

복합 혈당강하제 레파넴엠정 1/500mg・2/500mg(레파글리니드/메트포르민염산염)

레파넴엠은 서로 다른 혈당강하 작용기전을 갖는 레파글리니드와 메트포르민이 상호보완적인 작용을 통해, 제2형 당뇨병 환자의 혈당을 효과적으로 조절하도록 설계된 복합 혈당강하제입니다. 레파글리니드는 meglitinide계 약물로서 췌장의 베타세포에 작용하여 인슐린 분비를 신속히 촉진시킬 뿐만 아니라, 약효 지속시간이 짧아 상대적으로 책정에 부담을 덜 주고 저혈당의 위험이 적어 식후 혈당 조절에 유용합니다. 메트포르민은 biguanide계 약물로서 인슐린 분비에는 영향을 미치지 않고 장과 내에서 포도당 흡수 억제, 간에서 포도당 합성 억제, 미토콘드리아에서 인슐린 저항성을 개선함으로써 혈당강하작용을 나타냅니다.

【원료약품의 분량】1정 중			
・1/500mg		・2/500mg	
레파글리니드(USP)	1mg	레파글리니드(USP)	2mg
메트포르민염산염(BP)	500mg	메트포르민염산염(BP)	500mg

【성상】
・1/500mg: 흰색과 황색의 장방형 이중정제
・2/500mg: 흰색과 적색의 장방형 이중정제

【효능·효과】
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 있는 경우
- 레파글리니드와 메트포르민 병용요법의 대체

【용법·용량】
- 권장 용량：투여 용량은 개인별로 약효 효과와 내약성에 근거로 결정되어야 하며, 이 약은 1일 최대 레파글리니드 10mg/메트포르민 2500mg까지 2~3회로 나누어 투약합니다. (3회 투여량은 레파글리니드 4mg/메트포르민 1000mg을 초과하지 않아야 합니다.

이 약으로 병용요법을 개시 유지하는 것은 각 환자들에게 맞게 의사가 결정하여야 합니다. 이 약에 대한 치료반응을 측정하기 위해 혈당을 모니터링 해야 합니다.
식전15분 내에 복용하는 것이 좋으며, 식전30분에서 식사 직전까지 복용시간을 조절할 수 있습니다. 식사를 거를 경우 해당 식사에 대한 이 약의 복용을 하지 않아야 합니다.
- 메트포르민 단독요법으로 혈당조절 효과가 불충분한 경우：메트포르민 단독 요법으로 혈당조절 효과가 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 레파글리니드와 메트포르민 복합제를 처방하는 것이 고려될 수 있습니다. 권장 복용방법은 이 약 레파글리니드/메트포르민 1/500mg으로 식전15분~28분 투여하며, 레파글리니드 2mg과 메트포르민 500mg을 하루 3회 식사 후와 혈당 반감을 근거로 용량 증가는 점진적으로 이루어져야 합니다.
- 레파글리니드와 메트포르민 병용 투여하는 것은：레파글리니드와 메트포르민 단일제 병용 투여에서 이 약으로 전환할 경우 이 약의 용량은 레파글리니드와 메트포르민의 기존 투여 용량으로 개시될 수 있습니다. 목표하는 혈당 수치 밑으로 떨어질 일일 최대 용량까지 적정할 수 있습니다.

기존에 다른 경우로 혈당강하제 투여 중 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성과 유효성에 대한 연구는 이루어지지 않았으나, 제2형 당뇨병 치료요법의 이러한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.

【사용상의 주의사항】
1.경고
①레파글리니드
레파글리니드는 다른 인슐린 분비 촉진제와 마찬가지로 저혈당증을 유발할 수 있습니다. 메트포르민과의 병용 투여는 저혈당증의 위험을 증가시킵니다.
②메트포르민염산염
심한 유산성증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있습니다.

2.다음 환자에게는 투여하지 마십시오.
① 실험동물 허혈성), 급성심근경색과 패혈증과 같은 생체모방 약 기원 수 있는 신장질환이나 신장 장애(혈청 크레아티닌 ≥1.5mg/dL, BUN値, ≥14mg/dL, BUN値 또는 비정상적 크레아티닌 상승) 환자
② 제2형 당뇨병, 호흡을 동반하거나 동반하지 않는 당뇨병성 케톤산증은 포화하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자 (제2형 당뇨병과 당뇨병성케톤산증은 인슐린으로 치료됩니다.)
③ 레파글리니드와 메트포르민염산염 또는 이 약에 포함된 성분과 과민증이 있는 환자
④ 간 기능 장애 환자(혈청산탄산 기능은 유산성증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에서는 이 약의 투여를 피해야 합니다.), 폐 장애, 중증의 폐 기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취, 갈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
⑤ 약물치료가 필요한 오행성 신부전 환자
⑥ 방사선 요오드 조영검진을 정맥 내 투여하는 간에서：정맥요조영술, 경막관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 경피관조영술을 통해 받는 핵진단성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산성증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사기 계통된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지하여야 하고, 48시간 이후에 신기능을 평가하고 정상으로 판정된 이후에만 치료를 재개합니다.)
⑦ 중증감염증 또는 중증 외상성 전신성마에 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구투여 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판정될 때 치료를 다시 시작해야 합니다.

⑧ 수수 과중의 환자(음주과 수의 섭취에 제한을 받지 않음) 이 약은 수수 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판정된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
⑨ 영양불균형, 기생충, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
⑩ 절미브로진을 투여 받고 있는 환자
1) 일부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

6.상호작용
1)양이온성 약물：이온적으로 신체조직 분배에 의해 배설되는 양이온성 약물들(아미노라이드, 다극산, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴나딘, 퀴닌, 리니디딘, 트리메타딘, 트리에토프림과 반코마이신)은 공통 신체조직 수용체를 두고 경쟁함으로써 메트포르민과 상호작용을 할 가능성이 있습니다. 군위 신체조직 배설계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 복용하는 환자에서 주의 깊은 환자 모니터링과 이 약과/또는 경쟁 약물의 용량 조절이 필요합니다.

2)CYP2C8와 CYP3A4 억제제/유도제：레파글리니드는 주로 CYP2C8에 의해 대사되어 CYP3A4에 의해서는 더 적은 범위에서 대사됩니다. 2C8을 저지하는 약물(진미브로진, 트리클로렌, 테페라지콜스, 3A4를 억제하는 약물(이트라코나졸, 케토코나졸), 또는 CYP2C8/3A4 유도 약물(타르핀)은 레파글리니드의 약동학과 약력학에 영향을 미칠 수 있습니다. 건강한 피험자에게 절미브로진과 레파글리니드의 병용 투여를 평가하는 상태 내 시험 자료에서 혈청 레파글리니드 농도가 유의하게 상승하는 것으로 나타났습니다. 절미브로진은 레파글리니드 농도를 한자까지 증가시키므로 이 약과 함께 복용하지 않아야 합니다. 절미브로진과 이트라코나졸을 동시에 투여 중인 환자에서 레파글리니드 농도는 20배 이상 증가합니다.
【레파글리니드】
1)다음 약물들은 레파글리니드의 혈당 강하 작용을 증강시킬 수 있습니다：절미브로진, 클라피로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 트리에토프림, 다른 당뇨병 치료제, 모노아민 산화효소 저해제(MAOi), 비선택성 베타차단제, ACE 저해제, NSAIDs, 살리실산염, 오프로렌도드, 알코올, 실폰아이드, 사이클로스포린, 글루탐티페론, 쿠마린, 프로베나이드 및 단백용화 스테로이드제
CYP2C8 저해제인 절미브로진과의 병용투여는 건강한 피험자에서 AUC는 8.1배, Cmax는 2.4배 증가했습니다. 반감기는 1.3시간에서 3.7시간으로 증가하였고, 7시간제 레파글리니드와 혈당농도는 절미브로진에 의해 28.6배 증가했습니다. 레파글리니드와 절미브로진의 병용투여는 금기입니다.
CYP2C8 저해제인 트리에토프림(600일로그램, 1일 2회 투여)과 레파글리니드(0.25일로그램의 당화투여)의 병용투여는 레파글리니드의 AUC, Cmax 및 반감기를 약간 증가시켰습니다(각각 1.6배, 1.3배, 1.2배). 그러나 혈당수치에 대한 통계적으로 유의한 영향은 없었습니다. 레파글리니드를 더 적게 투여한 치료에서는 약동학적 효과가 충분히 낮은 것으로 관찰되었습니다. 레파글리니드 0.25일로그램과 트리에토프림 320 일로그램 이상의 용량을 병용투여한 경우 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에, 이런 경우 병용투여 할 때 주의사항이 전달되어야만 합니다. 병용투여가 필요하다면, 혈당을 주의 깊게 모니터링하고 임상적인 관찰이 세밀하게 이루어져야 합니다.
- 네티마데는 저혈당 증상을 유발시킬 수 있습니다.
- 일교율은 레파글리니드의 혈당 강하 작용을 강화시키고 지속시킬 수 있습니다.

2)다음 약물들은 레파글리니드의 혈당 강하 작용을 감소시킬 수 있습니다.
경구용 피임제, 라팜틴, 바르비탈루, 카나미데인, 치자이데 및 다른 이노제, 페노티아진, 에스트로겐, 페니토인, 니코틴산, 이소니아지드, 코다코스테로이드제, Danazol, 감성성 호르몬제 및 고강진성 흥분제
3)레파글리니드는 다극산, 테오필린 또는 와파린의 약동학적 성질에 영향을 주지 않습니다.
4)레파글리니드는 시메티딘의 투여를 약동학적으로 약화시킴에 영향을 받지 않습니다.
5)시메티딘 시험에서 레파글리니드는 CYP3A4 및 CYP2C8에 의해 대사되다고 알려져 있습니다. 결과적으로 레파글리니드의 대사는 대사효소의 저해 및 유도에 의해 대사효소시스템을 영향을 주는 약물에 의해 변할 수 있습니다. 이 약과 CYP2C8 및 CYP3A4의 유도 및/또는 저해하는 약물을 병용하는 환자는 주의가 필요함다. CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 케토코나졸, 이트라코나졸 및 에리스로마이신과 같은 항진균제는 레파글리니드의 혈당 농도를 증가시킬 수 있고, CYP2C8을 저해하는 것으로 알려진 트리에토프림, 절미브로진 및 몬테루카스트와 같은 약물도 레파글리니드의 혈당 농도를 증가시킬 수 있습니다.
CYP3A4 및 / 또는 CYP2C8을 유도하는 약물로는 라팜틴, 바르비탈루 및 퀴나미데인이 있습니다.
6)경장제 CYP3A4와 CYP2C8 유도제인 라팜틴은 레파글리니드의 대사에 대한 경쟁자와 저해제의 역할을 동시에 합니다. 라팜틴(600일로그램)을 7일 동안 2회 투여한 후 7일째 되는 날에 레파글리니드(당화투여로 4일로그램)를 병용투여 한 결과 유도작용과 저해작용이 모두 작용하여 AUC가 50%로 감소하였습니다. 라팜틴을 더 마지막으로 투여한 후 24시간 뒤에 레파글리니드를 투여하였을 때, 레파글리니드의 AUC가 80%가 되었습니까(유도작용만의 결과). 레파글리니드는 작은 역할을 하는 것으로 나타났습니다. 이의 요구량은 증가시켜 주의 깊은 혈당농도수치 모니터링에 따라 용량을 조정하는 것이 필요할 것입니다. 이 때 혈당농도 수치는 라팜틴을 종료까지(검정 저해), 연속투여 시(유도/저해의 결과)와 라팜틴의 투여를 중지했을 때(유도작용) 및 라팜틴의 유도작용이 거의 없고 고 상강되는 투여 중지 후 2주일 후의 수치에 기초합니다.

7)시험관내 시험에서 레파글리니드는 CYP3A4 및 CYP2C8에 의해 주로 대사되는 것으로 나타났습니다. 레파글리니드는 유기 음이온 전달 단백질(organic anion transporting protein, OATPiB)을 통한 능동적인 수 섭취(uptake)의 기질입니다. 건강한 피험자를 대상으로 한 임상 연구에서 CYP2C8이 레파글리니드의 대사에 가장 중요한 효소이고, CYP3A4는 작은 역할을 하는 것으로 나타났습니다. 그러나 CYP2C8기 저해된 경우 CYP3A4에 대한 대사 비율이 증가될 수 있습니다. 결론적으로 이러한 cytochrome P450 효소에 영향을 주는 약물에 의해 레파글리니드의 대사가 저해되거나 증가될 수 있습니다.

8)CYP28와 CYP3A4 둘 다를 저해하는 약물인 레파글리니드와 동시에 투여할 경우 특별한 주의가 필요합니다. OATPiB에(, 사이클로스포린)을 저해하는 약물들은 레파글리니드의 혈당 농도를 증가시킬 수 있어 레파글리니드와 병용투여가 필요하다면, 혈당을 주의 깊게 모니터링하고 임상적인 관찰이 세밀하게 이루어져야 합니다.
건강한 피험자를 대상으로 한 임상 연구에서 사이클로스포린(600mg, 12시간 간격으로 28) 연속 투여와 레파글리니드(0.25일로그램)의 당화투여의 병용투여는 레파글리니드(0.25일로그램)의 Cmax를 1.8배, AUC를 2.5배 증가시켰습니다.
8)건강한 피험자를 대상으로 한 임상 연구에서 CYP2C8와 CYP3A4의 중등도 저해제인 테페라지콜스(30mg/kg/day, 4일)와 레파글리니드(당화 투여, 0.5mg)를 병용 투여 시 레파글리니드의 전신 노출(AUC)은 대조군 대비 2.3배까지(90% CI, 2.03~2.63) 증가시켰고 Cmax는 1.6배(90% CI, 1.42~1.84) 증가했으며 약간의 유의한 혈당 강상을 나타냈습니다. 상호작용은 레파글리니드 0.5mg 보다 높은 용량에 대해서는 수렴되지 않았으므로 테페라지콜스 이 약의 병용투여는 피해야 합니다. 만약 병용투여가 필요하다면 주의 깊은 임상 모니터링과 혈당 모니터링이 행해져야 합니다.

3.다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.
(유산성증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)
1)부규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2)심각한 근육통
3)상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4.이상반응

1) 가장 빈번하게 관찰된 이상반응：

【레파글리니드】

레파글리니드에 대한 임상시험에서 가장 흔하게 보고되는 이상반응(5%은 저혈당이며, 이는 레파글리니드로 치료한 환자의 증상을 일으킵니다.)
【메트포르민염산염】
메트포르민염산염으로 치료한 경우 가장 흔하게 보고되는 이상반응(5%)은 위장장애(성예：설사, 오심, 구토)이며, 메트포르민염산염의 투여량이 높을수록 더 빈번하게 나타납니다.

2) 임상시험 사례 경험

* 임상시험이 다양한 조건 하에서 수행되었기 때문에, 한 시험약에 대한 임상시험에서 관찰된 이상반응 발병률은 다른 시험약의 임상 시험에서의 이상반응 발병률과 직접적으로 비교할 수 없고, 실제 관련된 비율을 반영할 수 있습니다.

① 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자：메트포르민 단독투여로 혈당조정이 되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 메트포르민과 레파글리니드를 6개월간 병용투여한 무작위 임상시험에서 관찰된 가장 흔한 이상반응은 다음 표 과 같습니다.

표 1. 메트포르민 단독투여로 혈당조정이 되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 레파글리니드를 메트포르민에 추가 병용투여한 임상시험에서 병용투여한 환자의 10% 이상에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	레파글리니드 및 메트포르민 병용투여	메트포르민 단독투여	레파글리니드 단독투여
	환자수(%)	환자수(%)	환자수(%)
노출된 환자수	27	27	28
위장관계 장애	9 (33)	13 (48)	10 (36)
설사	5 (19)	8 (30)	2 (7)
오심	4 (15)	2 (7)	1 (4)
저혈당증 ¹⁾	9 (33)	0 (0)	3 (11)
두통	6 (22)	4 (15)	3 (11)
심기도감염	3 (11)	3 (11)	3 (11)

* intent to treat population

¹⁾ 중증의 저혈당증(다른 사람의 도움이 필요한만 한 저혈당증)의 사례는 없었음.

② 레파글리니드 단독투여 임상시험에서의 실험관계 이상반응：

레파글리니드와 실포닐우레이제 약물은 비교하는 1년간의 시험에서 혈성중의 발병은 두 치료군 모두 1.8% 있었고, 통증의 발병은 레파글리니드군의 1.8%에서, 실포닐우레이제군의 1.0%에서 발생하였습니다. 다른 실험관계 이상반응(고혈압, 비정상적 EKG, 심근장애, 부정맥, 심계항진)은 1% 이하였고, 레파글리니드와 대조제 간의 차이는 없었습니다.

통제된 대립임상시험에서 해혈을 포화하는 중증의 실험관계 이상반응의 전체 발생률은 실포닐우레이제 약물(3/498, 3%)보다 레파글리니드(5/1222, 4%)에서 더 높았습니다. 1년간의 대립시험에서 레파글리니드와 다른 경구용 혈당강하제(예：글리베타지드, 글리메타지드)에서 관찰된 비율을 비교하였을 때, 레파글리니드는 과도한 저산소와 연관성이 있었습니다.

7)개의 대립임상시험에서는 NPH-인슐린(431명)과 레파글리니드의 병용투여군, 인슐린 단독군(388명) 또는 다른 병용군(실포닐우레이제와 NPH-인슐린 병용 또는 레파글리니드와 메트포르민의 병용(20명)을 포함하였습니다. 2개의 임상시험에서 NPH-인슐린과 레파글리니드의 병용투여군에서 심근허혈의 중증의 이상 반응이 62인(4%) 있었고, 다른 시험에서는 인슐린 단독투여군에서 12인(3%) 있었습니다.

3)치환 후 주의

다음의 추가적 이상반응은 레파글리니드 치환 후 사용되는 동안에 확인되었으며 이러한 반응은 불확실한 규모와 정도로부터 자체적으로 보고된 것으로, 이 약에 대한 노출과와 인과관계 또는 분포는 일반적으로 신뢰할 정도로 평가할 수 있습니다.

레파글리니드에 대한 치환 후 주의에서 다음의 이상반응이 드물게 보고되었습니다：발모, 오행성 빈혈, 책정제, 스티븐스존슨 증후군, 황달과 간염을 포화하는 중증의 간기능 장애가 있습니다.

5. 임상적 주의

1) 유산성증：유산성증은 드물지만 이 약을 투여하는 중에 메트포르민이 촉진되어 발생할 수 있는 심각한 대사성 증후群입니다. 유산성증이 발생하는 경우 대략 50%가 치명적입니다. 유산성증은 당뇨병 포화한 여러 병태생리학적 상태와 연관되어 있는 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수 있습니다. 유산성증은 혈청 유산 수値5mmol/L 초과)의 증가, 혈청 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형, 유산/피루브산염비율이 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산성증의 원인일 경우 일반적으로 혈청 메트포르민 농도가 5mg/ml을 초과하는 것으로 나타났습니다.

메트포르민 투여 받는 환자에서 보고된 유산성증 발생률은 매우 낮습니다(건강한 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 임상시험을 통해 메트포르민염산염에 노출된 연간 20,000명 이상의 환자에서 유산성증이 보고된 바 있습니다. 보고된 사례는 대인상 신진환 및 신장관류저하를 포함한 유위한 신장장애)이거나, 종종 여러 병준에는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병준 약물이 있는 환자 환자에서 일차적으로 발생하였습니다. 약물치료는 필요하는 오행성 신부전이 있는 환자, 특히 불균형 또는 급성 오행성 신부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산성증의 위험이 증가됩니다. 따라서 유산성증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최소 유효용량을 투여함으로써 유의적으로 감소될 수 있습니다. 특히, 노인환자에게 투여 시 신기능을 주의 깊게 모니터링 해야합니다. 80세 이상 환자는 유산성증이 발생하기 쉽기 때문에, 크레아티닌 청소율 측정 결과 신기능의 감소가 있음이 확인되지 않는 한 이 약의 투여를 개시해야만 합니다. 저산소증, 탈수 또는 패혈증이 있는 경우 이 약의 투여를 신속하게 중단해야 합니다. 간 기능 손상이 있을 경우 유산 제거 능력이 한자까지 저하되기 때문에 간질환이 있는 환자 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 일교율이 유산 대사에서 메트포르민의 효과를 중가시키므로 이 약을 복용하는 환자 들은 급성 또는 만성적으로 과도한 알코올 섭취를 하지 않도록 주의해야 합니다.

【메트포르민염산염】

1)다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰해서 투여합니다.
- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 실포닐우레이제 및 실포노소제 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백용화스테로이드, 구아니티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
니페디핀, 고강진성, 코르티코스테로이드, 감성성호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치자이제 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아지제 약제, 피니토인, 겐페콜 제형제
2)알코올：특히 다음과 같은 환경에서 신장 일교율 증폭기에 유산성증의 위험성이 증가됩니다.
- 급독 또는 영양실조
- 간기능 저하
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 합니다.

3)요도드 표지 조영제：신부전은 요도드 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민을 복용할 수 있으며 유산성증의 위험성에 영향을 줄 수 있습니다.
요도드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작될 때 메트포르민을 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다.

4)절미브로이드：제2형 당뇨병 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부리이드의 병용 투여는 메트포르민의 약동학적 또는 약력 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리부리이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 변화가 클지나. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 병용 농도와 약력 동태학적 효과간의 상관관계는 있는 것은 이러한 상호 작용의 일부가 불명확하다는 것을 나타냅니다.
5)루로세미드：건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 루로세미드의 약동상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약동동학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈습니다. 루로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 일시적인 변화 없이 메트포르민의 혈당농도를 증가시켰다. 혈청 Cmax를 22%, 혈청 AUC를 15% 상승시켰다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 루로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 루로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시켰다. 만성적으로 메트포르민과 루로세미드를 병용투여 하었을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.
6)니페디핀：장기간 건강한 피험자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약동상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과 병용투여할 때 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시켰다. 오행성증 증가시켰다. Tmax와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시켰다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다.

7)신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유위한 혈액학적 변화를 야기하거나 신체조직 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물：이온적으로 신장 신체조직 분비로서 배설되는 양이온성 약물들(음이 아미노라이드, 다극산, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴나딘, 퀴닌, 카티나딘, 트리메타딘, 트리에토프림과 반코마이신)은 일반적 신장 신체조직에 대한 경쟁요인과 메트포르민과 작용할 가능성이 있습니다. 장기간 지인제에 대한 영향은 미미하고 또한 지에서 관찰된 메트포르민과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민의 최대 혈당농도와 전체 혈당농도를 60% 상승시키고, 혈청과 전혈종의 메트포르민 AUC를 40% 증가시켰다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었습니다. 메트포르민은 시메티딘의 약동 동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았습니다. 이러한 약물 상호작용이 이온적으로는 가능하나(시메티딘은 지), 군위 세포 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여하는 환자는, 자제한 모니터링과 메트포르민과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조정이 추천됩니다.

8)1)：건강한 피험자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약동동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다.

메트포르민이 혈당 단백질과 결합하는 것은 무시해도 줄 정도이므로, 혈당 단백질과 평형위하게 결합하는 실포노소와 비교할 때, 살리실산, 실폰아이드, 클로르페니콜과 프로베나이드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적습니다.

7.임부 및 수유부에 대한 투여

1)임부에 대한 투여

이 약으로 병용 생성성 연구는 이루어지지 않았고 이 약 또는 이 약에 포함된 각 성분들이 임부에 투여되었을 때 태아에게 위해를 끼치는지의 여부는 밝혀지지 않았습니다. 이 약은 임부에 사용해서는 안 됩니다.

【레파글리니드】

첫째부터 레파글리니드를 40배 용량으로 투여하고 토끼에서 약 0.8배에 해당하는 임상적 노출(mg/m² 단위)이 있을 때 기형 발생은 유발되지 않았습니다. 임신 기간 1~22일 동안에 수유 중에 임상적 노출 정도(mg/m²당량) 15배의 노출이 있었던 토프로부터 태어난 새끼에서 출생 후 상용량의 단독, 복합, 혹은 단일 투여되었습니다. 임신 기간 1~22일 동안 임상적 노출 정도(mg/m²당량) 2.5배의 노출이 있었던 경우 도는 임신 기간 1~16일 동안 고용량 투여를 한 장에 이러한 현상은 나타나지 않았습니다. 새끼에 대한 노출은 이직까지 이루어지지 않았으므로 임신 또는 수유 중 레파글리니드 투여의 안전성은 확립되지 않았습니다.
【메트포르민염산염】

첫째나 토끼에서 1일 600mg/kg까지의 용량으로 메트포르민을 투여하였을 때 기형 발생은 일어나지 않았습니다. 이는 체중증가에 기초한 첫째와 둘째 각각에 대하여 비교 시, 이 약의 메트포르민에 대한 인체의 1일 최대용량에 근접하는 2000mg의 약 2~8배 정도의 노출을 나타냅니다. 태아에서의 농도를 측정한 결과 메트포르민은 태반장벽 일부를 통과함을 보였습니다.

2)수유에 대한 투여

레파글리니드 또는 메트포르민이 사람의 유즙으로 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았습니다. 유아에게 저혈당을 일으킬 수 있으므로 수유자에게 이 약은 사용해서는 안 됩니다.
수유 중인 동물에게 이 약을 투여하는 연구는 이루어지지 않았습니다. 이 약 성분인 레파글리니드와 메트포르민 각각을 수유 중인 동물에게 투여한 실험에서 유즙으로 레파글리니드와 메트포르민이 분비되는 것이 확인되었습니다.
【레파글리니드】

랫 생식 연구에서 유즙에 레파글리니드 검출이 확인되었고 새끼에서 혈당 수치가 낮아진 것이 관찰되었습니다.

혈관 내 조영 검사와 수수 절차 이전에 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 합니다.

유산성증의 시점은 감지하기 어려우며 권태, 근육통, 호흡 곤란, 심해지는 졸음, 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반합니다. 산증이 더 심해지면 지은저하, 저혈압, 저혈당 시력부절이 나타날 수 있습니다. 환자와 의사는 이러한 증상등의 중요성에 대해 알고 있어야 하며 환자는 만약 이러한 증상이 나타나면 경우 의사가 즉시 일려야합니다. 환자의 상태가 명확히 규명되기 전까지 이 약의 투여를 중지해야 합니다.

혈청 전혈종, 케톤, 혈당, 필요한 경우에는 혈액 pH, 유산 농도, 혈청 메트포르민 농도가 유용한 지표로 이용될 수 있습니다. 또한, 유산성증의 의심이 큰 경우에는 유산의 측정결과를 기해야 할 것이 필요한 처치를 합니다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산성증이 발생하기 쉬우므로 주의합니다. 이 약의 특정 용량으로 환자가 안정화되면 치료의 초기에 일반적용을, 나타내는 위장관계 증상들은 이 약과 관련이 있다고 할 수 있습니다. 새끼에 나타나는 위장관계 증상들은 유산성증이나 다른 심각한 질병과 관련될 수 있습니다. 이 약을 투여 받은 환자의 공복 정맥 혈당 유산 농도가 정상 성인의 이상치인 5mmol/L 이하인 경우 반드시 유산성증이 일박복을 의미하지 않으며 잘 조절되지 않은 당뇨병 또는 비만, 과도한 신체적 활동 또는 강제 금식에 기속적 문제가 있는 것과 같은 다른 원인에 의한 것으로 설명될 수 있습니다. 케톤산증(케톤농도와 케톤 혈종의 증가) 있는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병 환자에서 유산성증은 의심해야 합니다. 유산성증은 입원 치료를 요하는 대개적 응급 상황에 해당됩니다. 이 약을 투여한 환자에서 유산성증이 일어난 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투석기 가능 (혈행동태가 양호한 조건에서 170ml/분에 이르는 청소효율으로 산증을 교정하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 신속한 혈액 투석) 권장됩니다. 이러한 처치는 패혈증과 관련된 증상 초조와 회복을 가져옵니다.

2) 신기능에 대한 모니터링：메트포르민은 대마분 신장으로 배설되고, 메트포르민 축적과 유산성증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 따라서 신장애 환자에게 이 약을 투여하면 안 됩니다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상으로 확인하여야 합니다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지합니다.
3) 간 기능 장애：간 기능 장애는 유산성증과 연관성이 있습니다. 간 기능 장애가 있는 환자는 이 약의 복용을 피하도록 합니다.
4) 알코올 섭취：알코올은 유산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시켜 유산성증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는동안 급성 또는 만성적인 알코올과 관련된지는 피해야 합니다.
5) NPH 인슐린과의 병용：레파글리니드와 NPH 인슐린과의 병용은 권장되지 않습니다. (4. 이상반응 참조)

6) 약물상호작용：레파글리니드는 CYP2C8와 CYP3A4에 의해 부분적으로 대사되어 능동적인 수 섭취(uptake)의 수송체(유기 음이온 수송 단백질 OATPiB)의 기질이 됩니다. CYP2C8, CYP3A4, OATPiB를 억제하는 약물(사이클로스포린)은 혈청 레파글리니드의 농도를 상승시킬 수 있기 때문에 레파글리니드의 용량 저하가 필요할 수 있습니다.
절미브로진은 레파글리니드 노출을 유의적으로 증가시키므로, 절미브로진은 이 약과 병용해서는 안 됩니다.

7) 저혈당에 레파글리니드를 포화하는 대부분의 혈당 강하 약물들은 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 이에 메글리니드계 약물로 치료받지 않았던 환자는 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 기저에 레파글리니드와 함께 용량으로 치료를 시작해야 합니다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양불균형한 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽습니다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에게서 식별하기 어려울 수 있습니다.

8) 비타민 B12：29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 신속한 혈액 비타민 B12 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B12-대부분자 복합제로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민 투여 중단보다 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치를 검사해야 하며, 광범한 비정상치에 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 B12 감소 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12 값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다.

9) 수술절차：수술시나 의료의 섭취 제한과 관련이 있는 장마한 절차를 제외한 어떠한 수술절차가 있는 경우 이 약의 사용을 일시적으로 중단해야 하며 환자의 경구 섭취가 정상으로 회복되고 신장 기능이 정상으로 평가될 때까지 이 약의 치료가 재개되어야만 합니다.

10)혈당조절의 실패：어떤 당뇨병 치료법으로 안정화된 환자기 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있습니다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있습니다. 이 약의 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있습니다.

11) 신장 기능 또는 메트포르민 대사에 영향을 미치는 약물과의 병용：신장 기능에 영향을 미치거나 혈행동태 변화를 야기하거나 신체조직 분배에 의해 배설되는 양이온성 약물과 같이 메트포르민 분포에 영향을 주는 약물과의 병용은 주의하여야 합니다.

12)저산소혈증 또는：어떤 원인에 의한 실험관계 허혈성), 급성 오행성신부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산성증과 연관되어 있으며 신진 질소혈증을 일으킬 수 있습니다. 이 약의 치료 반응을 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다.

13)조절되지 않은혈자의 변화：장애에 의해 제2형 당뇨병과 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 내장성 소견이 일어날 수 있습니다(이 문헌에서 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면 즉시 케톤산증이나 유산성증의 발병에 대해 평가해야 합니다. 혈청 전혈종, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈청 pH, 유산, 피루브산염과 메트포르민 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다.

14)특정 저혈의 환자：드물게 심한 유산성증, 중증의 저혈당 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등 증가하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의합니다. 또한, 유산성증 및 저혈당에 대한 주의를 태해야 할 자는 그 가족에게 충분히 경고하고 철저하게 주의시킵니다.

15)환자로부터 이 약과 다른 치료방법의 경제적 유익성과 위험성에 대해 일려야 합니다. 또한, 식이요법의 지속, 규칙적인 운동, 체계적, 정기적인 혈당검사, 약물 검사, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사와 유산성증에 대해 일려야 합니다. 유산성증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 합니다.

만약 실험할 수 없는 과중증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 일려도록 하여야 합니다. 환자에서 이 약