

# 사용상의주의사항

## 1. 경고

이 약은 다른 인슐린 분비 촉진제와 마찬가지로 저혈당증을 유발할 수 있다. 메트포르민 또는 알파-글루코시다제 저해제 또는 티아졸리딘디온계 약물과의 병용투여는 저혈당의 위험을 증가시킨다.

## 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 중증 케토시스, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 인슐린 의존성(제1형) 당뇨병 환자(수액 및 인슐린에 의한 신속한 고혈당의 시정이 필수이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 2) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자(인슐린에 의해 혈당관리가 바람직하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 3) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대해서 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 임신 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 5) 투석을 필요로 하는 중증 신기능장애 환자(저혈당을 유발할 가능성이 있다.)
- 6) 중증 간장애 환자

## 3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간기능장애 환자(저혈당을 일으킬 우려가 있다. 또한 간기능장애가 있는 환자에 있어 간기능장애를 악화시킬 우려가 있다.)
- 2) 신기능장애 환자(저혈당을 일으킬 우려가 있으므로 저용량부터 개시하는 등 투여량에 충분히 주의해 신중하게 관찰하면서 투여해야 한다.)
- 3) 다음에 해당되는 환자 또는 상태
  - (1) 허혈심질환이 있는 환자(이상반응항 참고)
  - (2) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
  - (3) 설사, 구토 등의 위장장애가 있는 환자
  - (4) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙적인 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(5) 격렬한 근육운동(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(6) 과도한 알코올 섭취자(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)

(7) 고령자(고령자에 대한 투여량 참고)

#### 4. 이상반응

1) 일본에서 실시된 임상시험의 총증례 883례 중, 이상반응이 보고되었던 것은 157례(17.8 %)였으며, 일본 시판 후 사용성적 조사(2002년 6월 시점)에서는 2,776례 중 204례(7.4 %)에 임상 검사치 이상을 포함한 이상반응이 보고되었다. 이하의 이상반응은 상기의 시험, 조사 혹은 자발적인 보고 등으로 인정된 것이다.

##### (1) 중대한 이상반응

- ① 심근경색(빈도불명) : 외국에서 이 약 투여로 심근경색을 일으킨 예가 보고되고 있으므로, 투여할 때에는 관찰을 충분히 하고, 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
- ② 돌연사(빈도불명) : 외국에서 이 약 투여로 원인불명의 돌연사가 보고되고 있다.
- ③ 간기능장애, 황달(빈도불명) : 중증의 간기능장애, 황달이 나타나는 경우가 있으므로 투여할 때에는 관찰을 충분히 하고, 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ④ 저혈당(빈도불명) : 저혈당 및 저혈당 증상(공복감, 식은땀, 현기증, 어지럼, 두근거림, 무력감, 기분불량, 떨림, 의식소실 등)이 나타나는 일이 있다. 이 약의 투여에 의해 저혈당증상이 인정되었을 경우에는 통상 자당(sucrose)을 투여하고, 알파-글루코시다제 저해제(아카보스, 보글리보스 등)와의 병용에 의해 저혈당증상이 나타나는 경우는 포도당을 투여하는 등 적절한 처치를 실시한다.

(2) 티아졸리딘디온계 약물과의 병용시에는 특히 부종에 주의한다.

##### (3) 기타 이상반응

신체기관계 및 발현빈도에 따라 드물게(0.1 % 미만), 때때로(0.1 ~ 5 % 미만) 또는 빈도가 불명확한 경우로 구분하여 나열하였다.

	이상반응 빈도		
	때때로	드물게	빈도불명
대사	유산 상승, 피루빈산 상승, 요산 상승, 혈청 칼륨 상승		
소화기계	구역, 방귀증가, 복부팽만감, 복통, 변비, 설사, 묽은 변	위 트림감, 구토	설염, 구내염, 구갈
과민반응 <sup>주1)</sup>	발진, 가려움	두드러기, 다형 홍반	

간장	간기능장애( $\gamma$ -GTP상승, LDH상승, AST 상승, ALT 상승 등)		
신장	신기능 장애(BUN 상승 등)		
혈액계	빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소		
기타	두통, 두근거림, 어지럼, 권태감, 체중 증가, 부종(안면, 하지 등)	흉부 압박감, 미각 이상, 졸음, 빈뇨, (얼굴등이)뜨거워짐, 열기	발기장애, 근경련, 시야흐림

주1) 발현했을 경우에는, 투여를 중지할 것.

## 2) 국내 시판 후 조사

국내에서 재심사를 위하여 3,108명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 2.09 % (65명/3,108명)(68례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.83 % (57명/3,108명)(60례)이다. 저혈당증 0.74 % (23/3,108명), 소화불량증 0.29 % (9명/3,108명), 어지럼 0.16 % (5명/3,108명), 공복감 및 가려움 각 0.10 % (3명/3,108명)의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량 10례(0.32 %, 10/3,108명), 구역 2례(0.06 %, 2/3,108명), 속쓰림, 식욕부진, 두통, 간염, 불안, 근육통, 점흐름이상, 체중증가, 기침이 각 1례씩 보고되었다.

## 5. 일반적 주의

- 1) 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대해서만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에 내당능이상·요당양성 등, 당뇨병유사 증상(신성당뇨, 노인성당대사이상, 갑상샘기능이상 등)을 보이는 질환에 유의한다.
- 2) 식후 투여시에는 흡수가 신속하지 않고 효과가 감소된다. 효과적으로 식후 혈당상승을 억제하기 위해 투여는 매 식전 10분 이내(식사 직전)로 한다. 투여후 신속하게 약효가 나타나므로, 식전 30분 투여시는 식사 개시전에 저혈당을 유발할 가능성이 있다.
- 3) 복용 후 저혈당 및 저혈당 증상을 일으키는 일이 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에게 투여할 경우에는 주의한다.
- 4) 투여 중에는 혈당을 정기적으로 검사하고, 경과를 충분히 관찰하여, 2 ~ 3개월 투여해도 식후혈당에 대한 효과가 불충분한 경우(정맥혈장에서 식후혈당 2시간치를 200 mg/dL이하로 조절할 수 없는 등)에는 보다 적절하다고 생각되는 치료로의 변경을 고려한다.
- 5) 투여의 필요가 없어지는 경우나, 감량할 필요가 있는 경우, 또는 환자의 영양섭취상태가 불량한 경우, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없어지거나 불충분하게 되는 경우가 있으므로, 식사섭취량, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하고, 투여계속의 가부(可否), 투여량, 약물의 선택 등에 주의한다.

6) 이 약과 피오글리타존염산염 1일 45 mg의 병용에 대하여 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 거의 없다.).

7) 당뇨병 치료의 기본인 식사요법·운동요법만을 실시하고 있는 환자에서는, 투여때, 공복시 혈당이 120 mg/dL이상, 또는 식후 혈당 1또는 2시간치가 200 mg/dL이상인 환자로 한정한다.

8) 식사요법·운동요법에 추가하여 알파-글루코시다제 저해제를 사용하고 있는 환자에서는 투여때의 공복시 혈당치는 140 mg/dL이상을 기준으로 한다.

9) 간기능장애의 악화가 나타났을 경우에는, 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 실시한다.

## 6. 상호작용

1) 이 약은 주로 약물 대사 효소 CYP2C9(70 %)와 CYP3A4(30 %)로 대사되며 시험관내 연구에서, 톨부타미드의 대사 저해 능력을 측정시, 이 약은 생체 내에서 CYP2C9의 잠재적 저해제임이 밝혀졌다. 플루코나졸, 겐피브로질 같은 좀 더 강력한 CYP2C9 저해제와 병용투여하거나, CYP2C9 느린 대사자로 알려진 환자에게 투여할 때는 특별히 더 주의한다. CYP3A4에 의한 대사를 저해하는지에 대해서는 밝혀진 바 없다.

2) 설포닐우레아계는 작용점이 이 약과 같고 상가·상승의 임상효과 및 안전성이 확인되어 있지 않으므로, 설포닐우레아계 약물과는 병용하지 않는다.

3) 글리벤클라미드 : 제2형 당뇨병 환자에서, 하루 3번 식전에 이 약 120 mg과 글리벤클라미드 10 mg을 하루 동안 병용하여 복용했을 때, 유의한 임상적인 변화는 없었다.

4) 메트포르민 : 제2형 당뇨병 환자에서, 하루 3번 식전에 이 약 120 mg과 메트포르민 500 mg을 병용하여 복용했을 때, 유의한 임상적인 변화는 없었다.

5) 디곡신 : 건강한 지원자에게 식전에 이 약 120 mg과 디곡신 1 mg의 단회 투여했을 때, 유의한 임상적인 변화는 없었다.

6) 와르파린 : 건강한 지원자에게 4일 동안 하루 3번 식전에 이 약 120 mg을 투여하고 둘째날에 와르파린 30 mg을 단회 병용 투여했을 때, 유의한 임상적인 변화는 없었으며 프로트롬빈 시간에도 영향이 없었다.

7) 디클로페낙 : 건강한 지원자에게 아침과 점심에 이 약 120 mg과 디클로페낙 75 mg과 병용투여 하였을 때, 유의한 임상적인 변화는 없었다.

8) 설핀피라존 : CYP2C9의 강력한 저해제인 설핀피라존은 건강한 지원자에서 이 약의 평균 Cmax와 소실반감기의 변화 없이 AUC를 28 %까지 증가시켰다.

9) 이 약은 높은 혈청 단백질결합(98 %)을 보이며 주로 알부민과 결합한다. 푸로세미드, 프로프라놀롤, 캅토프릴, 니카르디핀, 프라바스타틴, 글리부리드, 와르파린, 페니토인, 아세틸살리실산, 톨부타미드, 메트포르민과 같은 높은 단백질결합 약물들과의 시험관내 연구에서, 이 약은 이 약물들의 혈청 단백질 결합에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 그러나 임상에서 사용시 개개인에 대하여 신중한 평가가 이루어져야 한다.

10) 티아졸리딘디온계와의 병용은 작용기전이 다른 약리작용의 상가 작용에 의한 혈당 강하 작용을 증가시켜 저혈당증상(공복감, 하품, 구역, 무기력, 나른함 등의 초기 증상에서 혈압 상승, 발한, 떨림, 안면창백 등의 증상을 거쳐 의식 소실, 경련, 혼수에 이른다.)을 일으킬 수 있으므로 혈당치 모니터링과 환자 상태를 충분히 관찰하고 필요하면 감량한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다(동물실험에서 태반통과(랫트), 또, 기형발생(토끼)이 인정되고 있다.).

2) 수유 중인 영아에서 잠재적 저혈당의 위험이 있으므로 수유중인 여성에게 이 약을 투여하지 않는다(동물 실험(랫트)에서 유즙으로 분비되는 것이 보고되었다.).

3) 랫트에 대한 수태능, 조기배 발생시험 및 배·태자 발생시험에서 태자의 내장기관 기형(흉선의 경부 잔류) 발생증가 경향이 관찰되었고, 랫트에 대한 배·태자 발생시험에서 태자사망 증가경향이 관찰되었다. 토끼에 대한 배·태자 발생시험에서는 내장기관의 기형(담낭결손) 발생 및 초기유산 증가가 관찰되었으며, 랫트에 대한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 신생자의 체중증가 억제, 사산자 및 신생자 사망이 증가하는 경향을 보였다.

## 8. 소아에 대한 투여

18세 이하 소아에 대한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다.).

## 9. 고령자에 대한 투여

저용량(예, 1회량 60 mg)부터 투여를 시작하고, 혈당치에 유의하는 등, 경과를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여한다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 기밀용기에 넣어 실온(1 ~ 30 °C)에서 보관한다.

3) 의약품을 원래 용기에 꺼내 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래 용기에 넣어 꼭 닫아 보관한다.