

클리파엠 정 2/500mg

(글리메파리드, 메트포르민염산염)

경구용 복합 혈당강하제

- 원료약품 및 분량** : 1정 중 글리메파리드 (EP)----2mg, 메트포르민염산염(KP)----500mg
- 성상** : 흰색의 정장형 필름코팅정
- 효능·효과** : 인슐린 분비의존성 당뇨병(제2형)환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여 글리메파리드 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우
- 용법·용량** : 인슐린 의존적 당뇨병 환자에게는 식사와 함께 1일 1~2회 투여한다.

각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 용량을 조절할 수 있으며, 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다.
동상 작용량으로 치료를 개시하고 환자의 현재 복용 중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다.
이 약은 임상시험에서 1일 초기 용량은 글리메파리드/메트포르민염산염 2mg/500mg이었으며, 혈당 모니터링 결과에 따라 점차 증량하여 글리메파리드/메트포르민염산염 8mg/2000mg까지 투여한 환자가 있다.
단일제 글리메파리드는 일반적으로 하루 4mg 이상의 용량을 투여했을 때 수와 효과는 거의 동일하다.
몇몇 환자는 6mg(또는 8mg)까지 증량시킬으로써 더 나은 대사조절을 보였다.
병용요법의 대체 요법으로 사용할 경우 현재 병용되어 받고 있는 글리메파리드 및 메트포르민염산염의 용법·용량에 근거하여 투여한다.
이전 복용을 누락한 경우라도 다음 복용 시 1회 용량을 초과해 복용해서는 안 된다.

■사용상의 주의사항

- 경고**
 - 인슐린-의존형(type 1)당뇨병 환자(예:케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사산성증
 - 심혈관계 사망률의 증가 위험

경구용 항당뇨병약의 투여는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 인슐린 분비의존성 당뇨병 환자에서 혈당치와 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기초한다.

5~8년 동안 식이요법과 규정된 양의 투무타마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 펜폴린(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자 의 약 2.5배라고 UGDP에 보고되었으며, 이 두 투여군의 투여증지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해에에 대한 반대연구이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 한다.

이 연구에서는 설폰닐우레아제 중 하나의 약물(톨부타마이드)과 비구아니이드계 중 하나(펜폴린)만이 포함되어 있지만, 각각의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨병 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

- 다음 환자에서 투여하지 말 것.**
 - 알콜난-의존형(type 1)당뇨병 환자(예:케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사산성증
 - 본제의 성분 또는 설폰닐우레아제, 설펜아미드계, 비구아니드계 약제에 대해過敏증의 기형력이 있는 환자
 - 중증 간기능장애 환자 또는 혈액학적 환자에 대해서는 사용 경험이 없다. 중증 간기능 또는 신기능장애 환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장된다.
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
 - 상당량을 일과(1) 쉬운 상태의 환자, 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 하혈(심), 급성산성성격과 폐혈종과 같은 상태로부터 회복될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전(혈중크레아티닌치가 1.5mg/dL이상(남성), 1.4mg/dL이상(여성), 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)
 - 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요도조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터촬영촬영술)을 받은 환자(금속신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 치료를 재개하고 검사으로 반영된 이후에만 치료를 재개한다.) 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 중상(발열, 중증의 감염, 쇼크 등)이 있는 환자에서는 투여하지 않는다.
 - 중증 감염증, 수술전후(수술과중에서 이 약은 수속 48시간 동안 일시적으로 중지해야 하고)(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평행한 후 다시 투여한다.), 중증의 외상환자
 - 영양불균형, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
 - 간기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에서는 이 약의 투여를 피하여야 한다.), 폐렴성, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 자신소혈증을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구두 등의 위장장애환자
 - 약물치료를 요하는 울혈성심부전 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자

- 다음 환자에는 신중히 투여할 것.**

특히 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링 할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자는 상태는 다음과 같다.

 - 비험조작 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자
 - 영양불균형대, 불규칙한 식사섭취, 식사를 받은 환자
 - 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자, 격한 근육운동
 - 알코올섭취자
 - 신기능부전 환자(글리메파리드의 혈당강하 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다)
 - 중증 간기능부전 환자
 - 이 약을 과량복용한 환자

- 비대칭성 비대면게결핵(예를 들어 감작성신성, 뇌하수체전염의 가능성이 또는 부신피질 부전환자): 이들 질환은 당대사, 또 는 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 조절할 필요가 있을 수 있다. 투약도중 기타 질환이 발생하면 용량 또는 환자의 생활양식이 비변 경우에도 그러하다. 점진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 고산성경적제제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 이데레날린성 역조절에 의한 저혈당의 증상(6. 일반적 주의 참조)이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.)

4. 이상반응

- 유산산증 : 경증, 일반적 주의 참조
- 저혈당증 : 경증, 일반적 주의 참조
- 쇼와기 : 위장관계 증상(설사, 구역, 구두, 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 시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 증상으로 메트포르민을 중지하였다. 치료기간동안 위장관계 증상은 용량과 관계없이 나타났으며, 용량을 점진적으로 증가시키거나, 이 약물 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/혹은 구두는 탈수와 신쇄성 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약에 인성화해 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다. 글리메파리드 투여시 때때로 구역, 구두, 상복부의 포만감 또는 압박감, 복통, 설사 등의 쇼와기에 증상이 나타나는 경우가 있다.
- 특정감각장애 : 메트포르민 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 금속맛을 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초기에는 혈당치 변화에 따른 일시적인 감각부전 이 나타날 수 있다.
- 피부부반응 및 괴관증 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응이 종종 발생하며, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타나는 경우가 있다. 이런 반응들은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압하락 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행된다. 그러므로 두드러기가 나타나면 즉시 의사에게 알려야 한다. 설폰닐우레아, 설펜아미드 또는 쇼와제와의 교차 알레르기 반응이 일어날 수도 있다.

1

- 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 무전 정도에 따라 증가된다. 따라서, 신기에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능을 저하하고 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약의 약제학적 반감기는 약 3~4초에서 1년에 1회는 신기능을 하여 정상인치 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.
- 신기능이 아닌 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유역적인 혈색 동태학적 변화를 야기시키거나 신쇄과 배설로써 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제나 이노제 치료를 시작했거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.
- 당뇨병 유산산증 : 제2형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요양 양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노성 당뇨)에 의한 이상, 감작성 기능 이상 등은 동반 질환이 있는 환자에게 발생할 수 있다. 투여초기에는 신기능을 검사하여 필요시 용량을 줄여야 한다. 감염에 필요한 경우 또는 환자의 약화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지침의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
- 지산산증 상태: 어떠한 원인에 의한 심혈관계 하혈(심), 급성 울혈성 심장장애, 급성 신경색과 지산산증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있고 또한 임상적 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어나다면, 약물을 즉시 투여 중지하여야 한다.
- 알코올 섭취: 알코올은 유산산제에 대해 이 약이 영향을 미치게 한다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 경계하여야 한다.
- 비타민 B12 : 혈장치 증후 있다. 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7% 에서 시험 전제 정상 혈장치인 B12값이었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 부족해로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈증의 연관성은 거의 없으며, 이 약이 투여 중지시 비타민 B12를 보충했을 때까써 빠른치 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치를 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 즉시 연구되고 관련되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 결핍 섭취 혹은 흡수가 부족했던 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 수 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 빈혈성 혈장치 비비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 전체 조영요단당 당도의 임상적 상태의 변화 : 실험실적 방법치로 임상적인 임상적상태 (특히, 잘 정의되지 않은 질환)이 발현된, 전에 메트포르민 제제로 당도가 잘 조절되었던 환자는 즉시 지산산증으로 유산혈증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈중 pH, 유산, 락타메이드와 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 이러한 형태의 산증이 나타나면 메트포르민염산염을 즉시 투여 중지하고 다른 적절한 대체로 감사를 시작한다.
- 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨병 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 감염, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이약의 투여를 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염과 설폰닐우레아 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
- 특정 작업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지면성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 훈련 및 그 가족에게 충분히고 철저하게 주지시킨다.
- 환자를 위한 정상 : 환자들에서 이 약의 안전성과 유효성 및 대체요법에 대해서도 알려져 있다. 환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하며, 혈당, 당화 혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험적 감사를 정기적으로 실시하여야 한다. 또한 비만환자는 저열량 식이를 계속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산증의 위험, 그 증상, 발생 조건의 정도에 따라 비와 같이 환자에게 설명해야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡곤란, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생하면 용량, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알려주도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 용량에 안정되면, 메트포르민 치료 개시나에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 임상학과 관련될 가능성이 적다. 이 때에도 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조차 등을 환자와 가족에게 설명해야 한다. 이 약을 투여받은 동안 급성 또는 만성적인 과도한 알코올 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.
- GGPDP 결핍 환자나 설폰닐우레아제 약물을 복용하면 옹혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메파리드는 설폰닐우레아제에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 설폰닐우레아제 약물로써 대체를 고려하여야 한다.

6. 상호작용

- 글리메파리드
 - 이 약 투여중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설폰닐우레아제 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
 - 이 약은 cytochrome P4502C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질 (예: 리판페린) 또는 약제 (예: 플루코니azole)를 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.
 - 혈당강하작용을 감소시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강하제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리딘(allopurinol), 니트로이미다졸 디아제네트(chloramphenicol), 쿠마린계 약제, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 디스포라미드(disopyramide), 펜툴루라민(fenitufuramine), 페니라미돌(fenyramidol), 피브레이트(fibrates), 플루코사틴(flucanazole), 구아네티딘(guanethidine), 이포스타미드(ritostamide), MAO억제제, 이코나졸(imiconazole), 플루코사틴(flucanazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜톡시민(고혈압을 비경구 투여할 경우), 페네타부톤(phenylbutazone), 아자프로파미드(azapropamide), 옥시펜부타민(oxyphenbutazone), 프로베나이드(sulfonamide), 케토로렌 항근제, 살리실산제, 설펜피라존(sulfipyrarzone), 글루테르산디아민(sulthiuramycin), 경구용약제(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린(tritroquaine), 트로포스파미드(trofostamide), 고압산성 약제제
- 혈당강하작용을 감소시키는 약제: 아세트아졸라미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제 (barbiturates), 코르티코스테로이드 등, 디아제파시드(diazoxide), 이노제, 에페네타부톤(아드레날린) 또는 기타 교감신경분해제, 글루카고겐(glucagon), 연하제(장기간 복용후), 니로산틴(고혈압을 투여할 경우), 프로게스토겐(oestrogens), 프로그래스토겐(progestogens), 경구용약제인 약, 피노타리딘계 약제(phenothiazines), 페니도민(phenytoin), 리판피신(rifampicin), 감작성드론제, 클로포르마진, 이소니아지드
- 혈당강하작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H2수용제길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르민(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 이데레날린성 역조절 증후를 감소 또는 차단시키는 약제: 교감신장 차단제, 예 : β -차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르민(reserpine) 등
- 급성 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강하작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제와의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.
- 당성산 흡수제 : 콜레세비람(Colesteviam)은 글리메파리드에 결합하여 위장관벽에서 글리메파리드의 흡수를 감소시킨다. 콜레세비람(Colesteviam)을 투여하기 최소 4시간 전에 글리메파리드를 복용했을 때는 상호작용이 관찰되지 않았다. 그러므로 글리메파리드는 콜레세비람(Colesteviam)을 투여하기 최소 4시간 전에 병용해야 한다.

■메트포르민

- 다음 약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것 : 요오드포형제, 신독성이 강한 항생물질(겐타마이신 등)
- 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 약화될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다.
 - 혈당강하작용을 증가시키는 약제 : 인슐린제제, 설폰닐아미드계 및 설폰닐우레아제 약제, 메글리타나이드계(레파글리 나이드 등), 알파-글리코시타제 저해제(아카보사), 단백동화촉진제, 쿠마리딘, 살리실산제(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), 모노아민산화 효소저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제
 - 혈당강하작용을 감소시키는 약제 : 에페네타부톤, 고압산성약, 부신피질호르몬, 감작성조르론, 난포호르몬, 메스트로제, 경구용약제인, 차아제과 기타 이노제, 피라진 아미드, 이소니아지드, 니로산틴, 글루테르산제, 페니도민, 결핵제제길항제, β 2-작용제(삼투압제, 포도당용)
- 글리메파리드 : 인슐린 분비의존성 당뇨병 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부리이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동태학적 혹은 약물 동태학적 상태에 변화를 일으키지 않았다. 글리부리이드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나, 반지가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 상가 메트포르민염산염의 혈당 농도와 약물 동태학적 효과와의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유익성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 무엇때문에 : 간질환 사람에게서 단회 투여로 혈당을 낮추는 메트포르민과 푸로시미드의 약물 상호작용에 대한 연구는 병용투여의 효과와 각 물질의 약물 동태학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로시미드는 메트포르민염산염의 생성 속도의 유의적인 변화없이 이 약의 혈당농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 증가시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 푸로시미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로시미드의 신장 청소율의 변화없이 혈중 반감기는 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로시미드를 병용투여 시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물 상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용투여가 이 약의 혈장 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 노중 배설을 증가시킨다. T_{max}와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.
- 양이온성 약물 : 이온교환수 신쇄과 분비로서 배설되는 양이온성 약물은 들어 아말로이드, 디코산, 모로리노, 모로리노 아미드, 케나딘, 카나딘, 트리메타넨, 트로메도프린과 반코마이신)은 일반적인 신장쇄과로 이동제에 대한 경쟁으 로써 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 자원자에서 단회 단회 및 다회 투여에서 고평형 메트포르민염산

- 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 : 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 폐혈구감소증이나 옹혈성빈혈, 적혈구감소증, 괴립구감소증, 무구립구증, 병혈구감소증이 나타날 수 있으며 다른 설폰닐우레아제 약제에서 발생불량성 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 혈소판감소증 자본증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.
- 메트포르민을 정기간 복용해온 환자에게서 비타민 B12의 혈장농도가 감소하였다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 기대치아구성 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:담낭비정상, 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 비합리적 지 못한 반응, 예생지 뚜렷한 변화 혹은 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 종종 저혈당, 혈액색상의 특정한 변화, 종종 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타나면 환자는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다.
- 글리메파리드 투여시 정상 및 공제 3상 임상시험에 의하면 본 제의 복용으로 인해 나타난 약물이상반응 중 기존에 알려진 글리메파리드 및 메트포르민의 이상반응에에 예측되지 않은 약물 이상반응은 관찰되지 않았다. <메트포르민 단위제>

소아에서의 이상반응 : 소아용 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년 동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고지 경우 주요 부작용은 보고된 이상반응은 그 특정 및 신각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사했다.
- 구내 시판 후 조치

국내에서 제정사를 위하여 6년 동안 인슐린 분의존성 당뇨병(제2형)환자 1,235명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현률은 인과관계와 관계없이 2.75%(34명/1,235명, 35주)로 보고되었다. 저혈당증 0.81%(10명/1,235명, 10주), 복통 0.57%(7명/1,235명, 7주), 복부팽만 0.49%(6명/1,235명, 6주), 구두, 소화불량 각각 0.16%(2명/1,235명, 2주), 전립선비대, 두드러기, 어지러움, 설사, 구역, 디리부증, 설상지, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1주)이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 135반응은 2.02%(25명/1,235명, 26주)로 저혈당증 0.81%(10명/1,235명, 10주), 복부팽만, 복통 각각 0.49%(6명/1,235명, 6주), 두드러기, 구두, 소화불량, 어지러움 각각 0.08%(1명/1,235명, 1주)로 보고되었다. 종래한 유해사례로는 설상지, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1주)이었으며 이 약과 인과관계는 없었다. 예상치지 못한 유해사례는 소화불량증 1.66%(2명/1,235명, 2주), 전립선비대, 디리부증, 직장암증 각각 0.08%(1명/1,235명, 1주)이었으며 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 소화불량이었다.

 - 글리메파리드 단위제(경구의 국내 시판 후 조치 결과

- 국내에서 제정사를 위하여 6년 동안 12,056명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현률은 인과관계와 관계없이 1.2%(149명/12,056명, 181주)로 보고되었다. 저혈당증 0.75%(90명/12,056명, 102주)로 가장 많았고 그 다음은 헝기증(약 0.08%), 두드러기(12,056명, 102주), 구내시약 0.07%(8명/12,056명, 8주), 복통 0.06%(7명/12,056명, 72주)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 유해사례도 관찰됨. 소화불량, 얼굴부종이 각 2건, 발기불능, 탈모, 면역중추, 위염이 각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 저혈당증 : 설폰닐우레아제 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의자 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다. 저혈당증의 증상으로 는 두통, 심한 배고픔, 구역, 구두, 피로, 수면, 무력감, 졸림, 수면장애, 불안정, 공격성, 심중 부진, 주의 불능, 반응 이상, 우울감, 착란, 언어장애, 언어상실증, 시각이상, 떨림, 타박, 감각장애, 어지러움, 복통, 두통, 설상지, 직장암증, 의식 소실, 혼수, 약한 호흡, 느린 맥박이 있다. 또한 혈당, 총체한 피부, 불안, 빠른 맥박, 기호절, 불규칙, 협상성, 심부전증과 같은 이데레날린성 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 당(글루코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕물이나, 당이 첨가된 과일이나, 당이 첨가된 지 등을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20그램 정도의 당을 항상 휴대하여야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생시요법을 환자 및 환자가족에게도 설명한다. 합병증을 회피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있다. 인과관계가 메트포르민에 초점하는데 효과적이다.
- 유산산증 : 유산산증은 드물지만 이 약의 치료 중증으로 발생할 수 있는 유해사례인 약제에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경색에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유산의 과잉의 산화산증과 지산산증이 있을 때, 당노병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 유산농도 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하, 용해능의 저하가 높아지는 산혈증, 혈중/피하혈액의 비가 중화되는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5mg/mL 이상인 것으로 나타난다.
- 메트포르민을 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 증상의 주로 명은 내·외과적인 문제가 병발한 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태이며, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 योग이게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약물 투여하는 환자는 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유역적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 지산산증이나 탈수, 심혈관계와 특정적인 산증을 수반하는 기립성 서부전맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나면 즉시 의료진과 의사에게 연락하도록 교육되어야 한다. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH, 유산농도와 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 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여받은 환자의 공식 혈색 혈장 유산농도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않는 당노병이나 비만, 지니진 육체 활동 혹은 체재를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토증(케톤노증과 케톤혈증)의 증상이 없는 대사성 산증이 나타나는 당노환자에게 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 입원적인 부조 요법을 실시해야 한다. 이 약은 특히이 기능하 때문에 (좋은 혈액동태학적 조건에서 시 170mL/min/상의 청소율), 즉각적인 약물 투과는 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 체중 감량 등을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분히 이루어지지 않는 상태(고혈당)의 임상징후는 빈뇨, 갈증, 구갈, 피부건조 등이다.
- 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.
- 오도 당노병 치료의 방법론, 정상적인 병위로 수치를 감시시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링하여야 한다. 용량 결정 초기에는 치료 반응을 결정하는데 공복시 혈당을 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조정을 평가하는데 특히 유용하다.
- 다른 의사 또는 약사에게 치료받은 경우(예를 들어 입원시, 사고후, 공휴일에 아플때 등) 환자는 자신의 당노상태 및 이전의 투약경험 등을 이들에게 알려야 한다.
- 메와적인 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 시작하며, 혈당, 효능을 정기적으로 검사하여(또한 당화 혈색소의 비율을 규칙적으로 측정 하는 것도 권장된다), 약제의 효능과 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.
- 특히 투여중, 투여약물을 변경한 후, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 민첩성장애, 행동장애에 흔히 나타날 수 있으므로, 이로 인해 운전능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있다.

2

- 영과 시메티딘간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장 농도와 전체 혈중 농도를 60% 상승 시키고, 혈당과 전혈당의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘과의 약물동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호작용이 비변화 효과에 있지만(시메티딘 제외), 근무체능과 반감기를 통해 배설되는 양이온성 약물을 복용하는 환자에는 자세한 환자 모니터링과 메트포르민염산염 과/또는 상호작용에 있는 약물의 용량조정이 추천된다.
- 기타 : 간질환 자원자에서 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 아부프로 펜의 약물동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않았다. 메트포르민염산염과 혈장단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 만큼 이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설펜아미드, 클로람페니콜과 프로베나이드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 주의

- 동물실험에서 기형발생 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 영향을 끼칠 수 있고 임부에게는 유산산증이 일어나거나 취우로 임신부전으로 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신중 계획이 있는 환자는 혈당치와 신기능에 대해 기형의 위험을 낮출 수 있도록 의사와게 알리고 인슐린 요법으로 전환하여 혈당이 가능한 정상 수준으로 유지되도록 한다.
- 수유중인 젖드에서 글리메파리드 및 메트포르민은 수유으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

- 소아에 대한 임상시험과 유효성이 확립되지 않았다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병(MODY)에 대해 행해진 연구는 없다. <메트포르민 단위제>

메트포르민은 투약을 시작하기에 앞서 환자가 2형 당뇨병환자이기에 대해 확인해야 한다. 1년간 지속된 대조 임상시험에서 메트포르민이 성장 및 성적 성숙에 영향을 주지 않는다는 보고가 있었으나 이러한 특정 포인트에 대한 장기 시험결과에는 없다. 따라서 소아, 특히 사춘기 이전의 소아를 이 약으로 치료할 때 이러한 포인티터에 미치는 메트포르민의 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 12 세 이하의 소아에서 메트포르민의 유효성 및 안전성은 12세 이상의 소아에서의 유효성 및 안전성과 차이가 없었으나 10~12세 연령의 소아에 메트포르민을 처방할 때 특별한 주의를 기울여야 한다는 것을 인정한다.

9. 고령자에 대한 투여

- 고령자의 신기능 감소와 관련하여 : 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 메트포르민염산염 및 글리메파리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메파리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부족해진 신기능을 갖는 환자에서는 약학적 안전성이 있을 무작응의 위험이 있기 때문에, 정상적인 기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

10. 임상검사이때의 영향

- 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 해모글로빈/헤마토크리트, 적혈구지수)와 신기능(혈장크레아티닌)의 모니터링은 최소 1 년을 기준으로 행해야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적아구성빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 의심이 있다면 비타민 B12 혈장기능을 모니터링해야 한다.

11. 고평투여시의 처치

- 이 약은 글리메파리드를 함유하고 있으므로 과량투여시 저혈당이 발생할 수 있다. 글리메파리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알려야 한다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능한 모든 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다. 약의 소실 또는 신장학적 결과가 없는 경도의 저혈당 증상은 경구용 포도당을 투여하거나 약을 용량 및/또는 식사 패턴을 조정하여 적극적으로 치료하여야 한다. 황이해는 위험이 없는 것을 의사가 확인할 때까지 만만한 모니터링을 계속해야 한다. 글리메파리드의 위장흡수를 막기위해 초기에는 구도를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 활성탄노름(해제)을 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다. 성상, 심중 이상, 양이 흡수나 경우, 위세제를 실시해야 하고 혈당만 및 황탄노름을 사용한다. 이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신장이 나타나는 경우는 급급상황으로, 즉각적인 조치와 입원치료를 요한다. 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 높은 포도당 용액을 정맥 투여(예를 들어, 50% 포도당 용액을 급속 정맥 내 투여 또는 20% 포도당 용액 40 mL를 서서, 이후 혈당값 100mg/dL 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 점적주사한다. 성인의 경우 글루카곤을 투여(예를 들어 0.5 내지 1 mg을 정맥, 피하 또는 근육주사하는 것도