사용상의주의사항

1. 경고

1) 심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

메트포르민 축적은 신기능의 급격한 저하에서 나타나며, 유산산증의 위험을 증가시킨다.

탈수(중증의 설사, 구토, 발열 또는 수액 섭취 감소)일 경우, 메트포르민의 투여는 일시적으로 중단하여야 하며, 의사에게 알릴 것이 권장된다.

급성 신장애를 일으킬 수 있는 의약품 (항고혈압제, 이뇨제, 비스테로이 드성 소염제)은 메트포르민을 투여하고 있는 환자에서는 주의하여 투여 하여야 한다. 유산산증을 일으킬 수 있는 의약품과의 병용 뿐만 아니라 유산산증과 관련 있는 다른 위험 요인은 과도한 알코올 섭취, 간부전, 적절하게 조절되지 않은 당뇨, 케톤혈증, 장기간의 단식, 그리고 저산소 증과 관련 있는 모든 상황 등이 있다. (2.금기 및 6.상호작용 항 참조)

진단 : 환자 및/또는 보호자는 유산산증의 위험에 대해 안내받아야 한다. 의심 되는 증상이 나타나는 경우, 환자는 메트포르민의 투여를 중지하여야 하며, 즉시 응급 처치를 받아야 한다. 진단 검사 결과는 혈중 pH 저하 (<7.35), 혈장 유산 농도 증가(>5mmol/L), 음이온차 및 유산염/피루빈산염 비의 증가이다.

신기능 : 사구체 여과율은 치료 시작 이전에 평가되어야 하며, 그 이후에도 정기 적으로 평가하여야 한다. 메트포르민은 사구체 여과율이 45mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 금기이며, 신기능을 변화시키는 상태에서는 일시적으로 투여를 중단하여야 한다. 고령자에서 신기능 감소는 흔하며 증상이 없다. 항고혈압제, 이뇨제, 비스테로이드성 소염제로 치료를 시작할 때와 같이 신기능이 손상될 수 있는 상황에서 특히 주의를 기울여야 한다.

2) 심혈관계사망률의 증가위험

경구용 항당뇨병약의 투여는 식이 단독요법이나 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 톨부타마이드(1.5g/day) 혹은 식이 요법과 규정된 용량의 펜폴민(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률의 비율이 식이요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP에 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 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 설포닐우레아계 중 하나의 약물(톨부타마이드)과 비구아나이드계 중 하나(펜폴민)만이 포함되어 있지만, 각계의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 다른 관련된 항당뇨병 약물에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 제1형 당뇨병 환자(예:케톤혈증의 병력을 가진 당뇨병 환자), 모든 유형의 급성 대사 산증 환자 (유산산증, 당뇨병성 케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수 환자, 급성 혹은 만성 대사성산증)

2) 이 약의 성분 또는 설포닐우레아계, 설폰아미드계. 비구아니드계 약제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

3) 중증 간기능장애 환자 또는 투석환자. 중증 간기능 또는 투석환자에서는 최적의 혈당조절을 이루기 위해 인슐린요법으로의 전환이 권장된다.

4) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min /1.73m^2). 심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자

5) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자 및 최근에 심근경색을 경험한 환자, 중증 순환장애가 있는 환자 또는 호흡장애가 있는 환자

6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를사용한컴퓨터단층촬영술등)를 받는 환자(조영제 유발 신장병을 일으킬 수 있고, 메트포르민 축적을 일으키고 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 진단 검사 절차 전 또는 절차 시에 메트포르민 투여를 중지해야 하고, 적어도 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 안정 적인 것으로 판명될 때 까지는 재투여해서는 안 된다.)

7) 중증 감염증, 수술전후[전신, 척추, 경막외 마취를 하는 수술과정 동안은 이 약의 치료를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기 능이 안정적으로 판명된 후나 수술 후 적어도 48시간 이후에 다시 투여할 수 있다.], 중증의 외상환자

8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

9) 간기능 장애(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 조직 저산소증을 수반하기 쉬운 상태(심부전 또는 호흡부 전, 최근의 심근경색, 쇼크 등), 알코올 중독자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애환자

10) 임부 및 수유부

11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당함유제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

투약 첫 주에는 저혈당의 위험성이 높으므로 특히 주의 깊게 모니터링할 필요가 있다. 저혈당을 일으킬 위험성이 높은 환자 또는 상태는 다음과 같다.

1) 비협조적 또는 협조불능(고령자에서 보다 자주 나타남)환자

2) 영양불량상태, 불규칙한 식사섭취, 식사를 거른 환자

3) 근육운동과 탄수화물 섭취가 불균형을 이루는 환자

4) 식사를 변경했을 때

5) 알코올섭취자, 특히 식사를 거른 환자의 경우

6) 신기능부전 환자(이 약의 혈당강하 작용에 좀더 민감한 반응을 나타낼 수 있다)

7) 이 약을 과량복용한 환자

8) 비대사성 내분비계질환(예를 들어 갑상선이상, 뇌하수체전엽의 기능이상 또는 부신피질 부전환자): 이들 질환은 당대사, 또는 저혈당에 대한 신체의 역조절에 영향을 미칠 수 있다.

9) 기타 약제와의 병용투여(6.상호작용 항 참조)

만약 이러한 저혈당 위험요인이 존재할 경우에는 용량 또는 투약법 전체를 조정할 필요가 있을 수 있다. 투약도중 기타 질환이 발생한 경우 또는 환자의 생활방식이 바뀐 경우에도 그러하다. 점진적으로 진행된 저혈당, 고령자, 자율신경병 환자, 또는 교감신경 억제제를 병용투여 받고 있는 환자의 경우에는 신체의 아드레날린성 역조절에 의한 저혈당 증상이 완화되거나 나타나지 않을 수도 있다.

4. 이상반응

1) 유산산증 : 경고, 일반적 주의 참조

2) 저혈당증: 경고, 일반적 주의 참조

3) 소화기 : 위장관계 증상(설사, 오심, 구토, 복부 부종, 고창, 식욕부진)은 이 약 투여시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 투여군에 비해 이 약 단독투여 군에서 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로 일시적인 용량감소가 유용할 수 있다. 치료초기동안 위장관계 증상은 용량과 관계있게 나타나므로, 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 복용함으로써 감소시킬 수 있다.

심각한 설사 그리고/혹은 구토는 탈수와 신외성 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 이 약은 일시적으로 중지하여야 한다.

이 약에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 간헐적인 질병과 유산산증의 가능성이 있다.

4) 특정감각계 : 이 약 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 금속맛을 호소하나, 보통 자연적으로 해결된다. 특히 투여초기에는 혈당치 변화에 따른 일시적인 시각부전이 나타날 수 있다.

시판 후 조사결과, 글리메피리드 복용 후 미각장애가 나타났다. (빈도 불명)

5) 피부반응 : 때때로 알레르기 또는 알레르기 유사반응(예;가려움증, 두드러기, 발진 등)이 나타나는 경우가 있다. 이런 반응들은 대부분 경미하지만, 호흡곤란, 혈압강하 등을 수반한 심각한 반응으로 발전할 수 있고, 때로는 쇼크로 진행된다. 그러므로 두드러기가 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알려야 한다.

6) 다음의 혈액학적 이상이 나타날 수 있다 ; 드물게 혈소판감소증, 매우 드물게 백혈구감소증이나 용혈성빈혈(예; 적혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증)이 나타날 수 있으며 다른 설포닐우레아계 약제에서 재생불량성 빈혈, 범혈구감소증이 나타났다는 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 시판 후 사용경험에서 빈도는 알려져 있지 않지만, 혈소판 수 10,000/㎕ 미만 및 혈소판감소성 자반증을 동반하는 심각한 혈소판감소증이 보고되었다.

7) 메트포르민을 장기간 복용해온 환자에게서 비타민 B12의 혈장농도가 감소하였고, 이 약의 시판 후 조사에서 비타민 B12 결핍 환자에서 말초신경병증이 보고되었다. (빈도불명) 비타민 B12 감소/결핍이 흔하게 보고되었다. 따라서 혈장 B12값을 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보급을 고려해야 한다. 혈장 엽산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 그러나 거대적아구성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었다.

8) 간장 : 경우에 따라 간내 효소 증가, 간기능 손상(예:담즙분비장애, 황달) 및 간염이 나타날 수 있으며 간기능부전에 이를 수 있다.

9) 기타 : 매우 드물게 알레르기성 혈관염, 피부의 광과민증, 혈청나트륨 농도의 감소 등이 나타날 수 있다고 알려져 있다.

또한 아래와 같은 이상반응이 빈도불명으로 나타난 바 있다.

- 갑상선 기능 저하증 환자에서 갑상선자극호르몬(TSH) 수치 감소

- 설사 시 마그네슘결핍증

- 뇌증(encephalopathy)

- 탈모, 체중증가 (글리메피리드 복용 후 발생)

10) 한국인 207명을 대상으로 아마릴엠정(글리메피리드-메트포르민(속방형) 복합제) 1/250mg 1일 2회 투여(106명)와 이 약 2/500mg 1일 1회 투여(101명)를 비교한 16주 간의 이중맹검, 이중위약, 무작위, 평행군 임상시험을 실시하였다.

임상시험용의약품 투여 후 나타난 저혈당의 발현율은 아래와 같고 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

	아마릴엠서방정 OD N=101		아마릴엠정 BID N=106		p-value
	n (%)	event	n (%)	event	
저혈당†	43 (42.6%)	137	37 (34.9%)	100	0.2479
증상이 있는 저혈당‡	39 (38.6%)	111	34 (32.1%)	82	0.3210
야간 저혈당	1 (1.0%)	1	5 (4.7%)	6	0.1083

†저혈당: 증상이 있는 저혈당과 증상이 없더라도 환자의 자가혈당측정치가 70mg/dl 미만인 경우 시험자의 판단에 따라 저혈당으로 보고

‡증상이 있는 저혈당: 혈당수치에 상관없이 환자가 저혈당의 임상적 증상을 느끼고 경구용 탄수화물 투여 후 즉각적으로 회복이 가능한 경우

이 약을 투여 받은 101명의 환자에서 인과관계에 상관 없이 발현한 모든 이상반응은 총 34.7%(60건)였으며 대표적인 것은 위장관계 13.9%(20건) 및 호흡기계 11.9%(14건) 이상반응이었다. 이 중 글리메피리드 단일제, 메트포르민 단일제(서방형제제 포함) 및 글리메피리드와 메트포르민의 복합제(아마릴엠정)에서 보고되지 않았던 2% 이상의 새로운 이상반응은 감기 9건이었다.

임상시험용의약품과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응은 이 약 투여군의 6명에서 7건이, 아마릴엠정(글리메피리드-메트포르민(속방형) 복합제) 군에서는 7명으로부터 8건이 발현하였다. (아래 표 참조).

	아마릴엠 서방정 OD N=101	아마릴엠정 BID N=106
약물과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응이 나타난 환자 수	6명 (5.9%)	7명 (6.6%)
약물과 인과관계가 있다고 평가된 이상반응 건 수	7건	8건
상복부통	2명 (2.0%)	4명 (3.8%)
복부불편감	1명 (1.0%)	0
비정상 장음	1명 (1.0%)	0
변비	1명 (1.0%)	0
설사	0	1명 (0.9%)
소화불량	0	1명 (0.9%)
오심	0	1명 (0.9%),
혈소판감소증	1명 (1.0%)	0
고칼륨혈증	0	1명 (0.9%)

11) 국내 시판 후 조사 : 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 643명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.02%(13/643명)[16건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 1.24%(8/643명)[10건]이었다. 보고된 약물유해반응은 저혈당 0.62%(4/643명)[4건], 오심 0.47%(3/643명)[3건], 고혈압, 설사, 홍조 각 0.16%(1/643명)[1건]이었으며, 이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 0.31%(2/643명)[2건]으로 고혈압, 홍조 각 0.16%(1/643명)[1건]으로 보고되었다.

12) 위에서 열거한 이상반응 또는 기타 바람직하지 못한 반응, 예상치 못했던 변화 등이 나타날 경우에는 의사 또는 약사에게 알려야 한다. 중증 저혈당, 혈액상의 특정한 변화, 중증 알레르기 반응 또는 알레르기 유사반응, 간부전 등의 몇몇 이상반응은 특정 상황에서 생명을 위협할 수도 있으므로, 돌발적이거나 심각한 반응이 나타날 경우에는 즉시 의사에게 알리고 지시가 있을 때까지 복용을 중지한다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 한다.

2) 저혈당증 : 설포닐우레아계 약물을 투여했을 때 초기에 성공적으로 대처했음에도 불구하고 저혈당이 재발할 수 있다. 그러므로 의사 또는 약사는 환자를 세심하게 관찰해야 한다.

저혈당증의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 오심, 구토, 무력감, 졸림, 수면장애, 불안정, 공격성, 집중 부전, 주의 불능, 반응 이상, 우울감, 착란, 언어장애, 언어상실증, 시각이상, 떨림, 마비, 감각장애, 어지러움, 무력

감, 자기조절 불능, 섬망, 뇌성경련, 졸림, 의식 소실, 혼수, 약한 호흡, 느린 맥박이 있다. 또한 발한, 축축한 피부, 불안, 빠른 맥박, 고혈압, 두근거림, 협심증, 심부정맥과 같은 아드레날린성 역조절 증상이 함께 나타날 수 있다.

심한 저혈당의 임상 증상은 뇌졸중(stroke)과 유사할 수 있다. 심한 저혈당의 경우에는 의사의 적극적인 처치 및 추적관찰이 필요하고, 경우에 따라서는 입원치료가 필요하다. 저혈당은 당(글루코스 또는 설탕, 예를 들어 설탕덩어리, 당이 첨가된 과일쥬스, 당이 첨가된 차 등)을 섭취함으로써 대부분 즉시 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20그람 정도의 당을 항상 휴대하여야 한다. 저혈당의 위험성, 증상 및 치료, 저혈당 발생소인을 환자 및 환자가족에게도 설명한다. 합병증을 피하기 위해 다른 사람의 도움을 필요로 할 수도 있다. 인공감미제는 저혈당을 조절하는데 효과가 없다.

3)유산산증 : 유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민의 축적에 의해서 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 유의한 조직의 저환류증과 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈장 유산농도 증가(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 5㎍/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. 혈장 전해질, 케톤체, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 유산농도와 이 약의 혈중 농도도 유용할 수 있다. 일단 환자가 이 약 어떤 용량에 안정화되면, 치료의 초기에 일반적인 위장관 증상은 약물과 연관된 것 같지 않다. 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

이 약을 투여받은 환자의 공복시 정맥 혈장 유산농도가 정상치의 상한 이상이며, 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않는 당뇨병이나 비만, 지나친 육체 활동 혹은 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전으로 설명이 가능할 수 있다. 유산산증은 케토산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증상이 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 해야만 하는 의학적 위급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조 요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에 (좋은 혈액동태학적 조건에서 170mL/min이상의 청소율), 즉각적인 혈액 투석은 산증을 정상화하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

4) 최적의 혈당조절 상태를 이루기 위해서는 이 약의 규칙적인 복용뿐만 아니라 식이요법 · 운동요법 그리고 필요한 경우 체중감량 등을 병행해야 한다. 혈당조절이 충분히 이루어지지 않는 상태(고혈당)의 임상징후는 빈뇨, 갈증, 구갈, 피부건조 등이다.

5) 투약을 시작할 때 의사 또는 약사는 이 약의 효과 및 위험성, 그리고 식이요법 · 운동요법과 병행할 때 이 약의 효과 등을 환자에게 알려야 하고, 또한 환자의 적극적인 협력이 중요하다는 것을 강조해야 한다.

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

7) 다른 의사 또는 약사에게 치료받을 경우(예를 들어 입원시, 사고후, 공휴일에 아플때 등) 환자는 자신의 당뇨상태 및 이전의 투약경험 등을 이들에게 알려야 한다.

8) 예외적인 스트레스 상태(예: 외상, 수술, 발열성 감염증)에서 혈당조절이 악화될 수 있으므로, 적절한 혈당 조절 상태를 유지하기 위해 일시적으로 인슐린요법으로 전환할 수도 있다.

9) 투여하는 경우에는 소량부터 시작하며, 혈당, 뇨당을 정기적으로 검사하여(또한 글리코실화 헤모글로빈의 비율을 규칙적으로 측정하는 것도 권장된다). 약제의 효과를 확인하고 효과가 불충분할 경우에는 속히 다른 치료법으로 바꾼다.

10) 특히 투여초기, 투여약물을 변경한 후, 또는 이 약을 규칙적으로 복용하지 않았을 때 저혈당 또는 고혈당에 기인한 민첩성장애, 행동성장애 등이 나타날 수 있으며, 이로 인해 운전능력, 기계조작능력 등에 영향을 줄 수 있다.

11) 신기능에 대한 모니터링 : 이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는

이 약을 투여하면 안된다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율이 <45ml/min(사구체여과율 <45ml/min/1.73m^2)인 경우, 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기 능에 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.

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

13) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감량이 필요한 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.

14) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

15) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

16) 손상된 간기능: 손상된 간기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다.

17) 비타민 B12: 메트포르민은 비타민 B12 수치를 감소시킬 수 있다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다. 비타민 B12 결핍이 의심되는 경우(빈혈 또는 신경 병증과 같은), 혈청 비타민 B12 수치를 모니터링 해야 한다. 비타민 B12 결핍 위험 인자가 있는 환자에게는 정기적인 비타민 B12 모니터링이 필요할 수 있다. 메트포르민 요법은 메트포르민에 내약성이 있고 금기가 아닌 한 지속되어야 하며, 현행 임상 지침에 따라 비타민 B12 결핍에 대한 적절한 교정 치료가 제공되어야 한다.

18) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의

발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.

19) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이약의 투여를 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염과 설폰요소 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다. 메트포르민 염산염은 전신마취제를 사용하는 수술 시 수술 48시간 전에 중단해야 하고, 이후 일반적으로 48시간 이내에 투여하지 않는다.

20) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다. 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야한다.

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

22) 갑상선 기능 저하증 환자에서는 갑상선자극호르몬(TSH)을 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장된다

6. 상호작용

글리메피리드

이 약 투여 중에 다른 약제를 병용투여하거나 다른 약제 복용을 중단한 환자에게 혈당조절이 변할 수 있다. 이 약 또는 기타 설포닐우레아계 약제의 사용경험에 의하면 다음과 같은 상호작용을 고려하여야 한다.

1) 이 약은 cytochrome P450 2C9(CYP2C9)에 의해 대사된다. 그러므로, 이 약과 CYP2C9 유도물질(예: 리팜피신) 또는 억제제(예: 플루코나졸)를 병용투여 할 경우에는 이러한 사항이 고려되어야 한다.

2) 혈당강하작용을 증가시키는 약제 : 인슐린제제 및 기타 경구용 혈당강하제, 비스테로이드성 소염제, ACE 억제제, 알로푸리놀(allopurinol), 단백동화스테로이드제, 남성호르몬제, 클로람페니콜(chloramphenicol), 쿠마린계 항응고제, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 디소피라미드(disopyramide), 펜플루라민(fenfluramine), 페니라미돌(fenyramidol), 피브레이트(fibrates), 플루옥세틴(fluoxetine), 구아네티딘(guanethidine), 이포스파미드(ifosfamide), MAO억제제, 미코나졸(miconazole), 플루코나졸(fluconazole), 파라아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 펜톡시필린(고용량을 비경구투여할 경우),

페닐부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 프로베네시드(probenecid), 퀴놀론계 항균제, 살리실산제, 설핀피라존(sulfinpyrazone), 클래리스로마이신(clarithromycin), 설폰아미드(sulfonamide), 테트라사이클린계 항생제, 트리토쿠알린(tritoqualine), 트로포스파미드(trofosfamide), 교감신경 억제제

3) 혈당강하작용을 감소시키는 약제 : 아세타졸아미드(acetazolamide), 바르비탈산계 약제(barbiturates), 코르티코스테로이드제, 디아족사이드(diazoxide), 이뇨제, 에피네프린(아드레날린) 또는 기타 교감신경흥분제, 글루카곤(glucagon), 완하제(장기간 복용후), 니코틴산(고용량을 투여할 경우), 에스트로겐(oestrogens), 프로게스토겐(progestogens), 경구용피임약, 페노티아진계 약제(phenothiazines), 페니토인(phenytoin), 리팜피신(rifampicin), 갑상선호르몬제, 클로로프로마진, 이소니아지드

4) 혈당강하작용을 증가 또는 감소시키는 약제 : H2수용체 길항제, 클로니딘(clonidine), 레세르핀(reserpine)

5) β-차단제는 내당능을 저하시킨다. 당뇨병 환자에서 내당능 저하는 대사조절을 변화시킬 수 있다. β-차단제는 저혈당을 일으킬 위험을 증가시킬 수 있다.(역조절 실패에 기인함)

6) 저혈당에 대한 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시키는 약제 : 교감신경 차단제, 예 : β-차단제, 클로니딘(clonidine), 구아네티딘(guanethidine), 레세르핀(reserpine) 등

7) 급성 또는 만성 알코올 섭취는 이 약의 혈당강하작용을 예상할 수 없는 방향으로 증가 또는 감소시킬 수 있다.

8) 이 약의 병용투여에 의해 쿠마린계 항응고제의 작용이 증가 또는 감소할 수 있다.

9) 담즙산 흡착제 : 콜레세브이람(Colesevelam)은 글리메피리드에 결합하여 위장관계에서 글리메피리드의 흡수를 감소시킨다. 콜레세브이람(Colesevelam)을 투여하기 최소 4시간 전에 글리메피리드를 복용했을 때는 상호작용이 관찰되지 않았다. 그러므로 글리메피리드는 콜레세브이람(Colesevelam)을 투여하기 최소 4시간 전에 복용해야 한다.

메트포르민염산염

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

혈당강하 작용을 증가시키는 약제:

인슐린제제, 설포닐아미드계 및 설폰요소계 약제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등), β-(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환 효소 억제제

혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제, β-작용제(살부타몰, 포모테롤 등)

2) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

3) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

4) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

5) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 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.

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 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

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.

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.

8) 유기 양이온 수송체 (Organic cation transporters, OCT) : 메트포르 민은 OCT1과 OCT2의 기질이다.

- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음

- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및약효가 증가될 수 있음

- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음

- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르 민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

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 수있다.

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 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있어 태아에게 위해를 끼칠 수 있고 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉬우므로 임산부에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 임산부 또는 임신할 계획이 있는 환자는 혈당치 이상과 관련된 태아 기형의 위험을 낮출 수 있도록 의사에게 알리고 인슐린 요법으로 전환하는 것이 좋다. 혈당이 가능한 정상 수준으로 유지되도록 한다.

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

8. 소아에 대한 투여

소아환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 일반적으로 고령자에 게는 최대용량을 투여하지 않는다. 메트포르민염산염 및 글리메피리드는 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다.

10. 임상검사치에의 영향

초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민염산염으로 치료 중 거대적혈구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12결핍 가능성을 확인해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이약은 글리메피리드를 함유하고 있으므로 이 약의 과량투여로 저혈당을 일으킬 수 있다.

글리메피리드의 과량 복용이 발견되면 즉시 의사에게 알린다. 만약 의사의 처치 하에 있지 않다면, 환자는 가능하면 포도당 형태로 즉시 당을 섭취한다.

글리메피리드의 위장흡수를 막기위해 초기에는 구토를 유발시키고 다음에는 환자에게 약용탄(흡착제) 및 황산나트륨(하제)을 함유하고 있는 청량음료 또는 물을 많이 마시게 한다.

이 약의 심각한 과다복용과 의식 소실, 심한 신경 이상이 나타나는 경우는 응급상황으로, 즉각적인 조치와 입원이 요구된다. 저혈당성 혼수상태가 진단 또는 의심되는 경우, 환자에게 농축 포도당 용액을 정맥 투여(예를 들면, 농축(50%) 포도당 용액을 급속 정맥 내 주입해야 한다. 또는 20% 포도당 용액 40 ml로 시작, 이후 혈당을 100mg/dL가 넘는 수준으로 유지시킬 수 있는 속도로 보다 희석된(10%) 포도당 용액을 점적주사연속

주입한다.)한다. 성인의 경우 글루카곤을 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 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다.

특히, 영아 또는 소아가 사고로 글리메피리드를 복용한 경우에는 투여하는 포도당의 용량을 주의하여 조정 투여하고 혈당을 주의 깊게 관찰해야 한다.

상당히 많은 양이 흡수된 경우, 위세척을 실시해야 하고 약용탄 및 황산나트륨은 나중에 사용한다.

이약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 유산산증이 발생할 수 있다. 메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

메트포르민을 과량투여 하는 경우 췌장염이 나타날 수 있다.

12. 발암성, 돌연변이성, 수태력 손상

글리메피리드

1) 랫드에 대해 30개월간 완전한 식이상태에서 최대 5000 ppm의 용량으로 투여한 시험에서(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 340배) 발암성의 증거는 없었다. 마우스에서 24개월간 글리메피리드를 투여한 결과 용량과 관련된, 만성적인 췌장 자극의 결과로 판단되는 양성의 췌장선종이 증가하였다. 이 시험에서 마우스의 선종형성에 대한 무영향 용량은 완전식이 조건에서 320ppm 또는 46-54mg/kg/day였다. 이는 표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량인 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 수컷 마우스 수태능에 대한 글리메피리드의 영향은 없었다. 글리메피리드는 최대 4000mg/kg의 용량으로(표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 용량의 약 4,000배) 투여하였을 때 수컷 및 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

메트포르민염산염

1) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3

배이다. 암 · 수 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.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.

3) 암 · 수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.