



<p>2. 다음 환자에게 투여하지 말 것</p>	<p>1) 인슐린-의존형(type I) 당뇨병 환자(예: 케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), <b>(추가)</b> 당뇨병성 케톤혈증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사성산증</p> <p>5) 유산증을 일으키기 쉬운 상태의 환자, 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허탈(속), 급성심경색과 패혈증과 같은 상태에서 야기될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전(혈장 크레아티닌치가 1.5mg/dL 이상[남성], 1.4mg/dL 이상[여성], 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)</p> <p>6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터 단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, <del>이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다.</del> 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 <del>이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에</del> 신기능을 재평가하고 <del>정상</del>으로 판명된 <del>이후에만</del> 치료를 재개한다.) 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 증상(탈수, 중증의 감염, 쇼크 등)이 있는 환자에게는 투여하지 않는다.</p> <p>7) 중증 감염증, 수술전후[수술과정에서 이 약은 <del>수술 48시간 전에</del> 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 <del>정상</del>으로 판명된 후 다시 투여한다.], 중증의 외상환자</p> <p>8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자</p> <p>9) 간기능장애(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 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), <del>과도한</del> 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자</p> <p>(이하 생략)</p>	<p>1) 인슐린-의존형(type I) 당뇨병 환자(예: 케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), <b>모든 유형의 급성 대사 산증 환자 (유산산증, 당뇨병성 케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사성산증)</b></p> <p>5) <b>중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 &lt;45ml/min 또는 사구체 여과율 &lt;45ml/min/1.73m<sup>2</sup>).</b> 유산증을 일으키기 쉬운 상태의 환자, 유산증의 병력이 있는 환자, 심혈관계 허탈(속), 급성심경색과 패혈증과 같은 상태에서 야기될 수도 있는 신기능 이상이나 신기능 부전(혈장 크레아티닌치가 1.5mg/dL 이상[남성], 1.4mg/dL 이상[여성], 혹은 비정상적인 크레아티닌 청소율인 경우)</p> <p>6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터 단층촬영술 등)를 받는 환자(<b>조영제 유발 신장병을 일으킬 수 있고, 메트포르민 축적을 일으키고 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다.</b> 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 <b>진단 검사 절차 전 또는 절차 시에 메트포르민 투여를</b> 중지해야 하고, <b>적어도 48시간 이후에</b> 신기능을 재평가하고 <b>안정적인 것으로 판명될 때까지는 재투여해서는 안 된다.</b> 이외에도 신기능을 변화시킬 가능성이 있는 급성 증상(탈수, 중증의 감염, 쇼크 등)이 있는 환자에게는 투여하지 않는다.</p> <p>7) 중증 감염증, 수술전후(<b>전신, 척추, 경막외 마취를 하는</b> 수술과정에서 이 약은 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 <b>안정적</b>으로 판명된 <b>후나 수술 후 적어도 48시간 이후에</b> 다시 투여할 수 있다.], 중증의 외상환자</p> <p>8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자</p> <p>9) 간기능장애(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 폐기능 장애 환자 및 기타 <b>조직 저산소증</b>을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 알코올 <b>중독자</b>, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자</p> <p>(이하 생략)</p>
<p>5. 일반적</p>	<p>2) 유산산증 : 유산산증은 <b>(추가)</b> 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생</p> <p>2) 유산산증 : 유산산증은 <b>매우</b> 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생</p>	

주의	<p>한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. (추가) 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 <del>혈중</del> 유산농도 증가 (5mmol/L 이상), <del>혈중 pH</del> 저하, <del>음이온간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 유산/피루베이트의 비가 증가하는 것을</del> 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, <del>혈중 농도는 일반적으로 5µg/mL 이상인 것으로 나타난다.</del></p> <p>메트포르민을 투여 받은 환자에 있어 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 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 된다. <del>따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다.</del></p> <p>덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉시 중지해야 한다. 손상된 간기능은 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. <del>또한 이 약은 혈관방사선 조영제검사나 수술전에는 일시적으로 투여중지하도록 한다.</del></p> <p>유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡 (추가), 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다.</p> <p>혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH(추가), 유산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.</p>	<p>경우에 있어서는 50%가 치명적이다. <u>유산산증은 급성신기능약화, 심폐 질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다.</u> 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 <u>혈장</u> 유산농도 증가 (5mmol/L 이상), <u>혈중 pH</u> 저하(<u>&lt;7.35</u>), <u>음이온차 및 유산염/피루빈산염</u>의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, <u>혈중 농도는 일반적으로 5µg/mL 이상인 것으로 나타난다.</u></p> <p>메트포르민을 투여 받은 환자에 있어 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 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 된다. (삭제)</p> <p>덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉시 중지해야 한다. 손상된 간기능은 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다.</p> <p>유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡 <u>곤란, 무력증</u>, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다.</p> <p>혈청 전해질, 케톤, 혈당, <u>혈중 pH(&lt;7.35)</u>, <u>젖산농도</u>와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.</p>
----	---	--

	<p>(중략)</p> <p>10) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 부전 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. <del>고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다.</del> 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. <del>신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.</del></p> <p>11) 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. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작했거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다</p> <p>(이하 생략)</p>	<p>(중략)</p> <p>10) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설된다고 알려져 있고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 부전 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. <u>(삭제)</u> 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. <u>정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율 &lt;45ml/min 또는 사구체 여과율 &lt;45ml/min/1.73m<sup>2</sup>인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.</u></p> <p>11) 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. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작했거나 <u>비스테로이드성 소염제</u> 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다.</p> <p>(이하 생략)</p>
<p>6. 상호 작용</p>	<p>메트포르민</p> <p>1) 다음 약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것 : <u>(추가)</u> 요오드조영제, 신독성이 강한 <u>항생물질(겐타마이신 등)</u>.</p> <p>(생략)</p>	<p>메트포르민</p> <p>1) 다음 약제와 병용에 의해 유산산증이 일어날 수 있으므로 이것과 병용할 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 투여할 것</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>알코올</u> : <u>알코올 중독은 유산산증 위험 증가와 연관이 있으며, 특히 단식, 영양실조 또는 간부전의 경우 더욱 그렇다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 사용을 피해야 한다.</u></li> <li>- <u>요오드조영제</u> : <u>영상 진단 검사 절차 전 또는 절차 시에 메트포르민 투여를 중지해야 하고, 적어도 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 안정적인 것으로 판명될 때까지는 재투여해서는 안된다.</u></li> <li>- <u>신독성이 강한 약물</u> : <u>일부 의약품은 신기능에 나쁜 영향을 미쳐 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 겐타마이신, COX II 저해</u></li> </ul>

	(신설)	<p>제를 포함한 비스테로이드성 소염제, ACE 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 이뇨제, 특히 루프이뇨제 등이다. 이러한 약제를 메트포르민과 함께 투여하게 될 경우, 신기능에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.</p> <p>(생략)</p> <p>8) 유기 양이온 수송체 (Organic cation transporters, OCT) : 메트포르민은 OCT1과 OCT2의 기질이다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음</li> <li>- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음</li> <li>- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음</li> <li>- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음</li> </ul> <p>따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.</p>
9. 고령자에 대한 투여	<p>고령자의 신기능감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 <b>조절되어야</b> 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. <b>(추가)</b> 메트포르민염산염 및 글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.</p>	<p>고령자의 신기능감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 <b>적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야</b> 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. <b>일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.</b> 메트포르민염산염 및 글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 글리메피리드는 신장을 통해 상당한 양이 배설되므로, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.</p>



<p>에 게 투 여 하 지 말 것</p>	<p>2~3) (생략)</p> <p>4) 심혈관계 허탈(속), 급성심경색과 패혈증과 같은 상태에서부터 야기될 수도 있는 신장질환이나 신기능 부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자</p> <p>6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를사용한컴퓨터단층촬영술등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, <del>이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다.</del> 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 <del>이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)</del></p> <p>7) 중증 감염증, 수술전후[수술과정 동안은 이 약의 치료를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명된 후 다시 투여한다.], 중증의 외상환자</p> <p>8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자</p> <p>9) 간기능장애(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 폐기능 장애 환자 및 기타 <del>저산소혈증</del>을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), <del>과도한</del> 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자</p>	<p>2~3) (생략)</p> <p>4) <u>중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 &lt;45ml/min 또는 사구체 여과율 &lt;45ml/min/1.73m<sup>2</sup>).</u> 심혈관계 허탈(속), 급성심경색과 패혈증과 같은 상태에서부터 야기될 수도 있는 신장질환이나 신기능 부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자</p> <p>6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를사용한컴퓨터단층촬영술등)를 받는 환자(<u>조영제 유발 신장병</u>을 일으킬 수 있고, <u>메트포르민 축적을 일으키고 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다.</u> 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 <u>진단 검사 절차 전 또는 절차 시에 메트포르민 투여를</u> 중지해야 하고, <u>적어도 48시간 이후에</u> 신기능을 재평가하고 <u>안정적인 것으로 판명될 때까지는 재투여해서는 안 된다.</u></p> <p>7) 중증 감염증, 수술전후(<u>전신, 척추, 경막외 마취를 하는</u> 수술과정 동안은 이 약의 치료를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 <u>안정적으로</u> 판명된 <u>후나 수술 후 적어도 48시간 이후에</u> 다시 투여할 수 있다.], 중증의 외상환자</p> <p>8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자</p> <p>9) 간기능장애(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 폐기능 장애 환자 및 기타 <u>조직 저산소증</u>을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 알코올 <u>중독자</u>, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자</p>
<p>5.일반 적 주의</p>	<p>3) 유산산증 : 유산산증은 (추가) 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. (추가) 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 <del>혈중</del> 유산농도 증가(5mmol/L 이상), <del>혈중 pH</del> 저하, <del>음이온간의 차이가 늘어나는 전해질</del></p>	<p>3) 유산산증 : 유산산증은 <u>매우</u> 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. <u>유산산증은 급성신기능약화, 심폐 질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다.</u> 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 <u>혈장</u> 유산농도 증가</p>

불균형과 유산/피루베이트의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5µg/mL 이상인 것으로 나타난다.

이 약을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(약 0.03건/년간 1,000명 환자, 약 0.015 치명적 건/년간 1,000명 환자). 보고된 경우는 선천적 신장질환과 신장 순환이 저조한 경우, 때때로 복합적인 약물적/수술적인 문제가 병합된 경우와 약물의 복합 투여 등을 포함 하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이었다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 된다. 따라서 유산산증의 위험은 이 약을 복용하는 환자의 정기적인 신기능 모니터링과 이 약의 최저 유효농도를 사용함으로써 유의적으로 저하될 수 있다.

덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수와 관계된 제증상의 존재시에는 즉시 중지해야 한다. 손상된 간기능은 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다. 또한 이 약은 혈관방사선 조영제검사나 수술전에는 일시적으로 투여중지하도록 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡(추가), 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다.

혈청 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH(추가), 유산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

(중략)

11) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설되고,

(5mmol/L 이상), 혈중 pH 저하(<7.35), 음이온차 및 유산염/피루빈산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 혈중 농도는 일반적으로 5µg/mL 이상인 것으로 나타난다.

이 약을 투여 받은 환자에 있어 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(약 0.03건/년간 1,000명 환자, 약 0.015 치명적 건/년간 1,000명 환자). 보고된 경우는 선천적 신장질환과 신장 순환이 저조한 경우, 때때로 복합적인 약물적/수술적인 문제가 병합된 경우와 약물의 복합 투여 등을 포함 하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이었다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자 나이에 따라 증가 된다.

덧붙여 이 약은 저산소증이나 탈수와 관계된 제증상의 존재시에는 즉시 중지해야 한다. 손상된 간기능은 유산 배설능력을 유의적으로 제한시킬 수 있으므로 일반적으로 간질환의 임상적 혹은 실험실적 증가가 있는 환자의 경우 이 약을 피해야 한다. 알코올은 이 약이 유산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여받는 동안 급성 혹은 만성적인 알코올의 과량섭취는 조심해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증, 통증, 의식 장애의 증가와 비특이적 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 체온저하, 저혈압과 특징적인 산증을 수반하는 기립성 서부정맥이 나타날 수도 있다. 환자와 의사는 이러한 증상의 가능한 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 증상이 나타나는 경우, 의사에게 즉시 알리도록 교육받아야 한다.

혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 젖산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 메트포르민 치료 초기에 흔히 나타나는 일반적인 위장관 증상은 약물과 관련될 가능성이 적다. 이 후에 발생하는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

(중략)

11) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설되고,

	<p>이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. <del>고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로 최대 용량으로 설정하지 않는다.</del> 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. <del>신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다. 항고혈압제나 이뇨제 치료를 시작했거나 NSAID 투여 초기와 같이 신기능이 감소될 가능성이 있는 경우에도 특별한 주의가 필요하다</del></p> <p>(이하 생략)</p>	<p>이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따라 정상 상한치 이상의 혈장 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. <u>(삭제)</u> 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. <u>정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율이 &lt;45ml/min(사구체여과율 &lt;45ml/min/1.73m<sup>2</sup>)인 경우, 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.</u></p> <p>(이하 생략)</p>
<p>6. 상호 작용</p>	<p>메트포르민염산염</p> <p>5) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다 (추가)</p>	<p>메트포르민염산염</p> <p>5) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다. <u>일부 의약품은 신기능에 나쁜 영향을 미쳐 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, COX II 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염제, ACE 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 이뇨제, 특히 루프이뇨제 등이다. 이러한 약제를 메트포르민과 함께 투여하게 될 경우, 신기능에</u></p>

	<p>(신설)</p> <p>6) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설펜요소와 비교할 때, 살리실산, 설펜아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다</p>	<p>대한 면밀한 모니터링이 필요하다.</p> <p>6) 알코올 : 알코올 중독은 유산산증 위험 증가와 연관이 있으며, 특히 단식, 영양실조 또는 간부전의 경우 더욱 그렇다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 사용을 피해야 한다.</p> <p>7) 요오드조영제 : 영상 진단 검사 절차 전 또는 절차 시에 메트포르민 투여를 중지해야 하고, 적어도 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 안정적인 것으로 판명될 때 까지는 재투여해서는 안된다.</p> <p>8) 유기 양이온 수송체 (Organic cation transporters, OCT) : 메트포르민은 OCT1과 OCT2의 기질이다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음</li> <li>- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음</li> <li>- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음</li> <li>- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음</li> </ul> <p>따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.</p> <p>9) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설펜요소와 비교할 때, 살리실산, 설펜아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다</p>
<p>9. 고령자에</p>	<p>고령자의 신기능감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 <del>용량이 조절되어야</del> 하고, 정기적인 신기능모니터링이 필요하다. (추가) 메트포르민염산염 및 글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는</p>	<p>고령자의 신기능감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 <u>적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야</u> 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. <u>일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.</u> 메트포르민염산염 및 글리메피리드</p>

대한 투여	심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.	는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.
-------	--	---