

전문의약품
분류번호 396
MET2-I-00
글루코다운정
[메트포르민염산염] 1000mg

HANALL **한울**바이오파마 | 주

글루코다운®
[메트포르민염산염] 1000mg

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중,
메트포르민염산염(BP) 1000mg

【성 상】 흰색의 장방형 필름코팅정

【효능·효과】 식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 환자의 치료 (특히, 과체중인 당뇨병 환자)
-성인에서 이 약은 단독요법 또는 다른 경우용 혈당강하제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.
-10세이상의 소아 및 성장기 청소년에서 이 약은 단독요법 또는 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.

【용법·용량】
• 성인 투여 용량은 개인별로 약물효과와 내약성을 근거로 결정되어야 하며, 1일 추천 최대용량을 초과하지 않아야 한다.
이 약은 위장관계 이상현상을 감소시키고 적절한 혈당조절에 필요한 최소용량을 확인하기 위하여 반드시 저용량으로 투여를 시작해야 하며, 1일 2~3회, 1회 500mg을 식사와 함께 투약한다. 용량의 증가는 매주 500mg씩 점차적으로 증량하며, 2000mg까지 투약할 경우는 보통 1일 2회 아침, 저녁으로 분할하여 투약한다. 2000mg을 초과하는 경우에는 1일 3회로 나누어 식사와 함께 투약하고 1일 최대 2550mg 까지 투여할 수 있다. 투약 개시 및 용량 조절 시 이 약에 대한 치료반응을 측정하고 최소 유효용량을 확인하기 위하여 공복시 혈당을 측정해야 한다. 혈중 당화 혈색소 농도를 약 3개월 간격으로 측정하여야 한다. 이 약의 치료 목표는 단일요법으로 투여하거나, 설폰닐우레아계 또는 인슐린과 병용될 시, 최소 유효용량으로 투여하여 공복 시 혈당과 혈중 당화 혈색소 농도를 정상 수준 혹은 정상과 가까운 수준으로 감소시키는 것이다. 일반적으로 식사요법만으로 혈당이 조절되면 환자가 일시적으로 혈당이 조절되지 않을 경우, 이 약을 단기간 투여하는 것으로도 충분한 효과를 얻을 수 있다.
• 소아 및 성장기 청소년
이 약은 10세 이상의 소아 또는 성장기 청소년에 사용할 수 있다. 일반적인 개시용량은 1일 1회 500mg이며 식사 중 또는 식사 종료 후 투여한다. 일주일 후에 혈당 수치를 측정하여 용량을 조절해야 한다. 위장관계 부작용은 점진적인 용량 증가로 개선될 수 있다. 1일 최대용량은 2000mg이며 해당 투여량을 2~3회로 나누어 투약한다.
• 신장에 환자
이 약은 stage 3a의 중등도(moderate) 신장애 환자(크레아티닌 청소율[CrCl] 45<~<60ml/min 또는 사구체 여과율(GFR) 45<~<60 ml/min/1.73 m²) 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.
- 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 850mg을 투여한다. 1일 최대 투여 용량은 1000mg으로, 2회로 분할하여 투여한다. 신기능을 3~6개월 마다 면밀히 관찰 해야 한다. 크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m²미만으로 저하될경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 한다.

【사용상의 주의사항】
1. 경고
심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허혈(속), 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 : 정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영 등)를 받는 환자 (급성신장증을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시점 또는 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능을 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에 만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60ml/min/1.73m²), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 재개한다.)
4) 이 약 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
3) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제 1형 당뇨 병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다)
4) 혈중감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명 될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
7) 수술 과정의 경우(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판단된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체 기능부전 또는 부신기능부전 환자
9) 간 기능장애(소산성 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경적, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
1) 불규칙한 식사습관, 식사 섭취량의 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
4. 이상반응
1) 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료가간 중 이 약이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유익한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당노병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산 산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 이 약을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 증상은 주로 많은 내·외과적인 원인으로 병발된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유기하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유익적으로 저하할 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유익적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 이 약이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈장 내 방사선 조영제 감색나 수소 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지하여야 한다. 유산산증의 지각은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 현훈과 같은 증상은 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈당과 저항성 설탕 부형증이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도를 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 이 약의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 일일했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 다른 질환의 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기호적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산 산증은 케톤산증(케톤노증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급 상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투약이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 경우), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투여를 추천한다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
2) 소화기계 : 위장관계 증상(설사, 구역, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통)은 이 약 투여 시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 투여군에 비해 이 약 단독 투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연 적으로 사라진다. 때때로, 일시적인 용량감소가 유용할 수 있다. 임상 시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 반응으로 이 약을 중단하였다. 치료조각 다른 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 이 약에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.
3) 감각기계 : 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 급속성 미각을 호소하나, 보통 점차 소실된다.
4) 피부 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.
5) 혈액계 : 드물게 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 수가 나타날 수 있다. 29주 동안의 대조임상시험에서 이 약 단독요법의 약 9% 환자와 이 약과 설폰닐우레아 병용 요법의 약 6%의 환자에서 무증상으로 혈청 비타민 B12치가 정상이하로 감소하였으나 혈청 젖산 농도는 유익적으로 감소하지 않았다. 혈청인 신경 병증의 빈도는 증가되지 않고, 5건의 거대절아구성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었다(미국의 임상시험동안은 없었음). 따라서 혈청 B12값을 적절 하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12보급을 고려해야 한다.
6) 간장 : 때때로 간기능 이상이 나타날 수 있다.
7) 저혈당 : 드물게 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있다.
8) 소아에서의 이상반응 : 소규모 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사 결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사했다.
5. 일반적 주의
1) 신기능에 대한 모니터링 : 이 약은 대부분 신장으로 배설되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 신기능을 모니터링 해야 한다. 신기능이 정상인 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소 율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율이 <45ml/min(사구체여과율 <45ml/min/1.73m²)인 경우, 이 약 투여를 중지한다. 고령자가 노인화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 최대용량으로 설정하지 않는다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현의 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.
2) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신장 당뇨, 노인성 당당사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
3) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요 되거나 필요 된 경우나, 감람이 필요한 경우 또는 환자의 약학, 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.
4) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허혈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 중증질환을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
5) 신기능: 심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다.
6) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
7) 비타민 B12 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-부반전자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 약효 증가보다 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상성은 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12가 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들은)은 정상 이하로 비타민 B12 값이 감소할 소견이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12 측정을 받는 것이 유용할 수 있다.
8) 조절되면 당뇨병자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실치별 정상 소견이나 임상적 질환(폐모호호하여 잘 조절되지 않는 질환)이 발견되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브 산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한 즉효로운 조치를 취한다.

9) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 이 약을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보상되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히, 고령자, 식약 허가나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β -아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 이 약의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설파(자당)를 투여하며, α -글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.
10) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 이 약은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경우혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하된다. 질환의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에 일어나는 이러한 현상은 2차 실패로 알려져 있고, 초기 치료 기간동안 약물이 효과가 없는 1차 실패와는 구별된다. 이 약과 설폰닐우레아 요법 으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
11) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소직업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우 에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주위에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히고 철저하게 주의시킨다.
12) 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다. 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명 하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진 에게 알리도록 하여야 한다. 환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다. 이 약과 경구용 설폰닐우레아와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 이 약 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.
13) 경구혈당강하제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고 된 바 있다. 이러한 경고는 제 2형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨부타미드(1.5g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜툴민 (100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP는 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이와과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설폰닐우레아계 중 하나인 약물(톨부타미드)과 비구아니드계 중 하나(펜툴민)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강하제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.
14) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 감시시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여야 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조질을 평가하는데 특히 유용하다.
15) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해 주야 한다. 이 약으로 치료 중 거대절로빈 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12 결핍 가능성을 확인하여야 한다.
16) • 소아 및 성장기 청소년 : 메트포르민은 투여를 시작하기에 앞서 환자가 2형 당뇨병인지에 대해 확인하여야 한다. 1년간 지속된 대조 임상시험에서 메트 포르민이 성장 및 성적 성숙에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌으나 이러한 특정 포인트에 대한 장기 시험결과와는 다르다. 따라서 소아, 특히 사춘기 이전의 소아를 이 약으로 치료할 때 이러한 파라미터에 미치는 메트포르민의 영향을 주의 깊게 관찰할 것을 권장한다.
• 10~12세 연령의 소아 : 소아 및 성장기 청소년에 대한 대조 임상시험에 단 15명의 10~12세 연령의 소아가 참여하였다. 비록 12세 이하의 소아에서 메트 포르민의 유효성 및 안전성은 12세 이상의 소아에서의 유효성 및 안전성과 차이가 없었으나 10~12세 연령의 소아에 메트포르민을 처방할 때 특별히 주의를 기울일 것을 권장한다.

6. 상호작용
1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제
인슐린제제, 설파논아미드계 및 설폰닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), α -글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네틴, 살리실산염(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제.
- 혈당강하 작용을 감작시키는 약제
에피네프린, 교감신경성, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아징과 기타 이뇨제, 피라지미딘, 이소니 아지, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간기능 저하
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으므로 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민을 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다. (2. 다음 환자 에게는 투여하지 말 것 참조)
4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 이 약의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유익성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
5) 푸로세미드 : 건강한 사람에게 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율을 변화 없이 혈청 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmx와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세노파 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이, 위에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세노파 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡산, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴네딘, 루틴, 라니티딘, 트리암 테린, 트리메토프릴과 비코마리신)은 일반적인 신장 세노파 이동계에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 이 약과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈청과 전해질의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 기능하나(시메티딘은 제외), 근위 세노파 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 이 약/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설플논아미드, 클로람페니콜과 프로베나이드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부에 대한 투여
임시연구이거나 임신 중인 당뇨병 환자에 메트포르민을 투여해서는 안 된다. 반면에 혈당을 가능한 한 정상치로 유지하기 위해 인슐린을 투여해야 하며 이를 통해 정상적인 혈당 수준으로 인해 유산산증의 태아 기형의 위험성을 최소화 할 수 있다. 기존의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 신생아의 기형의 높은 발현과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 혈당을 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.
8. 수유부에 대한 투여
이 약은 모유로 분비되며 이 약에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유 의약품, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 임상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.
9. 소아에 대한 투여
1년동안 10~16세인 소아 당뇨병 환자에 대한 대조 임상시험에서는 성인에서 보여지는 것과 유사한 혈당조절 효과를 보였다.
10. 고령자에 대한 투여
고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 이 약의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내지 시 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 고령자는 간·신기능 감소(간기능의 저하 시는 젖산의 대산능이 떨어져 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 이 약은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여하여야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽게 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않는다.

11. 과량투여시의 처리
이 약을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 즉적인 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.
12. 기타
1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탈락으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
2) 장기간 발암시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암·수·마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트 에서 이 약에 의한 중앙 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 종종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀돌연변이시험(ty, tpthimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포) 에서 이 약의 변이발생 가능성에 대한 증거는 없었다. 암·수·랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 세포분절을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약의 영향은 받지 않았다.
3) 체중에 대한 영향 : 일반적으로 사용되는 다른 혈당강하제(설폰닐우레아계, 지아졸리딘온계 등)와 비교할 때, 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 치료 시 체중 증가를 일으키지 않아 유익하다. 체중을 유지하거나 감소시켜 체중 증가와 관련된 다른 위험 요소를 제한한다. 장기간 사용 시 보다 안정적인 혈당조절 및 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킨다. 성인과 소아에 대한 임상시험에서 이 약은 체중증가 없이 혹은 약간의 체중 감소와 함께 혈당 조절을 개선시켰다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기한】 외부포장에 표시된 사용기한 내에 사용하십시오.

【포장단위】 30정/병, 100정/병

【제조판매처】 한울바이오파마㈜

※ 본 의약품은 GMP법에서 제조되어 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 파손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 최신 허가 변경 사항은 자사의 홈페이지(www.hanall.co.kr)에서 확인하여 주시기 바랍니다.
※ 약약품 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

HANALL **한울**바이오파마 | 주
BIOPHARMA

대전광역시 대덕구 상서동 1길 43
고객지원팀 : 1644-5515 www.hanall.co.kr

MET2-I-01
17-05-00