MG492641/02

전문의약품

경구용 혈당강하제

유한메트포르민 서방정

500mg
750mg
1000mg

(메트포르민염산염)

【원료약품 및 분량】 1정 중

유한메트포르민 서방정 500mg
- 유효성분 : 메트포르민염산염(BP) ---------------------- 500mg
- 첨가제(타르색소) : 황색203호, 황색5호, 청색2호
- 기타 첨가제 : 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메타규산알루민산마그네슘, 스테아르산, 탤크, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03F620060)

유한메트포르민 서방정 750mg
- 유효성분 : 메트포르민염산염(BP) ---------------------- 750mg
- 첨가제 : 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메타규산알루민산마그네슘, 포비돈, 스테아르산, 탤크, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 분홍색(03F640016)

유한메트포르민 서방정 1000mg
- 유효성분 : 메트포르민염산염(BP) ---------------------- 1000mg
- 첨가제 : 히프로멜로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜6000, 탤크, 합성파라핀

【성 상】

유한메트포르민 서방정 500mg		유한메트포르민 서방정 750mg		유한메트포르민 서방정 1000mg	
연한 노란색의 장방형 필름코팅정		분홍색의 장방형 필름코팅정제		흰색의 장방형 서방성 필름코팅정	
앞 면	뒷 면	앞 면	뒷 면	앞 면	뒷 면
YH	M500	Y H	M750	Y H	1000M

【효능 · 효과】

식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 성인 환자의 치료. (특히, 과체중인 당뇨병 환자)

- 이 약은 단독요법 또는 다른 경구용 혈당강하제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있습니다.

【용법 · 용량】

투여 용량은 개인별로 약물효과와 내약성을 근거로 결정되어야 하며, 1일 추천 최대용량을 초과하지 않아야 합니다.

- 일반적인 초기용량은 1일 1회 메트포르민염산염서방정 500mg을 저녁식사와 함께 투여합니다.
- 일주일 후에 혈당수치를 측정하여 용량을 조절해야 합니다. 위장관계 이상 반응은 점진적인 용량증가로 개선될 수 있습니다. 최대용량은 하루 2000mg 입니다.
- 용량을 증가할 때는 매 주 500mg씩 증가시켜야하며, 하루 최대 2000mg까지 저녁식사와 함께 투여할 수 있습니다. 1일 1회 최대 2000mg까지 사용해도 혈당조절이 이루어지지 않으면 1000mg 1일 2회 투여를 고려하며, 이 때 2회 모두 식사와 함께 투여합니다.
- 이미 메트포르민정으로 치료받고 있는 환자에서는 본 제제의 초기용량은 속효성 메트포르민정의 1일 용량과 동일합니다. 1일 2000mg이상의 속효성 메트포르민정을 복용하고 있는 환자에서 본 제제로 전환은 추천되지 않습니다.
- 투약 개시 및 용량 조절 시 이 약에 대한 치료반응을 측정하고 최소 유효용량을 확인하기 위하여 공복 시 혈당을 측정해야 합니다. 혈중 당화 혈색소 농도를 약 3개월 간격으로 측정하여야 합니다.
- 이 약의 치료 목표는 단일요법으로 투여하거나, 설포닐우레아계 또는 인슐린과 병용투여 시, 최소 유효용량으로 투여하여 공복 시 혈당과 혈중 당화 혈색소 농도를 정상 수준 혹은 정상과 가까운 수준으로 감소시키는 것입니다.

신장애 환자

이 약은 stage 3a의 중등도 신장애 환자(크레아티닌청소율[CrCl] 45≤~<60ml/min 또는 사구체여과율(GFR) 45≤~<60ml/min/1.73m^2) 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있습니다.

- 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg을 투여합니다. 1일 최대 투여 용량은 1000mg 입니다. 신기능을 3-6개월 마다 면밀히 관찰해야 합니다.
  크레아티닌청소율 또는 사구체여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.
2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율<45ml/min 또는 사구체여과율<45ml/min/1.73m^2), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
2) 급성 및 불안정형 심부전 환자
3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥 담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성 신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율 >60ml/min/1.73m^2인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60ml/min/1.73m^2), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.)
4) 이 약의 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자
   [제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.]
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 합니다.
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
11) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.(유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)

1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.
   (단, 유한메트포르민 서방정 500mg에만 해당)

4. 이상반응

시판 후 조사와 임상시험 결과에서 이 약을 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했습니다.

다음과 같은 부작용이 이 약을 투여 받을 때 나타날 수 있습니다.

빈도는 다음과 같이 정의됩니다. 매우 일반적 : >1/10 일반적 : >1/100, <1/10 일반적이지 않음 : >1/1,000, <1/100 드묾 : >1/10,000, <1/1,000 매우 드묾 : <1/10,000

1) 대사와 영양 장애
   매우 드묾 : 메트포르민의 장기간 투여 시 비타민 B_{12}의 흡수 및 혈장 레벨의 감소. 이러한 변화는 일반적으로 임상적 유의성 없이 나타납니다. 매우 드묾 : 유산산증.
   유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적 되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적 입니다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생합니다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다.
   유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타납니다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과 적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것입니다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다. 덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 합니다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다. 유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반합니다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있습니다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있습니다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 합니다. 유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황입니다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다.
2) 신경계 장애
   일반적 : 미각 손상
3) 위장관 장애
   매우 일반적 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애. 이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라집니다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있습니다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있습니다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 합니다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있습니다.
4) 피부 및 피하조직 장애
   매우 드묾 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단합니다.

5. 일반적 주의

1) 신기능에 대한 모니터링 : 이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 정기적으로 사구체 여과율을 평가해야 합니다. 신기능이 정상인 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 합니다. 크레아티닌 청소율이 <45ml/min (사구체여과율<45ml/min/1.73m^2)인 경우, 이 약 투여를 중지합니다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우(고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요합니다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 합니다.
2) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립 된 환자에 대하여만 적용을 고려 합니다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의합니다.
3) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요없게 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 유의합니다.
4) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.
5) 심기능 : 심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높습니다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장 기능 모니터링을 통해 투여할 수 있습니다.
6) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다.
7) 비타민B_{12}치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B_{12}수치가 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B_{12}- 내부인자 복합체로부터 B_{12}흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중지나 비타민 B_{12}를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 B_{12}나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B_{12}값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B_{12}측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다.
8) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.
9) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민염산염을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생 합니다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있습니다. 메트포르민염산염의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여합니다.
10) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있습니다. 이러한 시기에는 메트포르민염산염을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있습니다. 메트포르민염산염은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있습니다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하됩니다. 질환의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에 일어나는 이러한 현상은 2차 실패로 알려져 있고, 초기 치료기간 동안 약물이 효과가 없는 1차 실패와는 구별됩니다. 메트포르민염산염과 설포닐우레아 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있습니다.
11) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킵니다.
12) 환자들에게 메트포르민염산염과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 합니다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 합니다. 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 합니다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 메트포르민염산염을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 합니다. 환자에게 메트포르민염산염을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 합니다. 메트포르민염산염과 경구용 설포닐 우레아와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 메트포르민염산염 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않습니다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 합니다.
13) 경구혈당강하제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고된 바 있습니다. 이러한 경고는 제 2형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방 하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기초합니다. 5~8년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨부타미드(1.5g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜폴민(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP는 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔습니다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공 합니다. 환자에게 메트포르민염산염과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 합니다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물(톨부타미드)과 비구아니드계 중 하나(펜폴민)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강하제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 합니다.
14) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 합니다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있습니다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 합니다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용합니다.
15) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구 지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 합니다. 메트포르민염산염으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심된다면 비타민 B_{12}결핍 가능성을 확인해야 합니다.
16) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 합니다.

6. 상호작용

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
   - 혈당강하 작용을 증가시키는 약제
     인슐린제제, 설포닐아미드계 및, 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등)
   - 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
     에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제
2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가됩니다.
   - 공복 또는 영양실조
   - 간장애
     음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.
3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있습니다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 합니다. (2.다음 환자에게는 투여하지 마십시오. 참조)
4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 큽니다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.
5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물 상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냅니다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킵니다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킵니다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.
6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킵니다. Tmax와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킵니다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질입니다.
   - OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있습니다.
   - OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있습니다.
   - OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있습니다.
   - OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있습니다.

   따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다.
   또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 합니다.
8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다. 메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여
   임부 또는 임신 하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.(동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있으며 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉽습니다.) 최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산전후 사망률과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해입니다.
2) 수유부에 대한 투여
   이 약은 모유로 분비되며 이 약에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았습니다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않습니다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 17세 미만의 소아에게 투여는 권장되지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 이 약은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다.

11. 기타

1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물 동태학적 성질을 나타내지 않습니다.
2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배입니다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었습니다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었습니다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다. 복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다. 암·수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았습니다.
3) 체중에 대한 영향 : 일반적으로 사용되는 다른 혈당강하제(설포닐우레아계, 치아졸린디온계 등)와 비교할 때, 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 치료 시 체중 증가를 일으키지 않아 유익합니다. 체중을 유지하거나 감소시켜 체중 증가와 관련된 다른 위험 요소들을 제한합니다. 장기간 사용 시 보다 안정적인 혈당 조절 및 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킵니다. 성인과 소아에 대한 임상시험에서 이 약은 체중증가 없이 혹은 약간의 체중 감소와 함께 혈당 조절을 개선시켰습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 합니다.

13. 의약품동등성시험정보(유한메트포르민서방정1000mg에 해당)

가. 시험약 유한메트포르민서방정1000밀리그램(메트포르민염산염)[(주)유한양행]과 대조약 글루코파지엑스알서방정(메트포르민염산염)[머크(주)]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 41명(공복) 및 30명(식후)의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

〈공복〉

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim24hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	글루코파지엑스알 1000밀리그램서방정 (메트포르민염산염) [머크(주)]	7585±2338	1272±375	3.00 (2.00~5.00)	5.23±1.88
시험약	유한메트포르민 서방정1000밀리그램 (메트포르민염산염) [(주)유한양행]	6920±2399	1140±408	3.00 (1.00~5.00)	6.00±4.32
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log 0.8327 ~ 0.9949	log 0.8106 ~ 0.9749	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 41)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈식후〉

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim24hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	글루코파지엑스알 1000밀리그램서방정 (메트포르민염산염) [머크(주)]	9816±2174	925.2±157.0	4.50 (4.00~8.00)	4.25±0.58
시험약	유한메트포르민 서방정1000밀리그램 (메트포르민염산염) [(주)유한양행]	9724±2216	900.0±149.1	4.50 (4.50~10.00)	4.35±0.61
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log 0.9248 ~ 1.0577	log 0.9478 ~ 0.9990	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 30)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【사용기한】 외부포장에 표기

【포장단위】

유한메트포르민서방정 500mg,750mg - 30정, 300정
유한메트포르민서방정 1000mg - 30정, 100정

※ 이 제품은 정부의 "소비자분쟁해결 기준"에 의거 구입처를 통하여 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경내용은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.

※ 이 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

첨부문서 개정연월일 2021. 5. 1

제조판매자
유한양행
본 사 : 서울시 동작구 노량진로 74
공 장 : 충북 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 219

홈페이지 : www.yuhan.co.kr
소비자상담실 : 080-024-1188
(수신자 요금부담)