

- 알고을 섭취 : 알고을은 췌산대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알고을의 과량섭취는 피해야 한다.
- 비타민 B12차 : 20주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상혈청 비타민 B12수치로 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 투여 중이나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2-3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 조절된 당뇨병 환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발견되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한 고올비른 조치를 취한다. 이러한 시기에 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다.
- 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 증중의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의를 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 경고하여 주시킨다.
- 늑골지혈제, 부속한 식사 또는 균형 잡힌 식단이 아닌 경우 저혈당의 위험이 증가하므로 아침 식사를 포함하여 규칙적인 식습관을 유지하도록 한다.
- 검정색변화 - 독감, 기관지 감염 또는 요로 감염과 같은 감염성 질환이 있는 환자의 경우에는 이러한 사실을 의사에 알려야 한다.
- 혈당 불균형 - 수술 또는 당뇨병성 대장부전의 다른 원인에 의한 경우 일시적인 인슐린 투여가 고려되어야 하므로 의사에게 알려야 한다. 저혈당의 증상은 배뇨증가, 굶주림, 갈증, 심한 피로 등이다.
- 모든 당뇨병 치료의 반응은 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
- 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 이 약으로 치료 중 거대적혈구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12결핍 기능성을 확인해야 한다.

6. 상호작용

- 일부 약물들은 고혈당을 일으키는 경향이 있으며 혈당조절능력을 상실할 수 있다. 이들 약물에는 치아지드제 및 기타 이노제, 코르티코스테로이드제, 페니실린계, 갑상선호르몬제, 에스트로겐, 경구피임약, 페니토인, 니코틴산, 교감신경흥분제, 칼슘 통로차단제, 이소니아지드, 다나졸 등이 있다. 이 약을 투여받는 환자거나 이와 같은 약물을 투여하는 경우, 혈당조절을 상실할 수 있으므로, 신중히 모니터링해야 한다. 이런 약물들이 이 약을 투여받는 환자에서 중대되었다며, 저혈당에 대하여 환자를 신중히 관찰하여야 한다. 메트포르민은 혈당단백에 거의 결합하지 않으므로, 혈당단백에 결합률이 높은 설포닐우레아제에 비해 살리실산염, 설프아미드, 클로람페니콜, 프로베네시드와 같은 혈당단백 결합률이 높은 약물과 상호 작용을 할 가능성이 적다.
- 글리벤클라마이드 및 설포닐우레아제의 혈당강화작용은 다음 약물과 병용투여하면 증강 혹은 감약되는 일이 있으므로 이들 약물과 병용투여할 때에는 환자의 상태와 혈당치를 잘 관찰하면서 투여한다.
 - 증강되는 약물 : 보스토프아이드성 소염제(페닐부타존), 단백결합률이 높은 살리실산염 제제, 설프아미드, 클로람페니콜, 프로베네시드, 쿠마린계 제제, MAO 저해제, 베타차단제(프로프라놀롤 등), 글루코나졸, -시프로플록사신 : 이 약과 플루오로퀴놀론 항생물질인 시프로플록사신과의 상호작용에 의해 이 약의 혈당강화 작용이 강화될 수 있다고 보고된 바 있다. 이 상호작용에 대한 작용기전은 밝혀진 바 없다.
 - 미코나졸과 병용투여 시 저혈당이 발현되거나 심하게는 혼수까지 이를 수 있으므로, 병용을 하지 않는다.
 - 알코올 : 설포닐우레아제, 특히 클로로프로마이드, 글리벤클라마이드, 글리피지드, 톨부타미드에서 다설피람 효과를 나타낸다.
 - 베타 차단제, 클로니딘, 레세프린, 구아네티딘 또는 교감신경성 약물 : 저혈당증의 증상을 은폐시킬 수 있다. 또한 대부분의 비-심장선택성 베타차단제는 저혈당증의 빈도 및 정도를 증가시킬 수 있다.
 - 페닐부타존 : 단백결합 부위에서 설포닐우레아제 약물을 대체하거나 또는 설포닐우레아제 약물의 배설을 감소시켜, 설포닐우레아제 약물의 혈당강화 작용을 증가시킨다.
 - 안지오텐신 전환효소 억제제 : 캡토프릴, 에날라프릴 등의 안지오텐신 전환효소 억제제 투여 시 당성능을 증가시킴으로써 인슐린 수요를 감소시켜 혈당강화작용을 증가시킨다.
 - 테스토스테론 : 테스토스테론의 항이노 작용을 감소시킨다.
 - 보세탄 : 이 약과 병용투여 할 경우 간독성의 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 하지 않을 것을 권장한다. 글리벤클라마이드의 혈당저하효과를 감소시킬 수 있다.
- 염산메트포르민
 - 다음 약제와 병용에 의해 메트포르민의 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
 - 혈당강화 작용을 증강시키는 약제 : 인슐린제제, 설프아미드계 및 설포닐우레아제, α -글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제
 - 혈당강화 작용을 감약시키는 약제 : 에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아지드 및 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
 - 알고을 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알고을 증독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
 - 공복 또는 영양실조
 - 간기능 저하
 - 음주 및 알고을이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
 - 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 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 한다.
 - 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동역학적 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 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
 - 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동역학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장 농도를 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 신장청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
 - 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과 병용 투여가 혈장 내 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 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 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 이말로라이드, 디곡신, 모르핀, 포코카인아미드, 퀴닌, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 공동체에 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 혈장 농도와 전체 혈중 농도를 60% 상승시키고, 혈당과 전해질의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물동역학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자체 모니터링과 이 약과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
 - 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동역학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약이 혈당 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈당 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아제와 비교할 때, 살리실산, 설프아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다양 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 수유부 소아 노인에 대한 투여

- 임부에 대한 투여

이 약의 성분 중 글리벤클라마이드는 설포닐우레아제 계열로, 설포닐우레아제계약을 태반을 통과한다는 보고가 있으며 신생아의 저혈당 또는 거대아가 확인되고 있다. 또한, 동물실험에서 기형발생 작용이 보고되고 있으므로 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 근위 연구는 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도는 선천성 기형의 높은 발현과 관련 있다는 정보가 있으므로, 가능한 한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신 기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.
- 수유부에 대한 투여

수유중인 랫드에 대한 연구로 이 약이 유즙으로 분비되어 혈당과 비교할 만한 농도에 이른다 것을 보여준다. 비슷한 연구가 수유부에 대해 행해지지 않았지만, 이러한 환자에게는 신생아의 저혈당증의 위험성을 고려할 때 수유 중 본제의 사용은 금기이며, 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유를 중지할 것인지 약물을 중지할 것인지 결정해야 한다. 만일 이 약을 중단한 경우, 식이요법만으로 혈당조절이 불충분할 때에는 인슐린을 사용하는 것을 고려해야 한다.
- 소아에 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.
- 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있는 경우가 많아 저혈당이 나타날 수 있으므로 소량부터 투여를 시작하며, 정기적으로 검사를 실시하는 등 신중히 투여한다. 이 약의 성분 중 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에서만 사용하도록 한다. 고령하는 간 - 신기능 감소(간기능의 저하되는 췌산의 대사가 떨어져 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 이 약은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않는다.

8. 임상검사의 영향

모든 당뇨병 요법의 반응은 정상적인 범위로 수치를 강화시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다. 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 이 약으로 치료 중 거대적혈구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 의심이 있다면, 비타민 B12결핍 기능성은 제외되어야 한다.

9. 과량투여시의 처치

- 글리벤클라마이드
 - 증상 : 저혈당이 나타날 수 있다.
 - 처치
 - 의식장애가 없는 경우(의식소실, 신경장애가 보이지 않는 경미한 저혈당) - 포도당 또는 설탕이 든 흡수가 잘되는 주스, 캔디 등을 섭취하며 α -글루코시다제 저해제의 병용에 의해 저혈당이 나타나지는 경우는 포도당을 경구투여 한다.
 - 의식장애가 있는 경우(혼수, 발작, 경련, 신경장애를 동반한 중증의 저혈당) - 저혈당성 혼수로 진단되거나 또는 의심되는 경우에는, 신속히 포도당 용액(50%)을 정맥주사하고 100mg/dL 이상의 혈당치가 유지되도록 희석시킨 포도당 용액(10%)을 지속적으로 투여한다.
 - 기타 - 혈당상승호르몬인 글루카곤을 투여할 수 있다. 또한, 환자의 증세가 호전된 이후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로 적어도 24-48시간 동안 철저하게 모니터링 한다. 혈액투석은 설포닐우레아제 계열에 효과적이지 않다.

염산메트포르민

이 약을 85%까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

10. 적응상의 주의

- 다음과 같은 경우에는 운전을 하거나 기계를 사용해서는 안된다.
 - 시야가 흐려지는 경우 : 이러한 증상은 투여 초기에 혈당 수치가 낮아질 경우 발생할 수 있다.
 - 저혈당의 증상이 나타나는 경우 (4. 일반적 주의 참고)

저혈당의 이상 징후에 대한 인지가 잘되지 않을 경우 또는 저혈당 증상이 잦은 빈도로 나타나는 경우에는 운전 또는 기계사용에 대해 다시 고려해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

12. 기타

이 약으로 수행한 동물시험은 없었다.

글리벤클라마이드

글리벤클라마이드 단독으로 랫드에 대해 18개월 동안 1일 300mg/kg/day까지 용량을 높여(체표면적에 기초한 사람의 1일 최대 허용량(20mg)의 145배이다.) 실시한 발암성 시험에서 발암성을 나타내지 않았다.

마우스에 대해 2년간 발암성 시험을 실시한 결과 약물 투여와 관련된 발암성이 나타나지 않았다.

염산메트포르민

- 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
- 장기간 발암성 시험(임대(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 약배이다. 약 7주 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 중앙 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 지공 증후가 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀물연변이 시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이 시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상 시험(인 림프구) 또는 생체 내 소색 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다. 암 - 수컷의 수태는 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 환자를 위한 정보

환자들에게 이 약의 안전성과 유효성 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다.

환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하며, 혈당, 당화혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험실적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저혈당성식을 계속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산증의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의에 따른 비와 같이 환자에게 설명해주어야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡곤란, 근육통, 피로, 졸음, 다른 비특이적 증상이 발생될 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알려주도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 용량에 관하여, 메트포르민 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이후에 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당증의 위험, 그 증상, 발생 조건 등을 환자와 가족에게 설명해야 한다.

이 약을 투여받는 동안 급성 또는 만성적인 과도한 알고을 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.

■ **저장방법** : 사용기간 기밀용기, 실온(1~30℃)에 보관, 제조일로부터 36개월

■ **포장단위** : 자사기준

■ **제조사** : 한국그린제약(주) - 전라북도 완주군 봉동읍 둔산리 885-1,2

본 의약품은 엄격한 품질관리하에 제조된(K.G.M.P)적격업체 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

2010.08.18

위탁제조원 · 판매원

(주) 그린제약

연락처: (043) 534-1144