

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 구성 성분에 대해 과민증이 있는 환자

2. 약물이상반응

가. 안전성 프로파일 요약

이 약으로 실시한 임상 연구 및 인슐린 글라진 100 단위/mL의 임상 시험에서 다음의 약물이상반응이 관찰되었다. 일반적으로 인슐린 치료에 있어서 가장 자주 나타나는 약물이상반응인 저혈당증은 인슐린 용량이 인슐린 요구량에 비해 지나치게 많을 경우에 나타난다.

나. 이상사례 목록 표

아래의 이상사례는 임상 시험 자료에 근거하였고, MedDRA 신체 기관계에 따라 분류되었으며 발현빈도는 다음과 같다.

매우 흔하게($\geq 1/10$)

흔하게($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$)

흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$)

드물게($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$)

매우 드물게($< 1/10,000$)

알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

각 빈도 집단 내에서 약물이상반응은 중증도가 감소되는 순서로 제시되어 있다.

신체 기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
면역계				알레르기 반응	
대사 및 영양	저혈당증				
신경계					미각 이상
눈				시각 손상, 망막 병증	
피부 및 피하조직		지방 비후증	지방 위축증		
근골격계 및 결합 조직					근육통
기타 및 주사 부위		주사 부위 반응		부종	

다. 특정 이상사례에 대한 설명

1) 저혈당증 : 특히 재발성의 중증 저혈당 발작은 신경계에 손상을 입힐 수 있다. 지속적이거나 중증의 저혈당은 생명을 위협할 수 있다. 많은 환자들의 경우에 신경저혈당증의 징후와 증상은 아드레날린성 역조절 징후로부터 시작된다. 일반적으로 혈당이 더 크게 더 빨리 감소할수록 아드레날린성 역조절 현상과 증상이 더욱 현저하다. 제 2형 당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 인슐린 글라진 100단위/mL 투여군에 비하여 이 약 투여군에서 확인된 저혈당 발생률은 낮았다. 제 1형 당뇨병에서 저혈당 발생률은 투여군간 유사하였다.

2) 면역계 이상 : 인슐린에 대한 즉각적인 알레르기 반응은 드물다. 인슐린(이 약을 포함하여)과 부형제에 대한 이러한 반응은 일반적인 피부 반응이나 혈관부종, 기관지경련, 저혈압, 쇼크 등과 관련되어 나타날 수 있으며 치명적일 수 있다. 성인에 대한 이 약의 임상시험에서 이 약 치료군에서의 알레르기 반응 발생률은 인슐린 글라진 100단위/mL 투여군과 유사하였다.

3) 눈의 이상 : 혈당의 현저한 변화에 의해 일시적으로 수정체의 팽창과 굴절성 지수의 변화가 생겨 일시적인 시각장애가 나타날 수 있다. 장기간동안 혈당조절이 향상된 경우 당뇨병성 망막증이 발전할 위험성이 감소한다. 하지만 집중적인 인슐린 치료로 인한 갑작스러운 혈당 조절의 향상은 일시적으로 당뇨병성 망막증을 악화시킬 수 있다. 특히 증식성 망막증 환자가 광선응고법으로 치료받지 않는 경우 심각한 저혈당증에 의해 일시적인 흑내장(amaurosis)이 유발될 수도 있다.

4) 피부 및 피하 조직 장애 : 다른 인슐린 치료법과 마찬가지로 주사부위에서 지방이영양증이 나타날 수 있고 이로 인해 국소에서 인슐린의 흡수가 지연될 수 있다. 인슐린 주사부위에서 국소 피부 아밀로이드증이 발생한다. 피부 아밀로이드증 부위로의 반복적인 인슐린 투여에 따른 고혈당증이 보고된 바 있고, 영향을 받지 않은 부위로의 갑작스러운 주사부위 변경에 따른 저혈당증이 보고된 바 있다. 일정한 범위 내에서 지속적으로 주사부위를 순환시킴으로써 이러한 반응을 감소시키거나 예방할 수 있다.

5) 기타 및 주사 부위 반응 : 주사 부위 반응은 발적, 통증, 가려움, 두드러기, 부종, 염증을 포함한다. 인슐린에 대한 주사 부위의 경미한 반응들은 대부분 보통 며칠이나 몇 주 이내에 사라진다. 성인 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 주사 부위 반응 발생률은 이 약 치료군과 인슐린 글라진 100 단위/mL 투여군에서 유사하였다.

이전에 집중적인 인슐린 치료로 대사 조절이 향상된 경우 드물게 나트륨저류, 부종이 나타날 수 있다.

라. 소아 환자군 : 만 6세 이상 만 18세 미만의 소아에 대한 연구에서 이 약의 안전성 및 유효성이 입증되었다. 소아 환자군에서의 안전성 정보는 성인 환자군에서의 안전성 정보와 유사하였다. 만 6세 미만 어린이에 대한 임상시험의 안전성 정보는 없다.

마. 기타 특수 환자군 : 임상시험결과에 근거할 때 고령 환자와 신장애 환자에서 관찰된 이 약의 안전성 프로파일은 전체 인구군과 유사하였다.

3. 일반적 주의

가. 이 약은 당뇨병성 케토산증 치료에 사용되는 인슐린이 아니다. 이러한 경우에는 속효성 인슐린의 정맥투여가 권장된다.

나. 혈당 조절이 불충분하거나 고혈당 또는 저혈당 증상이 나타날 경우 용량 조절을 고려하기에 앞서서 환자의 처방에 대한 순응도, 주사부위, 적절한 투여 방법, 펜 사용법 또는 다른 관련 요인들에 대해 다시 한 번 검토해 보아야 한다.

다. 저혈당증

인슐린 제제의 작용패턴에 따라 저혈당증이 나타나는 시간이 다르므로 인슐린 요법 변경시 저혈당증이 나타나는 시간이 달라질 수 있다.

다른 인슐린 제제와 마찬가지로 저혈당증의 발생이 특히 임상적 문제를 야기할 우려가 있는 다음의 환자에게는 특별한 주의를 기울여야 하며 혈당 모니터링을 강화하는 것이 권고된다. : 관상동맥이나 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 중대한 협착이 있는 환자(저혈당으로 인한 심장 및 대뇌 합병증의 위험), 특히 광선응고법으로 치료받지 않은 증식성 망막증 환자(저혈당 이후 일시적인 흑내장의 위험)

다음의 경우에는 저혈당증에 대한 경고 증상이 감소되는 상황을 알고 있어야 한다. 일부 위험군에서 저혈당증에 대한 경고 증상이 변화 또는 감소되거나 나타나지 않을 수도 있다. 그러한 상황은 환자가 저혈당증을 인식하기 전에 중증의 저혈당 증상(그리고 의식 손실)이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.

- 혈당 조절이 현저하게 향상된 환자

- 저혈당이 점진적으로 진행된 환자

- 고령자

- 동물 인슐린에서 사람 인슐린 제품으로 변경한 후

- 자율신경 장애 환자

- 당뇨병의 유병 기간이 긴 환자

- 정신 질환을 동반한 환자

- 다른 약물을 함께 복용하는 환자

인슐린 글라진의 지속적 효과로 인해 저혈당으로부터의 회복이 지연될 수 있다.

당화혈색소가 정상이거나 감소할 경우 재발성의 인지하지 못한(특히 야간성) 저혈당이 나타날 가능성을 고려해야 한다.

이 제제의 용법용량 및 식이요법에 대한 환자의 순응도, 정확한 인슐린 투여 방법, 저혈당 증상에 대한 인식 등이 저혈당의 위험을 줄이는데 있어서 매우 중요하다.

다음의 경우에는 저혈당증에 대한 감수성이 증가되므로 철저한 관찰이 필요하며, 필요에 따라서 용량을 조절할 수도 있다.

- 주사부위 변화

- 인슐린에 대한 감수성 향상(예. 스트레스 인자의 제거)

- 평소와 다른 증가된 운동량

- 병발 질환(예. 구토, 설사)

- 부적절한 식사

- 식사거름

- 알코올 섭취

- 내분비계 장애 (갑상선 기능저하증, 뇌하수체 전엽 또는 아드레날 코르티코이드 부전증)

- 다른 약물의 병용

라. 인슐린 글라진 100 단위/mL과 이 약의 전환

인슐린 글라진 100 단위/mL과 이 약은 생물학적으로 동등하지 않으므로 직접적으로 상호 교환하여 사용할 수 없고 전환하는 경우 용량 조절이 요구되며 엄격한 의료 감독하에서 이루어져야 한다.

마. 다른 인슐린제제와 이 약의 전환

다른 종류 또는 제조업소의 인슐린으로(부터) 전환할 경우 엄격한 의료 감독하에서 이루어져야 한다. 함량, 품목(제조자), 종류(속효성, NPH, lente, 지속형 등), 기원(동물, 사람, 사람 인슐린 유사체) 그리고/또는 제조방법을 변경하는 경우 용량 변경이 필요할 수도 있다.

바. 병발성 질환

병발 질환이 있는 환자의 경우 철저한 혈당 조절이 필요하며 많은 경우 케톤에 대한 소변검사가 실시된다. 인슐린 용량의 조절이 필요하며 요구량이 증가되는 경우가 많다. 제 1형 당뇨병 환자의 경우 음식을 소량만 섭취하거나 전혀 섭취하지 못하는 경우 또는 구토를 하는 경우에도 일정량의 탄수화물을 정기적으로 섭취해야 하며 인슐린 투여를 걸러서는 안된다.

사. 인슐린 항체

인슐린 투여는 인슐린에 대한 항체 형성을 유도할 수 있다. 임상시험에서 항 인슐린 항체가 랜투스 투여군이나 이 약 투여군에서 유사한 빈도로 관찰되었다. 드물게 그러한 인슐린 항체의 존재로 인한 저혈당증이나 고혈당증의 유발경향을 교정하기 위해 인슐린 용량의 조절이 필요할 수 있다.

아. 피오글리타존과의 병용

특히 심부전의 발병에 대한 위험인자를 가진 환자에서 인슐린과 병용하여 피오글리타존을 사용한 경우 심부전의 사례가 보고되었다. 피오글리타존과 이 약의 병용을 고려한다면 이 사실을 주지하여야 한다. 만약 이 약과 피오글리타존을 병용한다면 환자의 심부전 증상과 징후, 체중 증가 및 부종을 관찰하여야 한다. 심증상이 악화되면 피오글리타존의 투여를 중지해야 한다.

자. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

저혈당증 또는 고혈당증으로 인하여, 또는(예를 들어) 시각 장애등으로 집중력과 반응성이 감소될 수 있다. 이러한 능력이 특별히 중요한 운전이나 기계 조작 등의 상황에서 위험할 수 있다.

운전 도중 저혈당증 발생을 피하기 위하여 환자들을 주의시켜야 하며 특별히 저혈당의 경고 증상에 대한 자각능력이 떨어지거나 빈번한 저혈당증을 경험한 사람들에게 있어 이것은 더욱 중요하다. 이러한 상황에서 기계 조작이나 운전을 하는 것이 바람직한지 여부는 신중하게 검토되어야 한다.

차. 환자들은 지방이영양증 및 국소 피부 아밀로이드증 발병 위험성을 감소시키기 위하여 지속적으로 주사부위를 순환시켜야 함을 교육받아야 한다. 이러한 반응이 있는 부위에 인슐린을 투여하는 경우 인슐린 흡수가 지연되고 혈당 조절이 악화될 위험성이 있다. 영향을 받지 않은 부위로 갑작스럽게 주사부위를 변경하는 경우 저혈당증이 유발되었다는 보고가 있다. 주사부위 변경 후에는 혈당 모니터링이 권장되며, 당뇨치료제의 용량조절이 고려될 수 있다.

4. 상호 작용

많은 약물이 포도당 대사에 영향을 미치며 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

가. 혈당 강하 효과와 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 혈당강하제, ACE억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, MAO 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실산, 설폰아미드계 항생제

나. 혈당 강하 효과를 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 코르티코스테로이드제, 다나졸, 디아憔사이드, 이뇨제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로겐, 프로게스토겐, 페노티아진유도체, 소마트로핀, 교감신경흥분성 약물[예. 에피네프린(아드레날린), 살부타몰, 터뷰탈린], 갑상선 호르몬, 프로테아제 억제제, 비정형 항정신병 약물(올란자핀, 클로자핀)

다. 인슐린의 혈당 강하 작용을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올

라. 펜타미딘은 저혈당증을 유발할 수 있으며 때때로 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.

마. 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레서핀 등의 교감신경차단제는 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

가. 임부

임부에서 이 약의 임상 경험은 없다. 인슐린 글라진에 대해 실시된 대조 임상시험에서 약물이 투여된 임산부에 대한 자료는 없었다. 임부를 대상으로 실시한 무작위배경 대조 임상시험은 없으므로 임부에게 처방 시에는 주의해야 한다. 임산부에 대한 대규모 자료(인슐린 글라진 100단위/mL 제제 투여 도중 발생한 1000건 이상의 임신 사례)분석 결과 임신이나 기형유발 또는 배태자 독성과 관련된 특정한 유해사례는 보고되지 않았다. 동물 실험에서는 생식 독성을 나타내지 않았다.

기존에 당뇨병을 가지고 있거나 임신성 당뇨병 환자의 경우 고혈당과 관련된 부작용을 예방하기 위하여 임신기간 동안 적절한 혈당조절 상태를 유지하는 것이 필수적이다.

임신기간을 3기로 나누어 볼 때, 일반적으로 첫 1기 동안에는 인슐린 요구량이 감소하며 그 이후 2, 3기에는 증가한다. 분만 직후에 인슐린 요구량은 급격히 감소하여 저혈당증의 발생위험성이 높아지므로 이 시기동안 혈당조절에 대한 주의 깊은 관찰이 요구된다.

나. 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 인슐린 글라진은 펩타이드로 사람의 소화기계에서 아미노산으로 분해되기 때문에 수유 중인 신생아/유아가 섭취한 인슐린 글라진의 대사효과는 예상되지 않는다.

수유부는 인슐린 용량과 식사 조절이 필요할 수 있다.

다. 수태능

동물 실험 결과 수태능에 대해 직접적인 유해한 영향을 나타내지 않았다.

라. 어린이 및 청소년에 대한 투여

이 약은 만 6세 이상의 어린이와 청소년에서 사용될 수 있다. 기저 인슐린 제제로부터 이 약으로의 전환 시, 저혈당 위험을 최소화하기 위해 기저 인슐린과 식사 인슐린의 용량 감소를 개별적으로 고려해야 한다. 만 6세 미만의 어린이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

마. 특정 환자에 대한 투여

이 약은 고령자(만 65세 이상), 신장애 및 간장애 환자에 투여할 수 있다. 이러한 환자에 투여 시 주의 깊은 혈당 모니터링이 권장되며 인슐린 용량은 개별적으로 조절되어야 한다.

1) 고령자(만 65세 이상) : 고령자에서 신장 기능의 진행성 악화는 인슐린 요구량의 일정한 감소를 유도할 수도 있다.

2) 신장애 환자 : 신장애 환자에서 인슐린 요구량은 인슐린 대사 감소에 의해 감소될 수도 있다.

3) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 인슐린 요구량은 포도당 신생 합성 능력 감소 및 인슐린 대사 감소에 의해 감소될 수도 있다.

6. 과량투여시 처치

가. 증상 : 인슐린이 과량 투여된 경우 심각하고 때로는 장기간동안 지속되는 치명적인 저혈당을 유발할 수 있다.

나. 처치 : 가벼운 저혈당 증상은 보통 경구용 탄수화물을 복용함으로써 조절될 수 있다. 용량 조절, 식사 습관, 신체 활동 등의 조절이 필요할 수 있다. 혼수, 발작, 신경계 장애를 수반하는 심각한 저혈당증이 나타날 경우 글루카곤을 근육/피하 주사하거나 고농도 포도당을 정맥 주사 할 수 있다. 저혈당증은 명백한 임상적 호전 이후에도 재발할 수 있으므로 지속적인 탄수화물의 섭취와 관찰이 필요할 수 있다.

7. 적용상의 주의

가. 펜은 사용 전 상온에서 1 시간이상 보관한다. 사용 전에 카트리지를 관찰하여 용액이 맑고 무색이며 육안으로 확인되는 고체 입자가 없고, 물과 같은 점도 상태일 경우만 사용해야 한다. 이 약은 용액이므로 사용하기 전에 다시 용해시킬 필요는 없다.

나. 다 쓴 펜은 재사용해서는 안 되며 적절한 방법으로 폐기한다.

다. 질병전파의 위험이 있으므로 환자 개인마다 각자의 펜을 사용해야 한다.

라. 다른 인슐린 제제와 혼동하지 않도록 매번 투여 전에 반드시 제품명 및 인슐린 단위를 확인하도록 한다. 라벨위에 함량 “300”이 금색으로 강조되어 있다.

마. 주사기로 카트리지에서 약액을 취하여 사용해서는 안 된다. 이러한 경우 심각한 과다 용량 투여를 유발할 수 있다.

바. 매 주사시마다 새로운 멸균 바늘을 사용해야 한다.

사. 환자는 펜의 용량 표시창 상에서 선택된 단위의 숫자를 육안으로 확인해야 한다. 맹인이거나 시력이 약한 환자는 시력이 좋고 인슐린 펜 사용법 사용 훈련을 받은 다른 사람의 도움을 받아야 한다.

아. 이 약은 다른 인슐린 제제와 혼합하거나 희석해서는 안 되며 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

가. 사용 하지 않은 펜 : 2~8°C에서 냉장 보관해야하며 얼려서는 안된다. 냉동부나 냉매 옆에 놓지 않아야 한다. 직사광선을 피하기 위해 외부 종이박스에 안에 보관한다.

나. 사용 중인 펜 : 30°C 이하에서 최대 6주간 저장할 수 있으며 열 및 직사광선을 피한다. 사용 중인 펜은 냉장 보관하지 않아야 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.

다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

9. 기타

가. 대사 : 당뇨병 환자에 인슐린 글라진을 피하 주사하면, 체내에서 인슐린 글라진의 베타 체인의 카르복실 말단에서 신속히 대사가 일어나며 그 결과 두 가지의 활성 대사체 M1(21A-Gly-insulin), M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin)가 생성된다. 혈중에 순환되는 주 대사체는 M1이다. 혈중 M1의 노출은 이 약의 용량에 비례하여 증가한다. 약동학 및 약력학적으로 볼 때 이 약을 피하 주사 하였을 때에 나타내는 약효는 일차적으로 대사체 M1 때문이다. 인슐린 글라진과 대사체 M2는 다수의 피험자에서 검출되지 않았으며, 검출된다 해도 인슐린 글라진의 투여 용량 및 제형과는 비례하지 않았다.

in vitro 연구 결과 사람 인슐린 수용체에 대한 인슐린 글라진 및 두 대사체 M1 및 M2의 결합력은 사람 인슐린과 유사하였다. 사람 IGF-1 수용체에 대한 인슐린 글라진의 결합력은 사람 인슐린에 비해 5~8배 정도 높았지만 (그러나 여전히 IGF-1의 결합력에 비하면 70~80배 낮은 수준임) 두 대사체 M1 및 M2의 IGF-1 수용체에 대한 결합력은 사람 인슐린에 비해 약간 낮았다.

제 1형 당뇨병 환자에서의 총 치료적 인슐린 농도(인슐린 글라진 및 대사체 포함)는 IGF-1 수용체의 최대 절반에 결합하여 유사분열성 증식 경로를 활성화하기에는 현저히 낮은 농도이다. 내인성 IGF-1의 생리학적 농도는 이 경로를 활성화 할 수 있지만, 이 약을 포함한 인슐린 치료에서의 치료 농도는 IGF-1 경로를 활성화하는데 요구되는 약리학적 농도보다 상당히 낮은 수준이다.

나. 심혈관계 안전성 등 장기적 안전성에 관한 자료 : 심혈관계 고위험 요인을 가지면서, 공복혈당 장애(IFG) 또는 내당능 장애(IGT) 또는 제2형 당뇨병을 가진 12,537명을 대상으로 실시한 임상시험(ORIGIN) 결과, 인슐린 글라진(100단위/mL) 치료는 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었다.