없었으나 10~12세 연령의 소아에 메트로프린을 처방할 때 특별한 주의를 기울일 것을 권장한다.
- 고령자에 대한 투여 고령자의 신기능감소와 관련하여 메트로프린염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 메트로프린염산염 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.
- 임상검시치에의 영향 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크리트, 적혈구지수와 신기능(혈청크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트로프린으로 치료 중 증가대적구성빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 의심이 있다면 비타민 B12 결핍가능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여에서의 처치

- 이 약은 글리메피리드를 함유하고 있으므로 과량투여시 저혈당이 발생할 수 있다. 글리메피리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능한면 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다. 의식의 소실 또는 신경학적 결과가 없는 경도의 저혈당 증상은 경구용 포도당을 투여하거나 약을 용량 및/또는 식사 패턴을 조정하여 적극적으로 치료하여야 한다. 환자에게 위험이 없다는 것을 의사 가 확인할 때까지 면밀한 모니터링을 계속해야 한다. 글리메피리드의 위장흡수를 막기위해 초기에는 구도를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 활성탄트루프(제제)를 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다. 상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위내제를 실시해야 하고 활성탄 및 활성탄트루프는 나중에 사용한다. 이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신경 이상이 나타나는 경우는 응급상황으로, 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여예를 들면, 50% 포도당 용액을 급속하게 내 주입은 20% 포도당 용액 40 ml 시작, 이후 혈당을 100 mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 정적투사)한다. 성인의 경우 글루카곤을 투여예를 들어 0.5 내지 1 mg을 정맥, 피하 또는 근육주사하는 것도 고려될 수 있다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

- 특히, 영아 또는 소아가 사고로 글리메피리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰해야 한다. 또한, 이 약은 메트로핀을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 그러나, 메트로프린염산염을 85 그램까지 복용하여도, 저혈당을 유발하지 않는다. 이 약은 종종 혈액 동태학적 조건하에서 170mL/분이라는 청소속도 투석된다. 따라서 이 약의 과량 투여가 의심되는 환자에서 즉각된 약물을 제거하기 위한 가장 효율적인 방법은 혈액투석이다.

12.발양성, 변이원성, 수태의 부전

글리메피리드

- 랫도에 대해 30개월간 완전한 식이상태에서 최대 5,000 ppm의 용량으로 투여한 시험에서(표면적용 기준)으로 사람에게 대한 최대 권장 용량(일 340매) 발양성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 해당 지극의 증가로 인한된다는 양성의 해당산증이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 신중형용에 대한 무량형 용량은 완전적인 조건에서 320ppm 또는 46~54mg/kg/day였다. 이는 표현적용 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.
- 글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험에서 돌연변이가 없었다.
- 최대 2,500 mg/kg의 용량으로(표면적용 기준)으로 사람에게 대한 최대 권장 용량의 1,700배) 노출된 수컷 마우스 수태능에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4,000 mg/kg의 용량으로(표면적용 기준)으로 사람에게 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 컷트의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

메트로프린

- 메트로프린 단독으로 컷트(104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 장기 발양시험이 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람의 일일 최대 허용량의 약 3배이다. 암수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발양성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 컷트에서 이 약에 의한 중양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 컷트에서 양성 간경성 간경 용증이 증가하는 것이 관찰되었다.
- 복귀돌연변이시험(S. Typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 임파구 세포), 염색체 이상시험(사람 임파구) 혹은 생체내 선택시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없다.
- 암수 컷트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 기타

- 체중에 대한 영향 : 일반적으로 사용되는 다른 혈당강화제(설포닐우레아계, 치아졸린디온계 등)와 비교할 때, 메트로프린은 제2형 당뇨병을 위한 치료 시 체중 증가를 일으키지 않아 유익하다. 체중을 유지하거나 감소시켜 체중 증가와 관련된 다른 위험 요소를 제한한다. 장기간 사용 시 보다 안정적인 혈당 조절 및 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킨다. 성인과 소아에 대한 임상시험에서 이 약은 체중증가 없이 혹은 약간 의 체중 증가와 함께 혈당 조절을 개선시켰다.
- 약물남용과 의존성 : 메트로핀염산제는 일차적 혹은 이차적으로 재생성되는 약물이나 탄력으로 남용을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

14. 적응성의 주의

- 오전 중이나 기계 사용시에는 주의하도록 알려야 한다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
 - 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
 - 외관 용기에 바꾸어 넣는 것은 사료인원이 되거나 품질저하 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

【포장단위】 30정, 300정

- 【저장방법】 일광방기, 실온(1~30℃)보관

- * 본품을 구입할 때 사용하기가 경과하였거나 변질, 변태 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- * 본제품은 공정거래위원회 고시 소비자불량해결기준에 의거 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.
- * 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하십시오. (이 첨부서식 작성일 및 이후 변경된 내용은 www.seoulpharma.com이나 (080)780-1931에서 확인할 수 있습니다.)

작성일자 : 2015. 02. 10
PM.102230(01)

【제조자】 대원제약(주) 경기도 화성시 향남읍 제막공단길 24

【제조외지자】 ㈜서울제약 경기도 시흥시 경계로 59



마음까지 건강하게
(주)서울제약