제품명	용량	코드	사이즈	폰트	
듀비메트	0.5,0.25	I02	281X310	▦ 정당 2.5mm/7.5PT이상	당뇨병 2.1mm/6.5PT이상

29
81
29

듀비메트® 서방정
0.5/1000mg, 0.25/500mg, 0.25/750mg, 0.25/1000mg
종근당

당뇨병치료제, 1일 1회 복용

듀비메트® 서방정 0.5/1000mg, 0.25/500mg, 0.25/750mg, 0.25/1000mg

전문의약품

로베글리타존황산염
/메트포르민염산염 제제

이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 약과 함께 보관하십시오.

【주요제품정보】

1. 듀비메트서방정은 성인의 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병 환자에서 혈당조절 개선을 위해 처방되는 약물입니다.

2. 복용방법

1) 0.5/1000mg, 1일 1회, 1회 1정을 복용합니다.

2) 0.25/500mg, 0.25/750mg, 0.25/1000mg, 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용합니다.

[조성 · 성상] 1. 원료약품의 분량 : 매 정당 1) 듀비메트서방정 0.5/1000mg 로베글리타존황산염(별규) 0.5mg (로베글리타존으로서 0.415mg) 메트포르민염산염(USP) 1000mg 첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크 2) 듀비메트서방정 0.25/1000mg 로베글리타존황산염(별규) 0.25mg (로베글리타존으로서 0.208mg) 메트포르민염산염(USP) 1000mg 첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크 3) 듀비메트서방정 0.25/750mg 로베글리타존황산염(별규) 0.25mg (로베글리타존으로서 0.208mg) 메트포르민염산염(USP) 750mg 첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크 4) 듀비메트서방정 0.25/500mg 로베글리타존황산염(별규) 0.25mg (로베글리타존으로서 0.208mg) 메트포르민염산염(USP) 500mg 첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크 **2. 성상** 1) 듀비메트서방정 0.5/1000mg : 진한 파란색의 장방형 서방성 필름코팅정 2) 듀비메트서방정 0.25/1000mg : 연한 파란색의 장방형 서방성 필름코팅정 3) 듀비메트서방정 0.25/750mg : 진한 파란색의 장방형 서방성 필름코팅정 4) 듀비메트서방정 0.25/500mg : 연한 파란색의 장방형 서방성 필름코팅정

[효능 · 효과]

이 약은 로베글리타존과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다. – 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 – 로베글리타존과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

[용법 · 용량]

이 약의 용량은 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 결정합니다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절합니다. 이 약 0.5/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용합니다. 이 약 0.25/500 mg, 0.25/750 mg, 0.25/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용합니다. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 로베글리타존 0.5 mg 1일 1회와 메트포르민 기존 투여용량을 제공하도록 합니다. 로베글리타존과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 로베글리타존과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있습니다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다. 1일 최대 권장용량은 로베글리타존 0.5 mg 및 서방성 메트포르민 2000 mg입니다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았습니다. 혈당조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 합니다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 합니다.

[사용상 주의사항]

1. 경고 로베글리타존황산염 1) 로베글리타존을 포함한 치아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물은 일부 환자에서 울혈성 심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 의사의 주의하에 투여되어야 합니다. 2) 이 약으로 치료를 시작한 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 이를 평가하기 위하여 검사(예 : 심초음파, 흉부 x-ray, 심전도, 관련 혈액검사(NT-pro BNP) 등)를 시행하고, 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 하며, 이 약의 투여 중지가 고려되어야 합니다. 3) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)는 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 증후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 4) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용 로베글리타존은 다른 치아졸리딘디온계 약물과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있습니다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 합니다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 합니다. 또한 로베글리타존의 투여 중단이 고려되어야 합니다. **메트포르민염산염** 1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있습니다. 2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오 1) 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자 2) 중증의 심부전환자 또는 심부전(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자) 병력이 있는 환자 3) 심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자 4) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자 5) 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.), 폐경색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증으로 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자 6) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.] 7) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.) 8) 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. 9) 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. 10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자 11) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부 12) 이 약이 유당을 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코스-갈락토스 흡수장애 등 유전적인 문제가 있는 환자 **3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.** 1) 다음의 환자 또는 상태 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.) (1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족 (2) 격렬한 근육운동 (3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자 2) 폐경 전 여성 3) 부종이 있는 환자 4) New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다. **4. 이상반응 로베글리타존황산염** 로베글리타존에 대한 24주 위약대조 단독요법 임상시험 및 24주 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험을 분석하였습니다. 단독요법 및 메트포르민 병용요법에서 로베글리타존황산염 0.5mg을 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응의 발현율 및 종류는 표1과 같습니다. 표1. 위약대조 단독요법 임상시험 및 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험에서 로베글리타존황산염 0.5mg을 투여한 군에서 1%이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	위약대조 단독요법 임상시험		활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험	
	위약 N=58(%)	로베글리타존황산염 0.5mg N=112(%)	피오글리타존 15mg+메트포르민 N=125(%)	로베글리타존황산염 0.5mg +메트포르민 N=128(%)
전신 이상				
부종	2 (3.45)	7 (6.25)	2 (1.60)	5 (3.91)
두통	2 (3.45)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
가슴통증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
위장관계 이상				
충치	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
치아질환	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
변비	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.60)	2 (1.56)
설사	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
가슴쓰림	0 (0.00)	1 (0.89)	0 (0.0)	2 (1.56)
호흡기계 이상				
감기	0 (0.00)	6 (5.36)	10 (8.00)	6 (4.69)
상기도감염	3 (5.17)	2 (1.79)	2 (1.60)	2 (1.56)
기침	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.34)
대사 및 영양 이상				
고혈당증	4 (6.90)	3 (2.68)	2 (1.60)	1 (0.78)
크레아틴인산활성효소증가	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	1 (0.78)
갈증	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
피부 및 부속기관 이상				
가려움증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	2 (1.56)
골격근계 이상				
골관절염(관절염)	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	1 (0.78)
근육통	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
골절	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
관절통	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
요로계 이상				
혈뇨	3 (5.17)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
간 및 담도계 이상				
ALT 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
AST 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
지방간	1 (1.72)	1 (0.89)	0 (0.00)	2 (1.56)
중추 및 말초신경계 이상				
어지러움	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	3 (2.34)
감각이상	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
시각 이상				
당뇨병성망막병증	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (1.60)	1 (0.78)
시각이상	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
SECONDARY TERMS				
수술적중재	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
추간판질환	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
심박 이상				
두근거림	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
심혈관계 이상				
고혈압(혈압상승)	0 (0.00)	1 (0.89)	2 (1.60)	3 (2.34)
적혈구 이상				
빈혈(철결핍빈혈 포함)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	2 (1.56)
방어기전 이상				
대상포진	0 (0.00)	2 (1.79)	1 (0.80)	0 (0.00)
생식기능 이상				
유방불편감	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)

단독요법 52주 연장시험: 52주간 로베글리타존을 단독 투여한 환자(n=64)에서 연장시험기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 역류성식도염(2명, 3.13%), 치아질환(2명, 3.13%), 상기도감염(5명, 7.81%), 어지러움(2명, 3.13%), 고혈당증(2명, 3.13%)이 있었습니다. 활성약대조 메트포르민 병용요법 52주 연장시험: 52주간 메트포르민과 로베글리타존 및 활성대조약을 병용투여한 환자에서 연장기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 다음 표2와 같습니다. 표2. 활성약대조 메트포르민 병용요법 52주 임상시험에서 연장기간(24주~52주)동안 2%이상 발현한 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	피오글리타존 15mg → 로베글리타존황산염 0.5mg 교차투여 N=94(%)	로베글리타존황산염 0.5mg N=83(%)
호흡기계 이상		
감기	5 (5.32)	2 (2.41)
기침	2 (2.13)	1 (1.20)
상기도감염	2 (2.13)	1 (1.20)
위장관계 이상		
상세불명의 위창자 질환	1 (1.06)	2 (2.41)
음식과 관계없는 명치통증	2 (2.13)	1 (1.20)
대장용종	2 (2.13)	0 (0.00)
위염	2 (2.13)	0 (0.00)
전신 이상		
부종	3 (3.19)	2 (2.41)
체중증가	2 (2.13)	3 (3.61)
골격근계 이상		
목/어깨통증	3 (3.19)	1 (1.20)
인대장애	2 (2.13)	0 (0.00)
시각 이상		
당뇨병성망막병증	2 (2.13)	1 (1.20)
청각 및 전정 이상		
귀울림	2 (2.13)	0 (0.00)
정신신경계 이상		
불면증	3 (3.19)	1 (1.20)
심혈관계 이상		
고혈압(혈압상승)	4 (4.26)	0 (0.00)
혈관(심장외) 이상		
죽상경화증	2 (2.13)	0 (0.00)

로베글리타존의 투여로 활력징후 또는 ECG에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았습니다. **부종** 24주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45 %(2명), 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군 6.25 %(7명)였으며, 병용요법 임상시험에서는 피오글리타존 15 mg 투여군에서 1.60 %(2명), 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군에서 3.91 %(5명)로 보고되었습니다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증으로 보고되었습니다. **체중증가** 로베글리타존은 24주 단독요법 임상시험 및 병용요법 임상시험 기간 동안 체중과 관련한 이상반응은 보고되지 않았습니다. 실시된 임상시험에서 전체 체중 변화를 살펴보면, 24주 단독요법 임상시험에서는 기저치 대비 위약 투여군은 약 0.63 kg 감소, 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군은 약 0.89 kg이 증가하였습니다. 24주 병용요법 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15 mg 투여군 약 0.76 kg, 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군 약 0.92 kg이 증가하는 것으로 나타났습니다. 24주 병용요법 임상시험에서 피오글리타존 15 mg 투여군과 로베글리타존황산염 0.5mg 투여군 간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었습니다. **적혈구 이상** 24주 단독요법 임상시험에서 로베글리타존에서 빈혈은 2명(1.79%), 철결핍빈혈 1명(0.89%), 범혈구 감소증 1명(0.89%)이 발생하였으며, 병용요법 임상시험에서는 2명(1.56%)에서 빈혈이 보고되었습니다. 이 중 로베글리타존과 인과관계가 의심되는 것으로 평가된 것은 범혈구 감소증 1명(0.89%) 이였습니다. 모든 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었습니다. **저혈당** 로베글리타존 24주 단독요법 임상시험에서 저혈당이 나타나지 않았습니다. 24주 병용요법에서는 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군에서 1명(0.78%), 피오글리타존 15mg 투여군에서 3명(2.4%)이 보고되었습니다. **메트포르민염산염** 서방성 메트포르민의 위약 대조 단독요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었습니다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였습니다. 또한, 메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있습니다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 합니다. **5. 일반적 주의** 1) 유산산증: 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적입니다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 ㎍/mL을 초과하는 것으로 나타납니다. 메트포르민을 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 · 외과적인 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. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있습니다. 덧붙여 메트포르민은 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 이 약을 투여하지 않습니다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 합니다. 유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 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, 젖산농도와 메트포르민의 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 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있습니다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/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. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 합니다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천됩니다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져옵니다. 2) 신 기능에 대한 모니터링 : 메트포르민은 신장으로 대부분 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가됩니다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안됩니다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않습니다. 이 약 투여 시작 전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 합니다. 신장애가 발생할 것으로 예상되는 환자에서는(예, 고령자), 신기능은 더 자주 평가되어야 하며 신장애가 존재한다는 근거가 있는 경우는 이 약은 중단되어야 합니다. 3) 간에 대한 작용 (1) 로베글리타존을 24주 단독 요법으로 투여 받은 환자에게서 정상상한치의 2.5배 초과하는 ALT 증가 1명(0.89%)를 포함하여 총 ALT 증가 2명(1.79%) 및 AST 증가 2명(1.79%)이 보고 되었고, 24주 병용요법에서는 2명(1.56%)의 환자에서 지방간이 보고 되었습니다. (2) 제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈성 심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있습니다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장됩니다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 합니다. (3) 피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행합니다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 2.5배 이상인 ALT 또는 AST)을 나타내는 경우, 1주일 이내 간기능 검사를 반복실시한 후 결과가 동일하다면 이 약 중단 여부를 결정하여야 합니다. 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 합니다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다. 다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 됩니다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로 치료를 사용할 수 있습니다. (4) 간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었습니다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않습니다. 4) 부종 : 로베글리타존을 포함한 치아졸리딘디온계 약물들은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성 심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈성 심부전이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여해야 합니다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 합니다. 5) 체중 증가 : 로베글리타존으로 인한 체중 증가의 기전은 명확하지 않지만, 체액 저류 및 지방 축적이 원인이 되는 것으로 추측하고 있습니다. 체중 증가가 있는 환자들은 체액 축적 및 과도한 부종, 울혈성 심부전과 같은 증상과 관련된 반응들을 평가해야 합니다. 또한 식이 조절이 당뇨 치료의 한 방법이므로, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록 교육해야 합니다. 6) 혈액학 : 로베글리타존을 24주 단독 요법 및 메트포르민 병용요법으로 투여받은 환자에서 평균 Hemoglobin, Hematocrit 수치가 감소하는 경향이 나타났습니다. 평균 감소는 Hemoglobin이 단독요법에서 0.37g/dl 감소, 병용요법에서 0.54g/dl 감소, Hematocrit이 단독요법에서 0.85% 감소, 병용요법에서 1.32% 감소하였습니다. 백혈구와 적혈구 수치도 약간 감소하였습니다. 7) 배란 : 다른 치아졸리딘디온계 약물을 복용한 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다고 보고되고 있습니다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있습니다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 이러한 가능성 있는 작용이 임상 시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않습니다. 8) 황반 부종: 다른 치아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었습니다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았습니다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈습니다. 일부 환자들은 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었습니다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 합니다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 합니다. 9) 골절 : 다른 치아졸리딘디온계 약물의 장기간의 임상시험에서, 특히 여성 환자에게 골절 발생의 증가를 보였습니다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 상지 및 하지 원위부에서 발생하였습니다. 이 약으로 치료 시, 특히 여성 환자의 경우, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는데 주의를 기울여야 합니다. 10) 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. 11) 수술 : 수술 동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여합니다.12) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 합니다. 13) 비타민B12치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복됩니다. 메트포르민을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 합니다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있습니다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있습니다. 14) 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 메트포르민의 농도에 대해서도 검사합니다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취합니다. 15) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 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 발생합니다. 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. 16) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 합니다. 17) 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. 18) 대혈관 합병증 : 이 약 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았습니다. 19) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려합니다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의합니다. 20) 환자를 위한 정보 (1) 이 약의 성분 중 메트포르민으로 인한 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 하며, 환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 합니다. (2) 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 합니다. (3) 이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 합니다. 치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능을 포함한 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 합니다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 근육통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변, 어지러움증에 대하여 즉시 의료진에게 알리도록 하여야 합니다. (4) 만약 하루에 1회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안됩니다. (5) 다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있습니다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있습니다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 합니다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도는 알려지지 않았습니다. (6) 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 합니다. **6. 상호작용** 건강한 지원자에서 로베글리타존황산염 0.5mg과 메트포르민 1000mg을 병용하여 1일 1회 반복투여 시 두 약제 모두 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았습니다. 복합제에 대한 약동학적 약물상호작용 연구는 실시되지 않았으나 로베글리타존과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다. **로베글리타존황산염** 1) 로베글리타존은 in vitro 약물대사시험에서 임상적으로 관련 있는 용량에서 p450 효소를 억제하지 않았으며 CYP 2C19, 2D6, 3A4에 의해 대사됨을 확인하였습니다. 로베글리타존은 in vitro 약물대사연구에서 CYP2C19, 2D6 효소의 기질로 확인되어 플루코나졸, 아미오다론과 같은 CYP2C19 억제제 및 퀴니딘, 파록세틴과 같은 CYP2D6 억제제의 존재 하에서 로베글리타존의 혈중 농도가 증가될 수 있습니다. 2) 건강한 지원자들을 대상으로 다음 약물들과 로베글리타존의 상호작용을 확인한 결과는 다음과 같습니다. (1) 글리메피리드: 로베글리타존황산염 0.5mg과 글리메피리드 4 mg의 약물상호작용 임상시험 결과에서, 로베글리타존은 글리메피리드의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다. (2) 암로디핀: 로베글리타존의 주 대사효소 중 하나인 CYP 3A4의 substrate인 암로디핀 10 mg과 로베글리타존황산염 0.5mg을 단독 또는 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. (3) 케토코나졸: 로베글리타존의 주 대사효소 중 하나인 CYP 3A4의 저해제인 케토코나졸 200 mg을 단독투여 또는 로베글리타존황산염과 병용 투여한 결과, 로베글리타존의 단독 투여에 대한 병용투여의 Cmax의 기하평균비가 1.0227(90% CI 0.9710~1.0771)로 유사했고, AUC_{0-48h}와 AUC_{0-inf}는 각각 1.3345(90% CI 1.2410~1.4351), 1.3320(90% CI 1.2338~1.4380)으로 대사저해제인 케토코나졸이 로베글리타존의 노출 정도를 약 33% 증가시키는 것으로 나타났습니다. (4) 와파린:로베글리타존황산염 0.5mg과 와파린 25mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았습니다. **메트포르민염산염** 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, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린 등) – 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 – 간기능 저하 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 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 합니다. 4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 큽니다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다. 5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈습니다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킵니다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킵니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다. 6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킵니다. Tmax와 반감기는 영향이 없습니다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킵니다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않습니다. 7) 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예, 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민과 작용할 가능성이 있습니다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민 AUC를 40% 증가시킵니다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었습니다. 메트포르민은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았습니다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천됩니다. 8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다. 메트포르민이 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** 이 약물 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았습니다. 동물 생식독성 실험으로는 사람에서의 반응을 예측할 수 없습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다. **로베글리타존황산염** 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과가 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다. **메트포르민염산염** 메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었습니다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타냅니다. 태자에서 물질 농도 측정으로 메트포르민에 대한 부분적 태반 통과를 확인하였습니다. **2) 수유부에 대한 투여** 수유 중인 동물에서 로베글리타존과 메트포르민을 병용 투여한 연구는 수행되지 않았습니다. 랫드에서 로베글리타존이 유즙으로 분비되는 것이 관찰되었습니다. 메트포르민은 사람 모유로 분비되며, 로베글리타존이 사람 모유를 통해 분비되는지는 알려지지 않았습니다. 따라서 이 약은 수유부에 사용하지 않도록 합니다. **8. 소아에 대한 투여** 이 약의 안전성과 유효성은 소아 환자에서 확립되지 않았습니다. **9. 고령자에 대한 투여** 메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링 해야 합니다. **10. 과량 투여시의 처치 로베글리타존황산염** 사람에서의 과량 투여에 대한 자료는 제한적입니다. 건강한 남성에서의 임상시험에서, 로베글리타존황산염은 7일동안 4mg까지 경구 투여되었고 내약성은 양호하였습니다. 로베글리타존황산염은 8mg까지 단회투여된 경험이 있습니다. 과량 투여 시, 환자의 임상 상태에 따라 적절한 보조적 처치를 합니다. 로베글리타존황산염은 단백 결합률이 높으므로 혈액 투석으로 제거되지 않습니다. **메트포르민염산염** 메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석됩니다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있습니다. **11. 보관 및 취급상의 주의사항** 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다. **12. 기타 로베글리타존황산염** 1) 2년간 발암성 시험 결과, 마우스에서 6 mg/kg/일까지(사람에게 0.5 mg/일 투여시 AUC의 65.2배) 경구투여 하였을 때 마우스에서 발암성이 없었습니다. 랫드 수컷에 0.24mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 3.25배)까지 투여 시 종양성 병변은 관찰되지 않았으나, 암컷 0.12 mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 7.5배) 투여군에서 피하 및 복강에서 지방육종이 관찰되었습니다. 랫드 암컷에서 종양이 발생하지 않은 용량은 0.06mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 3.72배)이었습니다. 2) 복귀돌연변이시험, 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험등과 같은 유전독성연구에서 변이원성이 나타나지 않았습니다. 3) 26주 동안 경구 투여한 랫드에서 수컷 1mg/kg/일(임상용량 대비 13.5배), 암컷 0.06mg/kg/일 투여군(임상용량 대비 3.74배)에서 심근의 미만성 비대가 관찰되었습니다. 모든 용량에서 대동맥 주위에 지방침착, 갈색지방 비대 및 과형성, 골수지방성위축이 나타났습니다. 무독성량(NOAEL)은 수컷은 0.12mg/kg/일, 암컷은 0.03mg/kg/일로 임상용량 대비 1.67배, 3.74배 이하입니다. 원숭이에 대한 52주간의 연구에서 0.8mg/kg/일(임상용량 대비 7.54배) 경구 투여군에서 심장중량의 증가. 심근세포 비대가 나타났습니다. 무독성량(NOAEL)은 0.2mg/kg/일로 임상용량 대비 2.1배의 안전역을 나타냈습니다. 4) 기관형성기 동안 랫드에서 0.8 mg/kg까지, 토끼는 90 mg/kg까지 투여했을 때 최기형성은 없었습니다.(인체 1일 투여량 0.5mg 대비 각각 35.8배, 57배) 랫드 배자독성은 (태자 사망수, 착상후 배자 사망률 증가, 태자 체중감소) 0.2 mg/kg(사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 11.2배) 이상에서 관찰되었고, 토끼 배자 독성은(태자 체중, 생존 태자수 감소, 배자 흡수수, 배자 사망률 증가) 15 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 10.9배) 이상에서 관찰되었습니다. 랫드의 배태자독성의 무독성량(NOAEL)은 0.05 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 1.3배) 및 토끼 배태자독성의 무독성량(NOAEL)은 2.5 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 1.25배) 입니다. 랫드 출생 전, 후 발생 및 모체기능시험에서 0.2 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 11.2배)에서 사산자 수 증가, 산자수, 착상수 중 생존자 비율 감소가 관찰되었습니다. 차세대 시험군은 0.05 mg/kg(사람 AUC의 2.62배)에서 체중이 감소하였고, 0.1 mg/kg(사람 AUC의 6.18배)에서 심장중량 증가, 형태분화의 지연 관찰되었습니다. 모동물 및 차세대 동물의 무독성량(NOAEL)은 0.05 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 2.62배) 이하입니다. **메트포르민염산염** 1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않습니다. 2) 장기간 발암성시험이 랫드(투약 기간 104주)와 마우스(투약 기간 91주)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배입니다. 암수 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(사람 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었습니다. 암수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았습니다. **【주의】** 1. 개봉 후에는 타 제품과의 혼입 및 혼용이 되지 않도록 주의하십시오. 2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오. 3. 실리카겔을 먹지 마십시오. 실리카겔이 물에 닿으면 화상을 입을 수도 있으니 주의하시기 바라며, 제품에 실리카겔이 혼입되어 있는 경우 구입처를 통하여 교환하십시오. 4. 제품 개봉시 또는 취급시 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오. **【저장방법】** 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 **【포장단위】** 10정 1병, 30정 1병 **구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오. 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다. KGMP(우수의약품 제조 및 품질관리기준) 적격업소 제품** ®=등록상표 I02

종근당
본사 : 서울특별시 서대문구 충정로 8 (충정로3가)
공장 : 충남 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48
소비자상담실 : 080-6776-080(수신자부담)

이 첨부문서 작성일자(2016. 10. 31)이후 변경된 내용은 종근당 인터넷 홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 확인할 수 있습니다.