

이 약의 투여를 중지한다.

11) 신기능이나 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의적인 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세균 배설로써 배설되는 약으로 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여는 주의해서 사용해야 한다. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작하거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.

12) 당뇨병 유사증상: 제 2형 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신장 당뇨병, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

13) 투여 주의 조절: 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 갑상선 필요할 경우 또는 환자의 약화, 감염증의 합병 등 의에 효과적 없게 되거나 불충분한 것인 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당제, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량 약제의 선택 등에 유의한다.

14) 저산소증 상태: 어떠한 원인에 의한 심혈관계 질환(예) 흉상 울혈성 심장마비, 급성 심정색과 저산소증으로 특징 지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있고 또한 신장 질환을 일으킬 수 있다. 이 약 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 약물을 즉시 투여 중지해야 한다.

15) 약물을 섭취: 약효율은 유산 대사에 대해 이 약이 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 호흡기 만성적인 알코올의 과량섭취는 경고해야 한다.

16) 비탄 B12지: 임상적 중요 없이, 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메토프로미드를 투여받은 환자의 약 7%에서 시험 전과 같이 정상 혈장 비탄 B12가 있었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B12 내부 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며 이 약의 모든 증거나 비탄 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비혈상성은 즉시 연구되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비탄 B12나 갑상선 흡수율 흡수가 부적절한 사람)은 정상 이하로 비탄 B12에서 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 일관적 혈장 비탄 B12 측정할 때는 것이 유용할 수 있다.

17) 전에 관찰되었던 당뇨병의 임상적 상태의 변화: 실험실적 비정상이나 임상적질환 (특히, 피로, 잘 잠들지 않은 질환)이 관찰되면, 전에 메토프로민 제제로 당뇨병을 잘 조절되었던 환자는 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 경계해야 한다. 혈당 전체적, 케톤체, 혈압에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈당 pH, 유산, 피루베이트와 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 산증이 나타났다면 이 약을 즉시 투여 중지하고 다른 적절한 고올바른 검사를 시작한다.

18) 열성조절의 실패: 어떤 당뇨병 치료법으로 인정된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수포와 같은 스트레모에 노출되면 일시적으로 혈당 조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기는 약의 투여를 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메토프로민혈당과 혈당으로 오묘으로 2가지 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

19) 특정 증상의 환자: 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고식당, 자식자 온전 등에 증가하고 있는 환자에서 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 잘지켜 주어야 한다.

20) 환자를 위한 정보: 환자들에게 이 약의 안전성과 유효성 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다. 환자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하고, 혈당, 당화 혈색소, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상 실험실적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비탄환자는 저혈당 시기를 계속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산증의 위험, 그 증상, 발생 조전을 경고 및 주의에 나쁜 바와 같이 환자에게 설명해주어야 한다.

환자들은 원인을 알 수 없는 호흡과, 근육통, 복통, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생할 경우 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알리도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 용량에 안정되면, 메토프로민 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 약물과 관련된 것이 아니라, 그 결과. 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 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 과다한 용량을 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.

21) G6PD 결핍 환자가 설프닐우레아제 약물을 복용하면 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다. 글리메피리드는 설프닐우레아제에 속하므로 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 비설프닐우레아제 약물로의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용

글리메피리드

이 약 투여중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설프닐우레아제 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.

- 1) 약의 cytchrome P4502C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러나, 이 약과 CYP2C9 유도물질(예: 리팜파신) 또는 억제제(예: 플루코나졸)를 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.
- 2) 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경구 혈당강화제, 베타스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 나성호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 카바미제 약제, 시클로포스파이드(cyclophosphamide), 디스포라미드(disopyramide), 펜플루라민(fenfluramine), 페니라마돌(fenylramidol), 피브레이트(fibrates), 플루오제민(flouxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스파미드(ifosfamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(flucanazole), 파라아미노살리산(paraminosalicic acid), 펜톡시필린(고용량을 비경구투여 할 경우), 페닐부타논(phenylbutanone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타논(oxyphebutazone), 프로বেন시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 장파리산제, 설파니라제(sulfapyrazine), 클레리스로라민(cilastirumoxim), 설파나미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리코쿠알린(tritroqualeine), 트로포스파미드(trofosalamide), 교감신경 억제제
- 3) 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세타졸아미드(acetazolamide), 바르비탈산제 약제 (barbiturates), 글루코스 테로이드제, 디아옥사이드(diazoxide), 이노제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 완하제(장기간 복용용), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐(oestrogens), 프로게스테론

(progestogens), 페노타이아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리팜파신(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드

- 4) 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제: H2수용성제제제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)
- 5) β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대다조제를 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당에 대한 위험을 증가시킬 수 있다. (역조절 실패에 기인함)
- 6) 저혈당에 대한 신체이스트레일린성 역조절 반응을 감소 또는 차단시키는 약제: 교감신경 차단제, 예: β-차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등
- 7) 갑상선 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강화작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.
- 8) 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

메토프로민

다음 약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 때: 요도조절제, 신독성이 강한 항응고제(헤파리나신 등)

- 2) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증가 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제, 설프닐아미드 및 설프닐우레아제 약제, 알파-글루코시다제 저해제(아자보즈), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), 모노아민산화 효소저해제, 인지오메핀 전한 효소 억제제
- 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 에피네프린, 교감신경약, 파루실로호르몬, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아제와 기타 이노제, 피라진 아마이드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노타이아진계 약제, 페니토인, 갑상선제제제, β2-작용제(사타부, 프로페롤 등)

3) 글리부라이드: 인슐린 비의존성 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동태학적 혹은 약물 동태학적 성질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 당화 혈색소와 이 약의 혈액 농도와 약물 동태학적 효과의 상관관계가 없는 것은 이런 비탄 작용의 임상적 효과가 불명확하다는 것을 나타낸다.

4) 푸로세미드: 건강한 사람에서 당화 혈색소와 이 약의 상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물 동태학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈당농도를 증가시키며, 혈당 Cmax를 22%, 혈당 AUC를 15% 증가시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때 단회투여에 비해 푸로세미드와 Cmax(AUC와 Cmax) 각각 31%와 12% 감소되었다. 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 시 상호작용에 관한 유용한 증거는 없다.

5) 니페디드: 정상인 건강한 지원자에서 단회투여 및 이 약과 니페디드와 병용투여에 대한 연구는 니페디드와 병용투여가 이 약의 혈당 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 최종 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디드에는 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디드와 상호작용의 효과를 나타낸다.

6) 양이온성 약물: 이온적으로 신세균 분비로써 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아미노글라이코사이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴나딘, 퀴나, 리니데인, 트리암페넬, 트이페프로피르과 반파미신)은 일반적인 신장세뇨관 이동제에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에서 단회 투여 및 당화 투여에서 관찰된 이 약과 시메티딘과의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈당 농도와 전체 혈당 농도를 60% 상승시키고, 혈당과 전혈당의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 당화 투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호작용이 임상적인 의미가 있지만(시메티딘 제외), 근위세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물은 환자에게는 자세한 환자 모니터링과 메토프로민혈당과 또는 상호작용을 있는 약물의 용량조절을 추천한다.

7) 기타: 건강한 지원자에 대한 당화 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약과 혈장단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 만큼이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설프닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설파나미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백 결합과 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임무 및 수유에 대한 투여

1) 수술실에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 일부에게는 유산산증이 일어나기 쉬우므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하는 것이 좋다.

2) 수유중인 젖에서 글리메피리드 및 메토프로민은 수유으로 분비되는 것으로 보고되었으나 수유부에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 효용성이 확립되지 않았다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병(MODY)에 대해 행해진 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능감소와 관련하여 이 약의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 이 약 중 메토프로민은 대부분 신장으로 배설된다 알려져 있으며, 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 신장한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

10. 임상시험에서의 영향

정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크리트, 적혈구지수)와 신기능(혈장크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메토프로민으로 치료 중 거대치구구성빈혈이 드물게 관찰되며, 이것의 의심이 있다면 비탄 B12 결핍가능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여시의 처리

이 약은 글리메피리드를 함유하고 있으므로 과량투여시 저혈당이 발생할 수 있다. 글리메피리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사의 처치에 알린다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능한 한 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다. 의식의 소실 또는 신장학적 저하가 없는 경도의 저혈당 증상은 경구용 포도당을 투여하거나 약물 용량 및/또는 식사 패턴을 조절하여 적극적으로 치료하여야 한다. 환자에게 위험이 없다는 것을 의사가 확인할 때까지 면밀한 모니터링을 계속해야 한다.

글리메피리드의 위장흡수를 막기위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 활성탄트루(하계)를 함유하고 있는 청정수 또는 물을 많이 마시게 한다. 상양이 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 활성탄 및 활성탄트루는 충분히 사용한다.

이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신장 이상이 나타나는 경우는 응급상황으로 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여(예를 들면, 50% 포도당 용액)를 수송 정맥 내 주입 또는 20% 포도당 용액 40ml로 시작, 이후 혈당량 100mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 정맥주사한다. 성인의 경우 글루카곤을 투여(예를 들어 0.5 내지 1mg을 정맥, 피하 또는 근육주사)하는 것도 고려될 수 있다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다. 특히, 특히 또는 소아가 사교로 글리메피리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰해야 한다.

또한, 이 약은 메토프로민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 그러나, 메토프로민혈당을 85그램까지 복용하여도, 저혈당을 유발하지 않는다. 이 약은 좋은 혈액 동태학적 조건하에서 170mL/분에서 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량 투여의 의심되는 환자에서 즉적인 약물을 제거하기 위한 가장 효율적인 방법은 혈액투석이다.

12. 발암성, 생식성, 수태의 부전

글리메피리드

- 1) 랫드에 대해 30개월간 완전한 식이상태에서 최대 5000ppm의 용량으로 투여한 시험에서(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된 만성적인 혈장 자극의 결과로 발단되는 양성의 혈장생존이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전식이 조건에서 3200ppm 또는 46~54mg/kg/day였다. 이는 표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량의 1일 1회 8mg의 약 35배에 해당한다.
- 2) 글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험에서 돌연변이가 없었다.
- 3) 최대 2500mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 >1,700배) 노출된 쥐마우스 수컷에 대한 글리메피리드(표면적)의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4000mg/kg의 용량으로(표면적)을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

메토프로민

- 1) 메토프로민 단독으로 랫드(104주 지수)와 마우스(91주 지수)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 장기간 발암성시험이 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람의 일일 최대 허용량의 약 3배이다. 암수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
- 2) 복귀돌연변이시험(S. Typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 임파구 세포), 염색체 이상시험(사람 임파구) 혹은 생체내 소핵시험(마우스 골수세포)에서 이 약과 관련성이 있는 발암성에 대한 증거는 없다.
- 3) 암수 랫드의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 약물남용과 의존성

메토프로민제제는 일차적 혹은 이차적으로 재생되는 약물이나 담닉으로 남용을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않았다.

14. 적용상의 주의

운전 중이나 기계 사용시에는 주의하도록 알려야 한다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온보관(1~30℃)

[포장단위] 30정, 100정

※ Metformin 함유 제품은 Olmesartan medoxomil 함유 제품과 함께 조제시 변색될 우려가 있으므로 분리하여 조제하시기 바랍니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 분사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 개정년월일(2011년 11월 10일)이후에 변경된 내용은 당시의 홈페이지(<http://www.handok.co.kr>)의 제품소개에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

[제 조 자] (주)한독약품

충청북도 음성군 대소면 대동로 37번지

[판 매 자] (주)한독약품

서울시 강남구 역삼동 735 / 대표전화: (02)527-5114

최종개정년월일: 2011. 11. 10