

메트마릴 SR정 2/500mg

(글리페리디드/메트포르민 염산염)

【참고사항 및 그 분할】
이 약 1정(1,165mg) 중
글리페리디드(EP)..... 20mg
-설포닐우레아 또는 메트포르민 염산염(USP).....500.0mg
※동물유래성분：유당수화물(기원동물:소, 사용부위: 우유)

【성상】
흰색 방형형 필름코팅의 삼중정제

【효능·효과】
인슐린 비의존성(제 2형) 당뇨병 환자에서 식이요법 및 운동요법과 병행하여, 이 약의 초기용량을 아래를 참고하여 가능한 저용량으로 개시한다.
-설포닐우레아 또는 메트포르민 염산염으로 혈당조절 효과가 불충분한 경우 -설포닐우레아와 메트포르민 병용요법의 대체

【합용·용량】

합 당뇨병용 약제는 환자 개개인의 혈당치에 따라 용량을 조절하여야 한다. 이 약의 초기용량을 아래를 참고하여 가능한 저용량으로 개시한다.

- 1)기존의 설포닐우레아 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 경우：
통상적으로 글리페리디드/메트포르민염산염으로서 1일 2/500mg이 초기용량으로 사용되며, 환자의 현재 복용중인 약물과 혈당치를 고려하여 용량을 조절할 수 있다. 이 약물 사용 전에 반감기가 긴 설포닐우레아계 약물(예, 클로포르파이드 등)을 사용한 경우는 과도한 약리작용으로 인한 저혈당이 발현되지 않도록 조심스럽게 모니터링 하여야 한다.
- 2)병용요법의 대체로 사용할 경우：
글리페리디드 및 메트포르민염산염의 기존 1일 부위 용량과 동일한 용량을 부여한다.

필요한 경우, 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 각 성분의 최대 권장용량인 글리페리디드 8mg, 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 증량하며, 이를 위해 적절한 혈당 모니터링이 이루어져야 한다. 글리페리디드는 일반적으로 4mg 이상의 용량을 부여했을 때 주야 다른 기의 없지만, 몇몇 환자들은 6mg(또는 8mg)까지 증량시킨 것으로서 더 나은 대사조절을 보인다. 이 약은 아침 또는 주권 식사 직후이나, 식사와 함께 1일 1회 투여한다. 복용을 못할 경우라도 다음 복용 시 1회 용량을 조차해 복용해서는 안 된다. 이 약은 서방형 제제이므로 부수거나 찢어서 말고 전체를 삼켜야 한다. (일반적 주의사항 참조)

【사용상의 주의사항】

1. 경고
 - 1)심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다.
 - 2)심혈관계사망률의 증가위험
경상을 할당노병약의 투여는 식이 단독요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당지하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기초한다.
5~8일 동안 식이요법과 규정된 양의 몰부타마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 펜토민(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 증가에 식이요법만을 실시한 환자보다 약 25배라고 UGDP에 보고하였으며, 이 두 연구군의 투여증지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발전은 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공 한다. 환자에게 이 약과 다른 내과의 질환적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물(몰부타마이드)과 비구아니딘계 중 하나(펜토민)만이 포함되어 있지만, 각각의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 할당노병 약물에도 적용할 수 있다는 것을 고려하여야 한다
 - 2. 다른 환자에게 투여하지 말 것.
1)제1형 당뇨병 환자(예:내분비증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 케톤산증 환자
2)이 약의 성분 또는 설포닐우레아계, 설본아미드계, 비구아니딘계 약제에 대해 과민증의 기술험이 있는 환자
3)중증 간기능장애 환자 또는 투석환자. 중증 간기능 장애는 투석환자에서는 최대의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로 전환이 권장된다.
4)심혈관계 허탈(예:), 급성심근경색과 폐혈증과 같은 상태로부터 아끼릴 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 낮자는 15mg/dL 이상, 어자는 14mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 정성으로 비정상인) 환자
5)약물치료가 필요한 우울성 심부전 환자 및 최근에 심근경색을 경험한 환자. 중증 순환장애가 있는 환자는 또는 호흡장애가 있는 환자
6)방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사에：정맥요오드조영술, 정맥 담관조영술, 혈관조영술, 조영제중수유환방사선단층촬영술등)를 받는 환자(급성심부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여받은 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 증상이 계속된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
7)중증 갑상염, 수술후(수술과정 동안은 이 약의 치료를 일시적으로 중지해야 하고)(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술휘 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 되돌아올 후 다시 투여한다., 중증의 외상 환자
8)영양불균상태, 기아성당, 쇠약상태, 뇌허수제기능부전 또는 부신기능부전환자
9)간기능 장애(정상인 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우를 포함이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐기종, 중증의 폐기능장애 및 기타 저산소 혈증을 유발하기 쉬운 상태(심부전, 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 과도한 알코올 섭취와 같은 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
10)임부 및 수유부
11)이 약은 용량을 함유하고 있으므로, 갑작토오소 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
2. 다른 환자에는 신중히 투여할 것.
부차 및 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자는 다음과 같다.
1)비혈조제 또는 혈조불균(고령자에서 보다 자주 나타난)환자
2)영양불상상태, 불규칙한 식사습관, 식사를 거른 환자
3)근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자
4)식사를 변경했을 때
5)알코올섭취자, 특히 식사를 거른 환자의 경우
6)신기능부전 환자(이 약의 혈당강화 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다)
7)이 약을 과량복용한 환자
8)비대사성 내분비계질환(예를 들어 갑상선기능, 뇌허수제전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자): 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.
9)기타 약제와의 병용투여(6상작용 항 참조)

만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투여법 전체를 조정할 필요가 있을 수 있다. 부약동성 기타 질병이 발생한 경우 또는 저혈의 생활양식 이면 경우에도 그러하다. 전진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경계 환 자, 또는 고지혈증 억제제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절에 의한 저혈당 증상이 완화되지 나타나지 않을 수도 있다.

4. 이상반응
1)유산산증：경고, 일반적 주의 참조
2)저혈당증：경고, 일반적 주의 참조
3)소화기：위장관계 증상(설사, 오심, 구토, 복부 부종, 고창, 식욕부진)은 이 약 투여이 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 부여군에 비해 이 약 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량감소가 유용할 수 있다. 치료초기동안 위장 관계 증상은 용량과 관계있게 나타나므로, 용량을 점진적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사, 그리고/혹은 구토는 탈수와 신기능 절소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 간헐적인 질병과 유산산증의 가능성이다.
4)특정장기장애：이 약 치료효과 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 근육약해 호소한다. 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초기에는 혈당치 변화에 대한 일시적인 약화반응이 나타날 수 있다.
5)피부부종：때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응(예:가려움증, 두드러기, 발진 등)이 나타나는 경우가 있다. 이런 반응들은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압강하와 등을 수반한 심각한 상황으로 발전할 수 있. 때로는 쇼크로 진 행된다. 그러므로 두드러기가 나타난 경우에는 즉시 의사에게 알려야 한다.
6)다량의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다：드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 폐혈구감소증이나 용혈성빈혈(예: 적혈구감소증, 과립구감소증, 무구립구증)이 나타날 수 있으며 다른 설포닐우레아계 약제에서 재생물학적 면역, 빈혈구감 소증이 나타났다는 보고가 있으므로 간혹은 충분히 하고, 이상치 인정되는 경 우에는 부여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
7)메트포르민을 장기간 복용해 환자는 정기적으로 비타민 B12의 혈장농도가 감소하 지는 혈청 엷산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 단지 대체적이구 성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었고, 신장병의 증상이 증가되지는 않았다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적 인 B12 보충을 고려해야 한다.
8)간장：경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(예:담즙관비장예, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능부전에 이를 수 있다.
9)기타：매우 드물게 알레르기성 혈전염, 피부의 궤양괴문, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수있다라고 알려져 있다.
10)다른 시간 주 조사：국내에서 재검사를 위하여 4년 동안 643명을 대상으로 실시한 사용성검토조사와 유해사건의 발현율은 인과관계와 상관이 없 2.02%(13/643명)[16건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 약물유해반응은 1.24%(8/643명)[10건]이었다. 보고된 약물유해반응은 저 혈당 0.62%(4/643명)[4건], 오심 0.47%(3/643명)[3건], 고혈압, 설사, 흉조 작

0.16%(1/643명) [1건]이었으며, 이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 0.31%(2/643명)[2건]으로 고혈압, 흉조 작 0.16%(1/643명)[1건]으로 보고되었 다.

위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타난 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특정한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 갑부전 등의 몇몇 이 상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반 응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다. 한국인 207명을 대상으로 아마일혈정(글리페리디드-메트포르민(복합제)) 1/250mg 1일 2회 투여(106명)와 이 약 2/500mg 1일 1회 투여(101명)를 비교한 16주 간의 이중맹검, 이중위약, 무작위, 평행군 임상시험을 실시하였다. 임상시험용약의 복용 투여 후 나타난 저혈당의 발현율은 아래와 같고 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

	아마일혈서병정 OD N=101		아마일혈정 BID N=106		p-value
	n(%)	event	n(%)	event	
저혈당*	43(42.6%)	137	37(34.9%)	100	0.2479
증상이 있는 저혈당*	39(38.6%)	111	34(32.1%)	82	0.3210
아간 저혈당	1(1.0%)	1	5(4.7%)	6	0.1083

↑저혈당：증상이 있는 저혈당과 증상이 없더라도 환자의 자가혈당측정치가 70mg/dl 미만인 경우 시험자의 판단에 따라 저혈당으로 보고

↑증상이 있는 저혈당：혈당수치가 상관없이 환자가 저혈당의 임상적 증상을 느 끼고 경구용 탄수화물 투여 후 즉각적으로 회복이 가능한 경우

이 약을 투여 받은 101명의 환자에서 인과관계에 상관 없이 발현한 모든 이상반응 은 총 34.7%(60건)였으며 대략적인 것은 위장장애 13.9%(21) 및 호흡기부전 11.9%(14건) 이상반응이었다. 이 중 글리페리디드 단일제, 메트포르민 단일제(서방형제제 포함) 및 글리페리디드와 메트포르민의 복합제(아마일혈정)에서 보고되 었었던 2% 이상의 새로운 이상반응은 감기 없었었다.

임상시험용약과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응은 이 약 투여군의 6명에서 7건이, 아마일혈정(글리페리디드-메트포르민(복합제)) 군에서는 7명으로 부터 8건이 발현하였다. (아래 표 참조).

	아마일혈서병정 OD N=101	아마일혈정 BID N=106
약물과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응이 나타난 환자 수	6명 (5.9%)	7명 (6.6%)
약물과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응 건 수	7건	8건
상부부종	2명 (2.0%)	4명 (3.8%)
복부불편감	1명 (1.0%)	0
비정상 강음	1명 (1.0%)	0
변비	1명 (1.0%)	0
설사	0	1명 (0.9%)
소화불량	0	1명 (0.9%)
오심	0	1명 (0.9%)
혈소판감소증	1명 (1.0%)	0
고혈압증상	0	1명 (0.9%)

5. 일반적 주의

- 1)이 약은 부수거나 찢어서 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 경질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 한다.
2)저혈당증：설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 정상치상으로 대체했을 예도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 서심하게 관찰해야 한다.
저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 메토움, 오심, 구토, 무력감, 졸음, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 주의 불분, 반응 이상, 우울감, 착란, 언어장애, 언어실수부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여받은 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 증상이 계속된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
3)유산산증：유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료제 중 메트포르민의 투여에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우 일어에서는 50%가 치명적이다. 유 의한 조제의 저혈당증과 저산소증이 있을 때, 유산산증은 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산 증은 혈중 유산농도 증가(5mmol/L 이상), 혈중 pH치 저하, 음이온간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산/파루메이트의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5ue/mL 이상인 것으로 나타나다. 이 약을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(약 0.03년/년간 1,000명 환자, 약 0.015 치명적 일/년간 1,000명 환자). 보고된 경 우는 선천적 신장질환과 신장 순환이 저조한 경우, 때때로 복합적인 약물/수술적인 문제, 불합된 경구와 약물의 복합 투여 등을 포함 하는 신기능이 유 의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이었다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 한다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 복용하는 환자의 정기적인 신기능 모니터링과 이 약의 최 저 유효농도를 사용함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 때때로 이 약은 저 산소증이나 탈수와 관계된 제증상의 존재에서는 즉시 중지해야 한다. 순산된 간기능은 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산산사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 약은 혈관방사선 조영제검사나 수술검사는 일시적으로 부여하지 하도록 한다.
4)유산산증의 시작은 때때로 통증과 이혈로 인해, 근육통, 호흡, 붓음, 구식 장애의 증가와 비특이적 복부 부종과 같은 비특이적 증상을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 저부전증이 나타날 수도 있다. 환 자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중증도에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다. 혈청 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH, 유산농도와 이 약의 혈당농도도 유용할 수 있 다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 치료의 초기에 일반적인 위장 관 증상은 약물과 연관된 것 같지 않다. 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산 산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 부여받은 환자의 급복시 정맥 혈장 유산농도도 정상치의 상한 이상인 것, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 견뎌를 다루는 데 있 어 기술적인 문제와 같은 다른 기적으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증상이 있는 유산 산증이나 당뇨병의 당뇨 환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환 자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 고요 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투여이 가능하기 때문에 (좋은 혈액동태 학적 조건에서 170mL/min이상의 정소율), 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상 화하고 즉각적 메트포르민을 제거하기 위해 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
4)최적의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법·운동요법 그리고 필요한 경우, 제1형 당뇨병을 병행해야 한다. 혈당 조절이 충분한 이루어지지 않는 상태(고혈압)의 임상징후는 빈뇨, 갈증, 구갈, 피부건조 등이다.
5)투약을 시작할 때 의사 또는 약사는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요 법·운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야 하고, 또한 환 자의 적극적인 협력이 중요하다는 것을 강조해야 한다.
6)모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 감소시켜야 하는 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용 량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링되어야 한다. 당화 혈색소치는 장 기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
7)다른 의사 또는 약사에게 치료받을 경우(예를 들어 입원시, 사고후, 공복일예 아플때 등) 환자는 자신의 당뇨병상태 및 이전의 투약경험 등을 입원에게 알려야 한다.
8)예외적인 스트레스 상태(예: 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화 될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린 요법으로 전환할 수 있다.
9)투여하는 경우에는 소량부터 시작하며, 혈당, 뇨량을 정기적으로 검사하여(또 는 글리코실와 해독조금의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다). 약 제의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.
10)특히 투여초기, 투여약물을 변경한 경우, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않 았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 빈혈징상예, 행동장애에 등이 나타날

- 수 있으며, 이로 인해 운전능력, 기계작작능력 등에 영향을 줄 수 있다.
11)신기능에 대한 모니터링：이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상 신기능 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 부여하면 안된다. 고령자에 있어 노하는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정하여야 한다. 고령자는 정기적 으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로, 최대 용량으로 설정하지 않는 다. 이 약은 모니 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 이 약의 부여를 중지 한다. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시켰했거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기 능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.
12)당뇨병 유사증상：당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한 다. 당뇨병 유사증에 대 당뇨는 이 약, 요양양성 등 당뇨병 유사증상(신장 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
13)투여 중의 조절：투여 중에 투여가 불필요한 것 경우가나, 갑상염이 필요한 경 우 또는 환자의 약화, 갑염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하 게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 주의, 혈당치, 갑염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 신대 등에 유의한다.
14)저산소증 상태：어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 용혈성심부전, 급 성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관 되어 있으며 신전 절소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
15)알코올 섭취：알코올은 첫산 대사에 대해 심한 영향을 증대시킨다 그 결과로 인해 때때로 이 약을 투여하는 동안 저혈 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
16)순산된 간기능：유산산증은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문 에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환 자에게는 피해야 한다.
17)비타민B12치：29% 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%가, 임상적 증후 없이, 신전 전체 혈장 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-부신간자 복합제로부터 B12용량을 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검 사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인 (비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타 민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈 청 비타민 B12측정를 받는 것이 유용할 수 있다.
18)조절된 당뇨병환자의 변화：진단이 약으로 제 2형 당뇨병에 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 고호르몬 잘 정의되 지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 경계 하 해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중pH, 첫 산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 혈태라도 산증이 나타나면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한고 올바른 조치를 취한다.
19)혈당조절의 실패：어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 갑염 또는 수술후 감수 스트레스로 인한 저혈당에 혈당조절을 병행할 수 있 다. 이러한 시점에서 이 약의 투여를 중단하고, 입시치료를 입원하여 투여가 요구 될 수 있다. 메트포르민염산염을 정상요로 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다. 메트포르민 염산염은 전신마취 술을 사용하는 수술 시 수술 48시간 전에 중단해야 하고, 이후 일반적으로 48 시간 이내에 투여하지 않는다.
20)특정 약과의 환자：드물게 심한 유산산증, 중증의 저산성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고산작제, 자동자 운전 등을 중상하고 있는 환자에 투여할 경우 에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 공지하게 주어야 한다. 환자중증예 이 약과 다른 치료법별 의 잠재적 유익성과 부작용에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙 적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 환자의 중요성에 대해 알려야한다.

21)G6PD 결핍 환자가 설포닐우레아계 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리페리디드는 설포닐우레아에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투 여 시 주의해야 하며 비설포닐우레아계 약물의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 글리페리디드 이 약 투여 중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에 게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용경험 에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.
1)이 약은 cytochrome P450 2C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질(예: 리팜피린) 또는 억제제(예: 플루코나졸)를 병용투여 할 경우에는 이러한 문제가 고려되어야 한다.
2)혈당강화작용 증가시키는 약제：인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강화제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리딘(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남용호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 항응고제, 시클로프로파미드(cyclophosphamide), 디소프라마이드(dissopyramide), 펜토부타민(fenfluramine), 페니라미드(fenyramidol), 피브레이트(fibrates), 플루옥세틴(fluxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이프로사미드(ifsamide), MAO억제 제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(flucanazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜티닐린(리튬염을 비경구투여할 경우), 페니부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 프로베네시드(pro-benecid), 퀴놀론계 항균제, 모리신산제, 살린피라존(sulfipyrazzone), 클레리스타리드(cilastirromycin), 살리아미드(sulfanilamide), 테트라사이클린계 항생제, 트로티쿠알린(troiquinaline), 트로사미드(트로사미드), 고산성경 억제제
3)혈당강화작용을 감소시키는 약제：아세타졸라미드(acetazolamide), 바르비탈 산제 약제(barbiturates), 코르티코스테로이드제, 디아옥사이드(diazoxide), 이노 제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 안하제(장기간 복용후), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 오스테로겐(oestrogens), 프로게스테론(progestogens), 경구용피임약, 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리팜피린(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로프로파미드, 이소니아지드
4)혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제：H2수용제 길항제, 클로니딘(clonidine), 레세핀(reserpine)
5)β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시켜, β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(여 조는 신기능에 기인함)
6)저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 증후를 감소 또는 차단시키는 약 제: 교감신경 차단제, 예: β-차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 메세르핀(meserpine) 등
7)급성 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강화작용을 예상할 수 없는 방 향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.
8)이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

메트포르민염산염

- 1)다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 약해질 수 있으므로 병 용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
혈당강화 작용을 증가시키는 약제:
인슐린제제, 설포닐아미드계 및 설본소계약 약제, 알파-글리코시다제 저해제 (알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등), β-(프로프라놀롤등), MAO 제해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제
혈당강화 작용을 감소시키는 약제:
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스 트로겐, 경구용피임약, 치아맛과 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코 틴산, 페노티아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제, β-작용제(살부타몰, 포모 테를 등)
2)글리부라이드：제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민 염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동태학적 또는 약력 동태학적 특성을 변화할 영향을 일으키지 않았다. 글리부라이드는 AUC와 Cmax가 감소되는 것을 관찰하였으나, 혈자치가 이 연구에서 산화투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것 은 이런 상호작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
3)프로세미드：건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 프로세미드의 약동상작용에 대한연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동태학적 수치들 이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 프로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈 중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투 여했을때, 단일 투여에 비해 프로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되지만, 프로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종반감기를 32% 가 감소시킨다. 만성적용에 대한 메트포르민염산염과 프로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
4)니페디린：정성인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민염산염과 니페디 린의 약동상작용에 대한 연구는, 니페디린과의 병용 투여가 혈장 내 메트포 르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증 가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디린은 메트포르민염산염의 흡 수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디린에 영향을 크게 미치지 않는다.
5)신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유 의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신쇄노 분 분비로써 배설되는 양이온 제제와 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물：이온적으로 신장 세로분 분비로써 배설되는 양이온성 약물(예 를 들어 알루미늄이온, 디곡신, 세로, 프로카르비딘, 퀴닌, 퀴린, 라티딘, 테트라미드, 트리아메텐올, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세로분 이송에 대한 경쟁으로 메트포르민염산염과 작용할 가능성 있다. 정성인 지원 자에게 대한 인위적 단위 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 세티미딘 의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농 도를 60% 상승시키고, 혈당과 혈중총의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가 시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시 메티딘의 약물 동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작 용이 이온적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 그와 세로분 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받은 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민 염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
6)기타：건강한 지원자에서 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동태학적 설정은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시 해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설본소계와 비교 할 때, 살리실산, 설본아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.
7)임부 및 수유부에 대한 투여
1)동물시험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있 고 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 의사에게 알리고 인슐린요법으로 전환하 여 혈당이 가능한 정상 수준으로 유지시켜도록 한다.
2)수유중인 랫트에서 글리페리디드 및 메트포르민은 유즙으로 분비되는 것으로

보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

- 8.소아에 대한 투여
소아환자에 대한 임상적 및 유효성이 확립되지 않았다.
9.고령자에 대한 투여
고령자의 신기능감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 용량이 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 메트포 르민염산염 및 글리페리디드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부 적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.
10.임상검사자의 영향
초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링을 최소 1년을 기준으로 행해야 한다. 메트포르민염산염으로 치료 중 기체적혈구수변형이 드물게 관찰되며, 외상 된다 면 비타민 B12결핍 가능성을 확인해야 한다.
11.과량투여시의 처치
이 약은 글리페리디드를 함유하고 있으므로 이 약의 과량투여로 저혈당을 일으킬 수 있다. 글리페리디드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능한한 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다. 글리페리디드의 위장흡수를 막기위해 구토에는 구토를 방지시키고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 황산나트륨(하제)을 함유하고 있는 정장용유 또는 완 용을 같이 마시게 한다. 이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신경 이상이 나타나는 경우는 응급 상황으로 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저당당성 혼수상태가 진단 또는 의 의되는 경우, 환자에게는 종종 포도당 용액을 정맥 투여(예:동맥 50%, 포도당 용액을 근육 정맥내 주입 또는 20% 포도당 용액 40 mL로 시작, 이후 혈당을 100mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로, 보다 확실치(10%) 포도 당 용액을 정맥주사)한다. 성인의 경우 글루카곤을 투여(예를 들어 0.5 내지 1 mg을 정맥, 피하 또는 근육주사)하는 것도 고려될 수 있다. 병적인 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다. 특히, 열이 또는 소아가 사고로 글리페리디드를 복용한 경우에는 투여하는 포도 당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰해야 한다. 상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시하여 고위험한 및 황산나트륨은 나중에 사용한다. 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 메트포르 민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서는 유산산증이 일어나지므로 저 혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이 르는 청소율로 투여된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 즉각된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

12.발암성, 돌연변이성, 수태력 손상

글리페리디드

- 1)랫드에서 최대 36개월간 관찰한 식이섭취량 최대 5000 ppm의 용량으로 투여 한 시험에서(포만적용 기준으로 사상에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발 암성의 증거는 없었다. 마우스에서 26개월간 글리페리디드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 폐장 자극과 결과로 판단되는 양성의 폐장산증이 증가 하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무관한 용량은 환인이외에 조 건에서 3200mg/ 또는 46-54mg/kg/day였다. 이는 포만적용 기준으로 사상에 대 한 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.
2)글리페리디드는 임신의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험에서 돌연변이가 없었다.
3)최대 2500mg/kg의 용량으로(포만적용을 기준으로 사상에 대한 최대 권장 용량 의 1,700배) 노출된 수컷 마우스 수태에 대한 글리페리디드의 영향은 없었 다. 글리페리디드는 최대 4000mg/kg의 용량으로(포만적용을 기준으로 사상에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫드의 수태 능에 영향을 미치지 않았다.
메트포르민염산염
1)장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각 각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1회 최대 허용량의 약 3배이다. 암 ♀ 마우스 모 유에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약을 의한 양적 발암성은 없었다.