

분류번호 396: 당뇨병용제

전문의약품

메트코정 500/5.0mg 500/2.5mg

[원료약품 및 분량]

메트코정 500/2.5mg：1정중
주성분：메트포르민염산염(BP)..... 500mg
주성분：글리벵글라미드(KP)..... 2.5mg
첨가제(타르색소)：황색 5호

* 메트코정 500/5.0mg：1정중
주성분：메트포르민염산염(BP)..... 500mg
주성분：글리벵글라미드(KP)..... 5mg

[성상]

- 메트코정 500/2.5mg：연주형색의 장방형 필름코팅형
- 메트코정 500/5.0mg：미황색의 장방형 필름코팅형

[효능·효과]

성인의 인슐린 비의존성(type II) 당뇨병.

- 식이요법, 운동요법, 이전의 메트포르민(metformin) 또는 설폰닐우레아(sulfonylurea) 단독 요법으로 혈당 조절효과가 불충분한 경우 2차 요법
- 혈당증이 안정적이고 잘 조절된 환자에서 이전의 메트포르민과 설폰닐우레아 병용요법(combination therapy)의 대체

[용법·용량]

통상 개시용량은 메트코정 500/2.5mg 1일 1정, 메트포르민과 글리벵글라미드 병용 투여 환자에서는 1일 2정을 식사와 함께 투여한다. 환자의 혈당치에 따라 1~2주 간격으로 1정씩 증량하며, 최대용량은 메트코정 500/5mg으로서 1일 4정까지 투여한다.

[사용상 주의사항]

1. 경고
1) 심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.
2)심혈관계 사망률의 증가 위험
경구용 항당뇨병약의 투여는 식이 단독 요법이나 식이와 인슐린의 병용치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 혈당저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 늦추는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에 의해 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식이요법과 규정된 양의 글루타마이드(1.5g/day) 혹은 식이요법과 규정된 용량의 펜툴린(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여증지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 발견은 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 위험과 이익에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설폰닐우레아계 중 하나의 약물(글루타마이드)과 비구아니이드계 중 하나(펜툴린)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨병 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 심혈관계 허혈(속), 급성심근경색과 폐혈증과 같은 상태로부터 아가질 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
2)약물치료가 필요한 율혈성 심부전 환자 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자
3)방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예：정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자
(금식내투자를 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판정된 이후에만 치료를 재개한다.)
4)이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민반응의 병력이 있는 환자
5)제 1형 당뇨병(인슐린의존성당뇨병), 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.
6)중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 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 판정된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
7)영양불량상태, 기아상태, 식약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
8)간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
9)임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
10)미코나졸을 투여받는 환자
11)제장절제 환자
12)포르피린증
13)보세탄을 투여받는 환자
3. 다음환자에는 신중히 투여할 것 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.).
1)불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
2)격렬한 근육운동
3)상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
4)격렬하거나 장시간 운동을 하는 환자
5)고령자
6)이 약의 효과를 증강시킬 수 있는 약물과의 병용
4. 이상반응
1)유산산증：경고, 일반적 주의할 참조
2)저혈당증：경고 및 과량 투여 참조.
3)소화기：위장관계 증상(상복부 통증, 설사, 오심, 구토, 복통, 식욕부진은 이 약의 투여 시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 용량이 높을수록 더 빈번하다. 특히 치료의 초기에 가장 많이 나타나며, 대부분의 경우 자연 소실된다. 이러한 위장관계의 부작용을 예방하기 위하여, 이 약을 하루 2, 3회 나누어 복용할 것이 권장된다. 용량을 서서히 증가시킨뒤로서 위장관계 내약성을 향상시킬 수 있다.(용법·용량 참조)
4)특정감각계：이 약 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 금속 맛을 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다.
5)피부반응：소양증, 담마진, 반점구진성 발진, 피부 또는 혈관의 알러지성 혈관염, 다형홍반, 박탈성 피부염, 광과민성, 속으로 발전하는 담마진이 발생 할 수 있다.
6)다량의 혈액학적 이상이 나타날 수 있으나, 치료종단 시 회복된다.：드물게 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 무구림구증, 율혈성 빈혈, 골수 무형성 및 전혈구 감소증
7)메트포르민을 정기간 복용해은 환자에게서 비타민 B₁₂의 혈청 농도의 감소와 함께 비타민 B₁₂ 흡수의 감소가 관찰되어 왔으나, 일반적으로 임상적 유의성은 없는 것으로 보인다.

- 8)간 효소의 증가가 보고되었으며, 세포성 또는 담즙 울체성 간염이 발생할 수 있으며, 이 때는 이 약의 투여를 중지한다.
9)간성 포르피린증 및 피부 포르피린증
10)기타 임상검사치의 이상：때때로 혈청 요소 및 크레아티닌 농도의 증등도의 상승
11)단발성 저나트륨혈증
12)투여를 시작할 때 당 수치의 감소로 인한 일시적인 시력장애

1차 요법 또는 2차요법제로서 이 약을 투여한 이중맹검 임상시험에서, 642명은 이 약을, 312명은 메트포르민을, 324명은 글리벵글라미드를 투여받았고, 161명은 위약을 투여받았다. 1차요법 또는 2차요법제로서 이 약을 투여받은 환자에서서 보고된 이상반응의 발현률 및 종류는 표과 같다.

표1. 이 약의 1차요법 및 2차요법제로서 투여한 이중맹검 임상시험에서 나타난 이상반응 (5%초과)

이 상 반 응	환 자 수 (%)			
	위약 N=161	글리벵글라미드 N=324	메트포르민 N=312	글루코반스 N=642
상기도감염	22 (13.7)	57 (17.6)	51 (16.3)	111 (17.3)
설사	9 (5.6)	20 (6.2)	64 (20.5)	109 (17.0)
두통	17 (10.6)	37 (11.4)	29 (9.3)	57 (8.9)
오심/구토	10 (6.2)	17 (5.2)	38 (12.2)	49 (7.6)
복통	6 (3.7)	10 (3.1)	25 (8.0)	44 (6.9)
헉기증	7 (4.3)	18 (5.6)	12 (3.8)	35 (5.5)

저혈당
이 약의 대조 임상 시험에서, 의뢰자 개입 및 /또는 약물 치료를 요하는 저혈당 에피소드는 없었으며, 모두 환자에 의해 관리되었다. 초기 치료 중 저혈당 증의 증상으로 보고된 것들(헉기증, 떨림, 발한, 공복감등)은 표2에 나와 있다. 이 약 1.25mg/250mg으로 치료 된 환자에서의 저혈당 증상의 빈도는 기준선 HbA1c(7%인 환자들에서 가장 높았으며, 7%~8%인 환자들에서는 더 낮았고, 8% 이상 환자에서는 위약 투여군 및 메트포르민 투여군과 유사 하였다. 초기 치료로 Glucovance 2.5mg/500mg 을 투여 받은 환자로 기준선 HbA1c 가 8%~11%인 환자들에서 저혈당 증상의 발생 빈도는 30%~35%였다. 설폰닐우레아 단독요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않은 환자에서의 2차요법제로 이 약을 투여시 이 약 투여 환자의 약 6.8%는 저혈당 증상을 경험하였다

위장관이상반응

1차요법 임상시험에서의 위장관이상반응 (설사, 오심/ 구토, 복통) 발생은 표2에 나와 있다. 이 약의 모든 임상 시험에서, 위장관이상반응은 가장 흔한 부작용이었으며 용량이 높을수록 더 잦았다. 대조 시험에서, 2% 미만의 환자들이 GI 부작용으로 인해 이 약치료를 중단하였다.

표2. 1차요법제로서 이 약을 투여한 대조임상에서 나타난 치료가 급박한 저혈당증상 또는 위장관 이상반응 (환자수(%))

	위약 N=161	글리벵글라미드 N=160	메트포르민 N=159	글루코반스 125/250mg N=158
마지막용량(평균)	0mg	5.3mg	1317mg	2.78/557mg
저혈당 증상(%)	5 (3.1)	34 (21.3)	5 (3.1)	18 (11.4)
위장관이상반응(%)	39 (24.2)	38 (23.8)	69 (43.3)	50 (31.6)

국내시판후 조사결과

1) 국내에서 재심사를 위하여 16,494명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응은 1.19%(197명/16,494명)가 보고되었고, 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.08%(178명/16,494명)가 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 보고된 이상반응으로는 저혈당증 0.45%(75명), 오심0.16%(27 명), 헉기증 0.09%(15명), 소화불량, 두통 각 0.08%(13명), 식욕부진 0.06%(10명), 위장관질환 0.05%(9명), 간기능 이상 0.04%(7명), 설사 0.04%(6명) 등 순 이었다. 또한 이 약과 인과관계가 있는 것으로 보고된 예상하지 못한 이상반응으로 고창 3명, 구갈, 식욕증진, 배노곤란, 상기도감염, 지렁이, 관혈통, 불면, 한냉 감각(국소성) 각 1명 이었다.

2)간장애를 가진 환자군에서의 이상반응발현율이 그렇지 않은 환자군에서보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

5. 일반적 주의

1)저혈당증－이 약은 저혈당증 또는 저혈당 증상을 일으킬 가능성이 있으므로, 저혈당 에피소드를 막기 위해 적절한 환자 선택, 투약 및 교육이 중요하다. 치료 시작 후 점진적인 용량 적정을 통해 저혈당증을 막을 수 있다. 이 약은 환자가 적절한 식사(아침식사포함)를 하는 경우에만 처방될 수 있다. 이 약을 복용하는 동안 환자가 저혈당증의 증상을 경험하는지 여부를 신중하게 관찰해야 한다. 이상 징후는 갑작스럽게 발생할 수 있으며 이러한 징후에는 식은땀, 차고 창백 한 피부, 헉기증, 두통, 빠른 심박동, 통증, 헉기, 시력의 일시적인 변화, 졸음, 비정상적인 피로감 및 무력감, 신경과민 또는 진전, 불면감, 혼란, 침묵력 결여 등이 포함된다. 저혈당증이 서서히 발생할 경우, 자율신경병증이 있는 경우, 또는 환자가 베타 차단제, 글로니딘, 레세르핀, 구아네티딘 또는 다른 교감신경성 약을 복용할 때 이러한 증상은 나타나지 않을 수 있다. 이러한 증상이 느껴질 때는 포도당 정제 또는 당이 많이 함유된 음식(꿀 또는 설탕)을 섭취한 후 휴식을 취하도록 한다. 보사, 발작, 또는 다른 신경학적 징후를 동반하는 중증 저혈당증은 즉시 포도당 정맥투여를 필요로 하는 응급상황이다. 이러한 경우 일련여 혈당 수치를 정상으로 회복해야 하므로 이 약의 투여를 즉시 중단하고 의사에게 바로 알려야 한다. 일반적인 권장사항으로 환자는 환자의 보호자, 친구, 동료에게 환자 자신이 의식불명에 빠졌을 때 환자의 자세를 올바르게 하고, 즉각 응급처치를 받을 수 있도록 알려야 한다. 환자의 주변사람들은 환자가 의식 불명이 되었을 때 음식을 또는 마실 것을 제공하지 않도록 해야 한다. 이러한 음식들은 환자를 질식하게 할 수 있다. 열량 섭취가 부족한 상태, 격렬한 운동 후 열량 보충이 충분치 않을 때, 또는 다른 혈당강화제나 에탄올과의 병용 시에 저혈당증의 위험이 높아진다. 신기능 또는 간기능 부전 시 글리벵글라미드와 메트포르민의 혈중 농도를 상승시킬 수 있으며, 간기능의 부전으로 당산생능력이 감소될 수 있어서 저혈당의 위험이 높아진다. 노인, 허약자, 영양결핍 환자 들과 부신 또는 갑상선 기능 부전, 또는 알코올 중독 환자들에서 특히 저혈당이 발생할 가능성이 있다. 노인과 베타 아드레날린성 차단 약물들 복용하는 환 자에서는 저혈당증을 식별하기 어렵다.

2)유산산증：유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 이 약이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유 산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증 가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증 의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 이 약을 투여 받은 환자에 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 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생한 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기 적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 저산소증, 탈수, 폐혈종과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환 자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 이 약이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과 량섭취는 피해야 한다. 또한 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 한다. 유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 견데, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나 타날 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 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결 과를 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 일박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 견책을 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤노증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다. 유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급 상황이다. 이 약을 투여 한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학 적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

3)신기능에 대한 모니터링：이 약은 대부분 신장으로 배설되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자 및 혈중 크레아티닌 수치가 정상치의 상한치에 있는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 최대용량으로 설정되지 않는다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이

예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.

4)신기능이나 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용 투여 - 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의적인 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로써 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다. 고령자와 같이 신기능이 손상되어 있거나 고혈압학 또는 이뇨제의 치료를 시작할 때나 비스테로이드성 항염증약물(NSAID) 치료를 시작할 때에는 특별히 주의를 기울여야 한다.

5)당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적응을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

6)투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감각이 필요하면 경우 또는 환자의 악화, 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.

7)자산소중 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 율혈성심부전, 급성 심근경색과 자산소중으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산중과 연관되어 있으며 산전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

8)알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시키고 유산산중의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

9)비타민 B12치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상자는 적절한 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 갑소 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들은 정상 이하로 비타민B12 값이 감소할 수 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12 측정술 하는 것이 유용할 수 있다.

10)조절되었던 당뇨병환자의 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 유산산중의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 락탄산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이나 아침식사를 포함하여 규칙적인 식습관을 유지하도록 한다.

11)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.

12)특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산중, 중증의 지면성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산중 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히고 철저하게 주의시킨다.

13)늦은 저녁식사, 부족한 식사 또는 균형 잡힌 식단이 아닌 경우 저혈당의 위험이 증가하므로 아침식사를 포함하여 규칙적인 식습관을 유지하도록 한다.

14)감염성질환 - 독감, 가래지 감염 또는 요로감염과 같은 감염성 질환이 있는 환자의 경우에는 이러한 사실을 의사에 알려야 한다.

15)혈당 불균형 - 수술 또는 당뇨병성 대장부전의 다른 원인에 의한 경우 일시적인 인슐린 투여가 고려되어야 하므로 의사에게 알려야 한다. 저혈당의 증상은 배고픔, 극심한 갈증 및 건조한 피부 등이다.

16)모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강화시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 음량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

17)초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 이 약으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12 결핍 가능성을 확인해야 한다.

6. 상호작용

1)일부 약물들은 고혈당증을 일으키는 경향이 있으며 혈당조절능력을 상실할 수도 있다. 이들 약물에는 치아진계 및 기타 이뇨제, 코르티코스테로이드계, 폐노 치아진계, 갑상선호르몬제, 에스트로겐, 경구피임약, 페니토인, 니코틴산, 교감신경흥분제, 칼슘 통로 차단제, 이소니아지드, 다나졸 등이 있다. 이 약을 투여받는 환자가 이와 같은 약물을 투여하는 경우, 혈당조절을 상실할 수 있으므로, 신중히 모니터링해야 한다. 이런 약물들이 이 약을 투여받는 환자에서 중단되었다며, 저혈당에 대하여 환자를 신중히 관찰하여야 한다. 메트포르민은 혈장단백에 거의 결합하지 않으므로, 혈장단백에 결합률이 높은 약물과 상호 작용을 할 가능성이 적다. 클로람페니콜, 프로베나시드와 같은 혈청 단백 결합률이 높은 약물과 상호 작용을 할 가능성이 적다.

2)글리벵클라미드 및 설폰닐우레이아제의 혈당강화작용은 다음 약물과 병용투여하면 증강 혹은 감약되는 일이 있으므로 이들 약물과 병용투여할 때에는 환자의 상태와 혈당치를 잘 관찰하면서 투여한다.

(1) 증강하는 약물 : 비스테로이드성 소염제(페닐부타존), 단백결합률이 높은 살리실산염 제제, 설펜아미드, 클로람페니콜, 프로베나시드, 쿠마린계 제제, MAO 저해제, 베타차단제(프로프라놀롤 등), 톨루코나톨.

- 시프로플록사신 : 이 약과 톨루오퀴놀론 항생제들인 시프로플록사신과의 상호작용에 의해 이약의 혈당강화 작용이 감퇴될 수 있다고 보고된 바 있다. 이 상호작용에 대한 작용기전은 밝혀진 바 없다.

(2) 미코나졸과 병용투여 시 저혈당이 발생되거나 심하게는 혼수에까지 이를 수 있으므로, 병용을 하지 않는다.

(3) 알코올 : 설폰닐우레이계, 특히 클로르프로아미드, 글리벵클라미드, 글리피지드, 톨부타미드에서 다설피탐 효과가 나타난다.

(4) 베타 차단제, 클로니딘, 레세르핀, 구아네티딘 또는 교감신경성 약물 : 저혈당증의 증상을 은폐시킬 수 있다. 또한 대부분의 비-심장전맥성 베타차단제는 저혈당증의 빈도 및 정도를 증가시킬 수 있다.

(5) 페닐부타존 : 단백결합 부위에서 설폰닐우레이계 약물을 대체하거나 또는 설폰닐우레이계 약물의 배설을 감소시켜, 설폰닐우레이계 약물의 혈당강화 작용을 증가시킨다.

(6) 안지오텐신 전환효소 억제약 : 캅토프릴, 에날라프릴 등의 안지오텐신 전환효소 억제약 투여 시 당내성을 증가시킬으로써 인슐린 수요를 감소시켜 혈당 강화작용을 증가시킨다.

(7) 데스모프레스인 : 데스모프레스인의 항이노 작용을 감소시킨다.

(8) 보센탄 : 이 약과 병용투여 할 경우 간독성의 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 하지 않을 것을 권장한다. 글리벵클라미드의 혈당저하효과를 감소시킬 수 있다.

3) 임상메트포르민

(1) 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, 설펜아미드계 및 설펜요소계 약제, 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, 치아진계와 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 폐노치아진계 약제, 페니토인, 갑소채널 길항제

(2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산중의 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 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산중의 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.

(4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약을 동력학적 또는 약을 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 전자가 크다. 이 연구에서 단회투여와 이 약의 혈중농도와 약을 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

(5) 푸로세미드 : 건강한 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 투여에 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.

(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 오중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물은 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아미노라이드, 다극산, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀸, 라니티딘, 트리암테렌, 트로 메트프람과 빈코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 자원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 이 약과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈청농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 이 약 AUC를 40% 증

가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제1), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 이 약과/또는 상호작용이 있는 약물의 음량조절이 추천된다.

(8) 기타 : 건강한 자원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약이 혈장 단백결합과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백결합과 광범위하게 결합하는 설펜요소와 비교할 때, 살리실산, 설펜아미드, 클로람페니콜과 프로베나시드와 같이 단백결합과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부, 수유부, 소아, 노인에 대한 투여

1)임부에 대한 투여
이 약의 성분 중 글리벵클라미드는 설펜요소계 약물로, 설펜요소계약물은 태반을 통과한다는 보고가 있으며 신생아의 저혈당 또는 거대아가 확인되고 있다. 또한, 동물실험에서 기형발생 작용이 보고되고 있으므로 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다

근래의 연구는 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도는 선천성 기형의 높은 발현과 관련 있다는 정보가 있으므로, 가능한 한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.

2)수유부에 대한 투여
수유중인 젖드에 대한 연구로 이 약이 유즙으로 분비되어 혈당과 비교할 만한 농도에 이른다는 것을 보여준다. 비슷한 연구가 수유부에 대해 행해지지 않았지만, 이러한 환자에게는 신생아의 저혈당증의 위험성을 고려할 때 수유 중 분체의 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.

3)소아에 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.

4)고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리기능이 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 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 간 - 신기능 감소(간기능의 저하 시는 젖산의 대사가능이 떨어져 유산산중이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 이 약은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 음량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대음량을 투여하지 않는다.

8. 임상검시치의 영향
모든 당뇨 요법의 반응은 정상적인 범위로 수치를 강화시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 헤모글로빈 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링해야 한다. 음량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 헤모글로빈 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 헤모글로빈 모두 모니터링되어야 한다. 당화 헤모글로빈치는 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 거대적아구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 이 것의 의심이 있다면, 비타민 B12 결핍 가능성은 제외되어야 한다.

9. 과량투여시의 처치
글리벵클라미드

1) 증상 : 저혈당이 나타날 수 있다.

2) 처치
(1) 의식장애가 없는 경우(의식소실, 신경장애가 보이지 않는 경미한 저혈당) - 포도당 또는 설탕이 든 흡수가 잘 되는 주스, 캔디 등을 섭취하며 α-글루코 시다제 저해제의 병용에 의해 저혈당이 나타나는 경우는 포도당을 경구투여 한다.

(2) 의식장애가 있는 경우(혼수, 발작, 경련, 신경장애를 동반한 중증의 저혈당) - 저혈당성 혼수로 진단되거나 또는 의심되는 경우에는, 신속히 포도당 음액(50%)을 정맥주사하고 100mg/dL 이상의 혈당치가 유지되도록 복색시킨 포도당 음액(10%)을 지속적으로 투여한다.

(3) 기타 - 혈당상승호르몬인 글루카곤을 투여할 수 있다. 또한, 환자의 중증치 호전된 이후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로 적어도 24~48시간 동안 혈 저하게 모니터링 한다. 혈액투석은 설펜요소계 약물 제거에 효과적이지 않다.

10.적용상의 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 임상 징후에 대한 인지가 잘 되지 않을 경우 또는 저혈당 증상이 잦은 빈도로 나타나는 경우에는 운전 또는 기계사용에 대해 다시 고려해야 한다.

11.보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

12. 기타 : 이 약으로 수행한 동물시험은 없었다.

글리벵클라미드
글리벵클라미드 단독으로 젖드에 대해 18개월 동안 1일 300ug/kg/day까지 음량을 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.

메트포르민염산염
1)이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

2)장기간 발암성시험이 젖트(음량 104주 지속)와 마우스(9주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 음량으로 실시되었다. 이러한 음량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암 · 수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 중량 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 암성 간질환, 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다. 암 · 수 랫트의 수태능은 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, 당화 헤모글로빈, 신기능, 혈액학적 수치 등 임상실험실적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저혈당 식이를 계속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산중의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의에 나온 바와 같이 환자에게 설명해주어야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡과다, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생할 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알려도록 지시해야 한다. 일단 환자가 이 약의 어느 음량에 안정되면, 메트포르민 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 약들과 연결될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관계 증상은 유산산중 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 알코올 섭취를 하지 않도록 알려주어야 한다.

【조장단위】 자사포장단위

【저장방법】기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기한】 제조일로부터 36개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2009년 1월 2일)이후 변경된 내용은 www.reyonpharm.co.kr 이나 ezdrug.klda.go.kr에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어설명이나 기타 자세한 의약품 정보는 이지드렉(ezdrug.klda.go.kr) 의약품 정보 참조

※ 고객센터설 : 080-221-2000(수신자부담)

작성년월일 : 2009. 01. 02

제조발매원

이연제약주식회사

본사:서울 · 용산구 동빙고동 38-6

공장:충북 진천군 덕산면 원천리 27-27

TEL. (02)793-5557, 5374