

글루테니어 정 500mg

(메트포르민염산염)

※ 의약품 사용하기 전에 첨부서류를 주의 깊게 읽고, 약품들과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

■ 유효성분：메트포르민염산염(USP) 500mg(역가)
■ 기타첨가제：글리세릴비테네이트, 라우릴황산나트륨, 메타규안칼루민산마그네슘, 메타이크릴산-아크릴산에틸공중합체(1:1), 미결정셀룰로오스, 시트르산트리에틸, 콜로이드성아산화규소, 크로스보퍼덱, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 하이드로콜로이드

[성상] 흰색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]

식·요양법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 환자의 치료, (특히, 과체중인 당뇨병 환자)

- 성인에서 이약은 단독요법 또는 다른 경구용 혈당강화제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.
- 10세이상의 소아 및 성장이 청소년에서 이약은 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 이상반응을 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 1 일 3회로 나누어 식사와 함께 투약하고 1회 최대 2500mg까지 투여할 수 있다.
 - 투약 개시 및 용량 조절시 이 약에 대한 치료반응을 측정하고 최소 유효용량을 확인하기 위하여 공복 시 혈당을 측정해야 한다. 혈당 측정 혈색소 농도를 약 3개월 간격으로 측정 하여야 한다.
 - 이 약의 치료 목표는 단일요법으로 투여하거나, 설폰요소제 또는 인슐린과 병용투여 시, 최소 유효용량으로 투여하여 공복 시 혈당과 혈당 당화 혈색소 농도를 정상 수준 혹은 정상 상하의 가까운 수준으로 감소시키는 것이다.
 - 일반적으로 식·요양법만으로 혈당이 조절되면 환자가 일시적으로 혈당이 조절되지 않을 경우, 이 약을 단기간 투여하는 것으로도 충분한 효과를 얻을 수 있다.
- 소아 및 성장이 청소년
 - 이 약은 10세 이상의 소아 또는 성장이 청소년에 사용할 수 있다.
 - 일반적인 개시용량은 1일 1회 500 밀리그램이며 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.
- 신 장애에 대한
 - 이 약은 stage 3a의 중등도(moderate) 신장애 환자(크레아티닌 청소율[CrCl] 45≤~(60ml/min 또는 사구체 여과율(GFR) 45≤~(60mL/min/1.73m²) 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만 한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.
 - 사구체여과율 1일 1회 500mg 또는 850mg을 투여한다. 1일 최대 투여 용량은 1000mg으로, 2회로 분할하여 투여한다. 신기능을 3~6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다. 크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45mL/min/1.73m² 미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망 사례가 보고된 바 있다.

- 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율(45ml/min/1.73m2), 탈수, 심각한 감염,심혈관계 허탈(쇼크), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신 기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
- 급성 및 불안정형 심부전 환자
- 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사에：정맥조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(금속신부전을 일으킬 수 있고, 그 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m2인 경우는 적어도 검사 시작 또는 사전에 이 약의 투여를 중단하여도, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~ 60ml/min/1.73m2), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 재개한다.)
- 이 약 또는 비구아니딘계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 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 치료한다.)
- 당뇨병성 전선술
- 중증간장병 또는 중증 위장성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 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 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 간 기능장애(소장문 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증가가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다), 폐장병, 중증의 기능장애에 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.),

- 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 격렬한 근육운동
- 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

- 유산산증：유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 이 약이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성상기 기인학, 심해질 수 있다. 폐혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 조직의 유일한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 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 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타낸다. 이 약을 투여 받은 환자에서 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병발된 경우와 많은 약물의 병용투여 등의 상태에서, 내인적 산장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다. 덧붙여 이 약은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유약화되어 유산산증으로 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 금·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 유산산증의 나타날 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 신증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 사면 부종(이)를 수반할 수 있다. 복통과 의식은 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나면 즉시 의사에게 즉시 알라야 한다. 혈청 전해질, 케 토, 혈당, 혈중 pH(7.35), 젖산농도와 이 약의 혈중 농도를 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히 투약 개시 초기 투여량을 증가할 경우에도 유산산증이 발생하기 쉽으므로 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 혈당의 젖산 농도가 정상상한치 이상(일반인 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병 이나 비만, 지나친 육체활동 또는 감염을 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤농도와 케톤혈증)의 증가가 없는 대산증 이 나타나면 당뇨병환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약 은 투약이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
- 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 자연적으로 사라진다. 때때로, 임상적인 용량강화가 유용할 수 있다. 임상 시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 반응으로 이 약을 중지하였다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생하기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사, 구토그리고/또는 구토는 탈수와 신진 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.
- 간장기계：치료초기 동안, 약 3%의 환자가 간기능 검사상 미각을 호소하나, 보통 점차 소실된다.
- 피부：발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.
- 혈액계：드물게 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있다. 29주 동안의 대조임상시험에서 이 약 단독요법의 약 9%환자와 이 약과 설폰요소 병용 요법의 약 6%의 환자에서 무증상적으로 혈청 비타민 B12가 정상(하로)로 감소하였으나 혈청 연산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 하지만 신경병증의 빈도는 증가되지 않고, 5건의 거대적아구성 빈혈 이 이 약 투여와 관련하여 보고되었는데(미국의 임상시험등은 없었음), 따라서 혈청 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보급을 고려해야 한다.
- 간장：때때로 간기능 이상이 나타날 수 있다.
- 저혈당：드물게 중증의 저혈당성 저혈당을 일으킬 수 있다.
- 소아에서의 이상반응：소아도 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사했다.

5. 임상적 주의

- 신기능에 대한 모니터링：이 약은 대부분 신장으로 배설되므로, 이 약의 추적과 유산산증의 위험은 신기능의 상태 정도에 따라 증가된다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 정기적으로 사구체 여과율을 평가해야 한다. 신기능이 정상인 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 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. 탈수증상(삼각하가) 지속적인 구토 또는 설사가 있거나 신기 능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래 할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
- 당뇨병 유사증상：당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당강성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨병, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등을 가진 질환)이 있는 것에 유의한다.
- 투여 중의 조절：투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감염이 필요한 경우 또는 환자의 약학, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화 및 약, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
- 저산소증 상태：어떤 원인에 의한 실험관계 허탈(쇼크), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신진 질소혈증 을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
- 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 있 다.

- 알코올 섭취：알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 2) 비타민 B12：29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약은 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 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. 탈수증상(삼각하가) 지속적인 구토 또는 설사가 있거나 신기 능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래 할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
- 조절되지 않는 당뇨병의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만 약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.
- 저혈당：저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 이 약을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다 른 혈당강화제(설폰요소, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 병된 환자 또는 알코올 중독자 인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아도날린 지단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 이 약의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(치즈)을 섭취하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보신의)의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당은 효과없다.
- 혈당조절의 실패：어떤 당뇨 치료법으로 안정화한 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 사(기)에는 이 약 을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강화제의 효과 는 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 설폰요소 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
- 특정 직업의 환자：드물게 심한 유산산증, 중증의 저혈당성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 중사고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산 증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 철저히게 주의시킨다.

- 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려져 한다. 또한, 식·요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려져 한다.
- 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의문자에게 알리도록 하여야 한다. 환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성인든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다. 이 약과 경구용 설폰요소와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 이 약 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발 현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.
- 경구혈당강화제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 실험관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고 된 바 있다. 이러한 경고는 제 2형 당뇨병인 환자 에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식 사요법과 규정된 양의 툴부타미드(1.5g/day) 또는 식·요법과 규정된 용량의 퍄플루민(100mg/day)을 투여받은 환자는 실험관계 사망률이 식·요법만을 실시한 환자의 약 25배라고 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 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설폰요소계 중 하나의 약물(톨부타미드)과 비구아니딘계 중 하나(펜플루민)이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강화제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.
- 모든 당뇨 치료의 반응은 정상적인 범위로 수치를 감시시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈 당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
- 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 해모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수와 신기능)혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 이 약으로 치료 중 거 대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12 결핍 가능성을 확인해야 한다.
- 소아 및 성장이 청소년
 - 메트포르민의 투여를 시작하기에 앞서 환자가 2형 당뇨병인(기)에 대해 확인해야 한다. 1년간 지속된 대조 임상시험에서 메트포르민이 성장 및 성적 성숙에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌으나 이러한 특정 포인트에 대한 장기 시험결과 는 없다. 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 성장이 청소년에 대한 대조 임상시험에 단 15명의 10~12세 연령의 소아가 참여했다. 비록 12세 이하의 소아에서 메트포르민의 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

- 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
 - 혈당강화 작용을 증강시키는 약제
 - 인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아니티딘, 살리산염(아스피린 등), β-잔타제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제
 - 혈당강화 작용을 감약시키는 약제
 - 에피네프린, 교감신경제, 글루티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 차아질과 기타 이뇨제, 피라지아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노자이딘계 약 제, 페니티딘, 칼슘제산, 길항제
- 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
 - 공복 또는 영양실조
 - 간장애음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
- 요오드 표지 조영제: 심부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환 자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추 가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다. (2다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조)
- 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 위험성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 푸로세미드：간강한 사람에서 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 투여 에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 니페디핀：장강한 건강한 자원에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 오히려 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
- 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유익한 혈액학적 변화를 야기하거나 신기능과 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물：메트포르민은 유기양이온 운송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
 - OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
 - OCT1 유도제(리페미신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
 - OCT2 억제제(시메티딘, 툴루타에티르비트, 나돌라진, 트리메토프로프, 빈데메프린, 이시부코나심 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승 할 수 있음
 - OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티딘, 올라파람)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유 도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수있다.

또한, 선택적 COX-Ⅱ(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 (angiotensin Ⅱ receptor antagonists), 이뇨제 (특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있으며, 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀히 관찰해야 한다.

8) 기타：간강한 자원에서 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

이 약이 혈당 단맥질과 결합하는 것은 임상적으로 출혈 증상으로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리산산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약제들과 유사하게 적다.

7. 약성에 대한 투여

임상에정하거나 임상 중인 당뇨병 환자에 메트포르민을 투여해서는 안 된다. 반면에 혈당을 가능한 한 정상치로 유지시키기 위해 인슐린을 투여해야 하며 이를 통해 비정상적인 혈당 수치로 인해 유발되는 태아 기형의 위험성을 최소화 할 수 있다. 최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 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. 수유의 유·무성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.

9. 소아에 대한 투여

1년 동안 10~16세인 소아 당뇨병 환자에 대한 대조 임상시험에서는 성인에서 보여지는 것과 유사한 혈당조절 효과를 보였음.

10. 고령자에 대한 투여

고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기 능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터 링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않는다.

11. 과량투여시의 대처

이 약을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따 라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

12. 약물동등성인성 정보^{*)}

가. 시험약 메트포르민염산염500밀리그램(구주제약주)과 대조약 글루코파지정500밀리그램(메트로민염산염(주)유유제약)을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 3일째 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목(AUC, Cmax)을 로코분환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC 0-24hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
대조약	글루코파지정500밀리그램(메트로민염산염) (주유유제약)	6896±1887	1194±394	3.00(1.00~5.00)	3.14±1.07
시험약	메트포르민염산염정500밀리그램 (구주제약주)	6829±2047	1199±377	2.50(1.00~4.00)	3.11±1.10
90% 신뢰구간(기준：log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9276~1.0389	log 0.9403~1.0585	—	—

(AUC, Cmax, t1/2：평균값 ± 표준편차, Tmax：중앙값(범위), n = 31)

AUC：투약시각부터 최종혈중농도 정평시간 t까지의 혈중농도－시간곡선하면적
Cmax：최고혈중농도
Tmax：최혈중농도 도달시간
t1/2：말단 소실 반감기
*) 비교평가항목치를 로코분환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주：이 약은 구주제약(주) 메트포르민염산염500밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 구주제약(주)에 위탁 제조하였음.

13. 기타

- 이 약은 1)처치 또는 2)차치으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
- 장기간 발발임상시험(104주 지속)의 마우스(9주 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 증가는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 중량 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복통발현비(시합S, typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상(인간 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증가는 없었다.
- 암·수 랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.
- 이 약을 생리기 어려운 환자의 경우, 지속성 분할제를 이용하여 부 복용한다.(글루코파지정1000밀리그램에 한함.)
- 체중에 대한 영향：일반적으로 사용되는 다른 혈당강화제(설폰부라미드계, 지아졸린디온계 등)와 비교할 때, 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 치료 시 체중 증가를 일으키지 않아 유익하다. 체중을 유지하거나 감소시켜 체중 증가와 관련된 다른 위험 요소들을 제한한다. 장기간 사용 시 보다 안정적인 혈당 조절 및 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킨다. 성인과 소아에 대한 임상시험에서 이 약은 체중증가 없이 혹은 약간의 체중 감소와 함께 혈당 조절을 개선시켰다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아연이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 넣어서 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/병, 300정/병

[제조회사] ㈜케이에스제약(전라남도 화순군 화순읍 산단길 126

[제조처] 구주제약(주)/경기도 화성시 정남면 덕적길2기길 5

※ 본 의약품은 KGMP(의약품 제조 및 품질관리 기준)에 의하여 엄격한 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 사용(유효)기간이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 이 첨부서류 개편일(유효)일 부수 변경된 내용은 식약처(의약품안전관리국) 온라인약도서관(https://nedrug.mds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 제품에 관한 문의사항은 ㈜케이에스제약 고객센터(061-371-0074)로 문의주시기 바랍니다.
※ 부작용 피하구제 신청 또는 부작용 보고：한국의약품안전관리원(1644-6223)