

15) 일교를 섭취. 일교율은 유산 대사에 대해 이 약의 영향을 미치게 하고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 일교 혹은 만성적인 저혈당에 과잉감각성은 경계하여야 한다.

16) 비타민 B12: 임상적 중요 없음. 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약의 성분 중 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7%에서 시험 전에 정상 혈당 범위인 B12가 있었던 것이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 이러한 감소는 B2 내부 인자 복합체로부터 B12를 흡수할 수 있게 하기 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 즉시 연구되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 일반적 혈청 비타민 B12 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

17) 전예에 없었던 당뇨의 임상적 상태의 변화: 실험실적 비정상이나 임상적질환 (특히, 피로, 잘 정 의되지 않은 질환)이 발견된 전예 메트포르민 제제로 당뇨가 잘 조절되었던 환자는 즉시 케토산증이나 유 산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈당 전혈액, 케톤체, 혈당에 대해 검사하고, 만약 나타났다면 혈당 수, 유산, 피루브산과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태의 산증이나 나타났다면 이 약을 즉시 투여 중지하고 다른 적절한 올바른 감사를 시작한다.

18) 혈당조절의 실패: 어떤 당뇨병 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트 레스로 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 약의 투여를 중지하고, 일 시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염과 설포닐우레아염으로 2차적 실패가 되었다면, 인 술린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

19) 특정 직업의 환자: 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소직업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주 의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 교육하고 주의하여야 한다.

20) 환자를 위한 정보: 환자들에게 이 약의 안전성과 효능 및 대체요법에 대해서도 알려야 한다. 환 자는 규칙적인 식사와 함께 지시된 식이요법을 준수하고, 규칙적으로 운동하며, 혈당, 당화 혈색소, 신기 능, 혈액학적 수치 등 임상실험실적 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한 비만환자는 저혈당 시기를 계 속해야 한다. 의사는 이 약의 치료와 관련된 유산산증의 위험, 그 증상, 발생 조건을 경고 및 주의에 나은 바와 같이 환자에게 설명해야 한다. 환자들은 원인을 알 수 없는 호흡곤란, 근육통, 피로, 졸음, 또는 다른 비 특이적 증상이 발생할 경우, 이 약을 즉시 중지하고, 의사에게 알려주어야 한다. 일단 환 자가 이 약의 어느 용량에 안정되면, 메트포르민 치료 개시 시에 흔히 나타나는 위장관계 증상은 기왕과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 심각한 질환에 기인할 수 있다. 의사는 저혈당의 위험, 그 증상, 발생 조건 등을 환자와 가족에게 설명해야 한다. 이 약을 투여받 는 동안 G6PD 결핍 또는 만성적인 과다한 일교를 섭취할 하지 않도록 알려주어야 한다.

21) G6PD 결핍 환자가 설포닐우레아계 약물을 복용하면 유산산증 유발할 수 있다. 글리메피리드는 설포닐우레아계 약제로서 G6PD 결핍 환자에게 투여 시 주의해야 하며 설포닐우레아계 약물과의 대체를 고려해야 한다.

6. 상호작용

글리메피리드

이 약 투여에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있 다. 이 약 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용 경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한 다.

- 1) 이 약은 cytochrome P4502C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질 (예: 리팜피린) 또는 억제제(예: 플루코나졸)를 병용투여할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.
- 2) 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제 및 기타 경구 혈당강화제, 비스테로이드성 소염제, ACE억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백분해효소스테로이드제, 남성호르몬제, 콜로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 항응고제, 시클로스포리드(cyclosporin), 디스피라미드(disopyramide), 펜톨루라민(entitramine), 페니라미드(feniramine), 피르페이트(fibrate), 플루오제틴(fluoxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스타미드(ifostamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(flucanazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜토시미린(고용량용 비경구투여할 경우), 페닐부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시부탄 타존(oxyphenbutazone), 프로베나시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리사리드, 설파피리조트(sulfapyridine), 클레리스로마신(clarithromycin), 설프아미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항 생제, 트리도로알린(tridolone), 트로포카미드(trofamid), 트로피칼린계 약제
- 3) 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 아세트아미노이드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제 (barbiturates), 코르티코스테로이드제, 디아옥사이드(diazoxide), 이노제, 에피네프린(에피네프린) 또는 기타 교감신경통제제, 글루카곤(gluagon), 항산제(장기간 복용), 니코틴산고용량을 투여할 경우, 에 스트로겐(oestrogens), 프로게스테론(progestogens), 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페티도인 (phenytoin), 리팜피린(rifampicin), 감강성호르몬제, 클로로프로미드, 아스나아이드
- 4) 혈당강화작용을 증가 또는 감소시키는 약제: H2수용체길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)
- 5) β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에게 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(역조절 실패에 기인함)
- 6) 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 반응을 감소 또는 차단시키는 약제: 교감신경 차단제, 예 로 β-차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등
- 7) 급성 또는 만성 일교를 섭취는 이 약의 혈당강화작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시 킬 수 있다.
- 8) 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

메트포르민

- 1) 다른 약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충 분히 관찰하고 투여할 것: 요오드조영제, 신독성이 강한 항생물질(겐타마이신 등)
- 2) 다른 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증가 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
 - 혈당강화작용을 증가시키는 약제: 인슐린제제, 설포닐우레아계 약제, 알파-글리코시다제 저해제(아카보즈), 단백동화스테 로이드, 구아네티딘, 살리사리드(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), 모노아민산화 효소저해제, 인지 오덴신, 전하 효소 억제제
 - 혈당강화작용을 감소시키는 약제: 에피네프린, 교감신경약, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아진과 기타 이노제, 피라진 아미드, 아스나아이드, 니코틴산, 페노티아진계 약제, 페티도인, 칼슘제길항제, β2-작 용성β2부라놀, 포도당 등)
- 3) 글리메피리드: 인슐린 비의존성 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약을 동력학적 혹은 약동 동태학적 성질에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여의 성결과 이 약의 혈 액 농도와 약을 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다 는 것을 나타낸다.
- 4) 푸로세미드: 건강한 사람에서 단회 투여로 이 약과 푸로세미드의 약을 상호작용에 대한 연구는 병용 투여에 의해 각 물질의 약을 동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 약 20%를 증가시키며, 이 약의 혈장 농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 증가시켰다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31% 와 12% 감소되었으나, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종반감기를 32% 감소시켰다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여시 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 5) 니페디핀: 정상인 건강한 자원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약을 상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용투여가 이 약의 혈장 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 노중 배설을 증가 시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 최 소한의 효과를 나타낸다.
- 6) 양이온성 약물: 이론적으로 신세관 분비로 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡 신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트라타데인, 트리에프도르프과 반코마이신)은 일반적인 신장세뇨관 이동에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 자원자에 대한 단회 및 다 회 투여에서 관찰된 이 약과 시메티딘간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장 농도와 전체 혈 중 농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 이 약 AUC를 40% 증가시켰다. 단회 투여시 배설 반감기 에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약동동태학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물상호 작용이 이론적인 어지가 있지만(시메티딘 제제), 근위세뇨관 분비계를 통해 배설하는 양이온성 약물을 복 용하는 환자에는 자세한 환자 모니터링과 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
- 7) 기타: 건강한 자원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약동동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약과 혈당단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 만큼 이므로, 혈당 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리사리드, 설프아미드, 클로람페 니콜과 프로베나시드의 같이 단백질과 다양 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 임부에게는 유산산증 이 일어나기 쉬우므로 임신부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임신부 또는 임신할 계획이 있는 환 자는 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하는 것이 좋다.

2) 수유중인 젖에서 글리메피리드 및 메트포르민은 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부 에는 투여하지 않도록 한다. 필요한 경우에는 인슐린요법으로 전환하거나 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 어린이의 성숙시기에 나타나는 당뇨병(MODY) 에 대 해 행해진 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능능도와 관련하여 이 약의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 조절되어야 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. 이 약 중 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메 피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용 의 위험이 있기 때문에, 상당적인 신기능을 가진 환자에서만 사용하도록 한다.

10. 임상검사치의 영향

정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크리트, 적혈구지수)와 신기능(혈장크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적아구성빈혈이 드물게 관 찰되며, 이것의 악성이 있다면 비타민 B12 결핍가능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여시의 처리

이 약은 글리메피리드를 함유하고 있으므로 과량투여시 저혈당이 발생할 수 있다. 글리메피리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의사의 처리 하에 있지 않다면, 환자는 가능한하면 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다. 의사의 소실 또는 신경학적 결과가 없는 경도의 저혈당 증상은 경구 포도당을 투여하거나 약을 용량 및 /또는 식사 패턴을 조절하여 적극적으로 치료하여야 한다. 환자에게 위험이 없다는 것을 의사가 확인할 때까지 엄밀한 모니터링을 계속해야 한다. 글리메피리드의 과량복용을 막기위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 활성탄(흡착제) 및 황산나트륨(흡착제)을 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다. 상당한 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 활성탄 및 황산나트륨은 사용하지 않는다. 이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신장 이상이 나타나는 경우는 응급상황으로, 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진전 또는 의식없는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여 (예를 들면, 50% 포도당 용액을 급속 정맥 내 주입 또는 20% 포도당 용액 40 ml로 시작, 이후 혈당값 100 mg/dl 가 넘는 수준으로 유지시켜 주) 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 점적투사한다. 심인의 경우 클루카곤을 투여(예를 들어 0.5 내지 1 mg을 정맥, 피하 또는 근육주사)하는 것도 고려될 수 있다. 명백한 임상적 회복 후에도 저혈당이 재발할 수 있으므로, 최소한 24시간 내지 48시간 동안 환 자를 엄밀하게 모니터링해야 한다. 특히, 영아 또는 소아가 사고로 글리메피리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조 정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰해야 한다. 또한, 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 그러나, 염산메트포르민염산 염을 85%알까지 복용하여도, 저혈당을 유발하지 않는다. 이 약은 좋은 혈액 동태학적 조건하에서 170ml/kg에 이르는 청소율을 투신된다. 따라서 이 약의 과량 투여가 의심되는 환자에서 즉각적인 약물을 제거하기 위한 가장 효율적인 방법은 혈액투석이다.

12. 발암성, 변이원성, 수태의 부전

글리메피리드

- 1) 랫드에 대해 30개월간 완전한 식이성에서 최대 5000 ppm의 용량으로 투여한 시험에서(표면적용 기준)로 사립에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리 메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 해당 자극의 결과로 판단되는 양성 of 해당선종이 증가 하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영양 용량은 완전식이 조건에서 320ppm 또는 46~54mg/kg/day였다. 이는 표면적을 기준으로 사립에 대한 최대 권장용량인 1일 1회 8mg의 약 35 배에 해당한다.
- 2) 글리메피리드는 일련의 in vitro와 in vivo 돌연변이 시험에서 돌연변이가 없었다.
- 3) 최대 2500mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사립에 대한 최대 권장 용량의)1,700배) 노출된 수컷마우스 수태능에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4000mg/kg의 용량으 로(표면적을 기준으로 사립에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫드의 수 태능에 영향을 미치지 않았다.

메트포르민

- 1) 메트포르민 단독으로 랫드(104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 장기간 발암성시험이 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 유사 의 일일 최대 허용용량의 약 3배이다. 암수 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사 하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫 드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
- 2) 복귀돌연변이시험(S. Typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 임파구 세포), 염색체 이상시험(사 랫 임파구) 혹은 생체내 소핵시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없다.
- 3) 암수 랫드의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용용량의 약 2배 를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 약물남용과 의존성

메트포르민제제는 일차적 또는 이차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 남용을 야기시키는 약물동태 학적 성질을 나타내지 않는다.

14. 적응상의 주의

운전 중이나 기계 사용시에는 주의하도록 알려야 한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위] 30정

- * 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용기한이 경과하였거나 변질·변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 주시기 바랍니다. (재정경제부고시 '소비자 피해보 상규정'에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.)
- * 약품들을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어와야 하며, 첨부문서를 약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
- * 사용(유효)기한이 지난 약품은 사용하지 않도록 합니다.
- * 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지 www.skynewpharm.com이나 이드링크(ezdrug.kdda.go.kr)의 약품정보 또는 031)314-0329(소비자상담실)에서 확인하실 수 있습니다.

문안작성일 : 2011. 3. 17 (Rev. 0)

제조사
SKY NEW
(주)스카이뉴팜
경기도 시흥시 정왕동 1234-3

