

## <붙임1> 사용상의 주의사항 변경(안)

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

인슐린글라진이나 이 약의 다른 구성 성분에 대해 과민증이 있는 환자

### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 인슐린의 작용패턴에 따라 저혈당증이 나타나는 시간이 다르므로 인슐린요법 변경시 저혈당증이 나타나는 시간이 다를 수 있다. 인슐린글라진은 지속적인 작용을 나타내므로 야간보다는 이른 아침에 저혈당이 나타나기 쉬우므로 주의한다.

2) 다른 인슐린 제제와 마찬가지로, 저혈당증의 후유증이 특별히 임상적으로 관련이 있는 환자에게는 특별한 주의를 기울여야 하며, 혈당 모니터링을 강화하는 것이 권고된다. 아래의 환자들이 여기에 해당된다.

- 관상동맥이나 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 중대한 협착이 있는 환자 (저혈당으로 인한 심장 및 뇌 합병증의 위험이 있으므로 철저한 혈당 관찰이 필요하다.)
- 광선응고법으로 치료받지 않은 증식성 망막증 환자 (저혈당후 일시적인 흑내장의 위험이 있으므로 철저한 혈당 관찰이 필요하다.)

3) 건강한 지원자 및 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험연구에서 인슐린글라진 또는 휴먼 인슐린의 정맥투여 후의 저혈당증의 증상이나, 인슐린 길항 호르몬 반응(counter-regulatory hormone response)이 유사하게 나타났다.

4) 다른 인슐린 제제와 마찬가지로 다음의 경우에는 저혈당증에 대한 경고증상이 변화되거나, 감소 또는 나타나지 않아 환자가 저혈당임을 깨닫기 전에 중증의 저혈당 증상이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.

- 혈당조절이 두드러지게 향상된 환자
- 저혈당이 단계적으로 전개된 환자
- 고령자(지속적인 신기능의 저하에 의해 인슐린 요구량이 감소할 수 있다.)
- 자율 신경장애 환자
- 당뇨병의 유병기간이 긴 환자
- 정신질환을 동반한 환자
- 다른 약물을 함께 복용하는 환자

5) 인슐린글라진을 피하주사하는 경우에 나타나는 지속효과로 인하여 저혈당으로부터의 회복이 지연될 수 있다.

6) 당화혈색소가 정상이거나 감소할 경우 재발성 또는 인지 못한(특히 야간성) 저혈당이 나타날 가

능성을 고려해야 한다.

7) 인슐린글라진의 용량 및 식이요법에 대한 환자의 순응도 및 정확한 인슐린 투여방법, 저혈당증상에 대한 인식 등이 저혈당의 위험을 줄이는데 있어서 매우 중요하다.

8) 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 다르거나 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

9) 신기능 장애 환자에서는 인슐린 대사의 감소로 인슐린 요구량이 감소할 수 있다. 중등도-중증의 신기능 환자에서 인슐린글라진의 사용경험은 제한적이다. 특히, 고령자의 경우, 신기능의 점진적인 악화로 인해 인슐린 요구량이 지속적으로 줄어들 수 있다.

10) 중증의 간기능 장애 환자에서는 포도당신생(gluconeogenesis) 기능의 저하와 인슐린대사의 저하로 인슐린 요구량이 감소될 수 있다. 간기능 장애 환자에서의 인슐린글라진의 사용경험은 제한적이다.

11) 일반적으로 저혈당증은 즉각적인 탄수화물의 섭취에 의해 조절된다. 이를 위해 환자는 최소 20g 정도의 당을 항상 휴대해야 한다.

12) 병발질환이 있는 환자의 경우 철저한 혈당 조절이 필요하며 많은 경우 케톤에 대한 소변검사가 실시된다. 인슐린 용량의 조절이 필요하며 요구량이 증가되는 경우가 많다. 제1형 당뇨병 환자의 경우 거의 음식을 섭취하지 못하거나 구토를 하더라도 일정량의 탄수화물을 정기적으로 섭취해야 하며 인슐린 투여를 걸러서는 안된다.

### 3. 이상반응

1) 저혈당증 : 인슐린치료에 있어서 가장 자주 나타나는 이상사례인 저혈당증은 인슐린 용량이 인슐린 요구량에 비해 지나치게 많을 경우에 나타난다. 심한 저혈당증세가 반복적으로 나타나면 신경계에 손상을 입힐 수 있으며, 지속적이고 심각한 저혈당은 생명을 위협할 수 있다.

많은 환자들의 경우에 신경저당증의 징후와 증상은 아드레날린성 역조절 징후로부터 시작된다. 일반적으로 혈당이 더 크게, 더 빨리 감소할수록 아드레날린성 역조절 현상과 증상이 더욱 현저하다.

2) 눈 : 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 혈당조절의 향상은 일시적으로 당뇨병성 망막증을 악화시킬 수 있다. 특히 증식성 망막증 환자가 광선응고법으로 치료받지 않는 경우 심각한 저혈당증에 의해 일시적인 시각결여(흑내장:amaurosis)가 유발될 수 있다.

3) 지방이영양증 : 다른 인슐린 치료법과 마찬가지로 주사부위에서 지방이영양증이 나타날 수 있고 이로 인해 국소에서 인슐린의 흡수가 지연될 수 있다. 임상시험에서 인슐린글라진에 포함된 처방을 받은 환자의 1-2%에서 지방비대가 나타난 반면, 지방조직위축증은 드물게 나타났다. 일정한 범위 내에서 지속적으로 주사부위를 순환시키는 것이 이러한 반응을 감소시키거나 예방할 수 있다.

4) 주사부위와 알러지성 반응 : 임상시험에서 인슐린글라진에 포함된 처방을 받은 환자의 3-4%에서 주사부위 반응-발적, 통증, 가려움, 두드러기, 종창, 염증이 나타났으며, 인슐린에 대한 대부분의 경미한 반응들은 며칠이나 몇 주 이내에 사라진다.

인슐린에 대한 즉각적인 알러지 반응은 드물다. 인슐린(인슐린글라진을 포함하여)과 부형제에 대한 이러한 반응은 일반적인 피부 반응이나 혈관부종, 기관지경련, 저혈압, 쇼크 등과 관련되어 나타날 수 있으며 치명적일 수 있다.

5) 기타 : 인슐린에 대한 항체가 생길 수 있으며, 임상시험에서 휴먼 인슐린과 인슐린글라진에 교차 반응하는 항체가 NPH 인슐린이나 인슐린글라진 투여군에서 동일한 빈도로 관찰되었다. 드물게 저혈당증이나 고혈당증의 유발경향을 교정하기 위해 인슐린 용량의 조절이 필요할 수 있다. 집중적인 인슐린 치료로 대사 조절이 향상될 경우 드물게 나트륨저류, 부종이 나타날 수 있다. 투여 시 실수로 혼동하여 인슐린글라진 대신 다른 인슐린 제제(특히 속효성 인슐린 제제)를 투여한 사례들이 보고된 바 있다.

6) 국내 시판 후 조사결과(란투스주(인슐린글라진))

- 국내에서 672명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상사례의 발현증례율은 2.83%(19명/672명, 19건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상사례의 발현율은 2.08%(14명/672명, 14건)로 “저혈당증“이었고 중대한 약물이상사례는 없었다. 중대한 이상사례는 고혈당증, 농양, 채장암으로 각 1명에 1건씩 발현한 것으로 조사되었으며 예상하지 못한 이상사례는 농양, 구역, 채장암으로 각 1건씩 보고되었다.

- 국내 시판 후 조사기간 동안 수행된 4상 임상시험과 자발적으로 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물이상사례는 구토 1건, 뇌질환 1건, 무력 2건, 복통 1건, 설사 1건, 식욕부진 2건, 얼굴부종 1건, 체중증가 1건, 호흡곤란 1건이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 추정하기가 어렵다.

#### 7) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과(글라지아프리필드펜(인슐린글라진))

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.60%(81/643명, 총 131건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.00% (0명, 0건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.62% (4/643명, 4건)
때때로(0.1 ~ 5%미만)	각종 정신 장애	-	불면
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	전신 건강 상태 악화 주사 부위 타박상
	피부 및 피하 조직 장애	-	소양증

#### 4. 일반적 주의

1) 인슐린글라진을 당뇨병성 케토산혈증 환자에게 투여해서는 안 된다. 이러한 경우에는 속효성 인슐린의 정맥투여가 권장된다.

2) 일반적으로 환자들은 혈당측정, 적절한 주입 기술, 저혈당증과 고혈당증에 대한 관리 등을 포함한 자가관리 절차에 대해 교육받아야 한다. 또한 부적절한 인슐린 투여나 부주의한 인슐린 용량의 증가, 불규칙한 식사, 식사를 거르는 등의 특별한 상황에 대처할 수 있도록 교육을 받아야 한다.

3) 인슐린 치료 중에는 저혈당증과 고혈당증에 대한 지속적인 주의가 필요하며 환자와 가족들은 이러한 증상이 나타나거나 의심될 경우 이를 교정하기 위한 조치와 언제 의사에게 알려야 하는지에 대해 교육받아야 한다.

4) 불충분한 혈당조절의 경우나 고혈당증세, 저혈당증세가 나타날 경우, 용량조절을 고려하기에 앞서서 환자의 처방에 대한 순응도, 주사부위, 적절한 주입 기술, 펜 사용법 또는 다른 관련 인자들에 대해 다시 한 번 검토해 보아야 한다.

5) 저혈당 또는 고혈당으로 인한 시력저하 등으로 집중력과 반응성이 손상될 수 있으므로 운전이나

기계조작 등의 상황에서 위험할 수 있다. 운전 도중 저혈당에 빠지지 않도록 환자들을 주의시켜야 하며, 특별히 저혈당의 경고증상에 대한 자각능력이 떨어지거나 빈번한 저혈당을 경험한 사람들에게 있어 이것은 더욱 중요하다. 이러한 상황에서 기계조작이나 운전을 하는 것이 바람직한지에 대해서는 신중하게 검토하여야 한다.

## 5. 상호작용

### 1) 인슐린글라진과 피오글리타존의 병용

피오글리타존을 인슐린과 병용 사용하였을 때, 특히 심부전의 발생 위험 인자가 있는 환자들에게서 심부전의 증례들이 보고되어 왔다. 피오글리타존과 인슐린글라진의 병용 사용을 고려하는 경우 이를 염두에 두어야 한다. 병용 사용하는 경우, 환자에게 심부전의 징후 및 증상, 체중 증가 및 부종이 나타나지 않는지 관찰해야 한다. 심장 증상이 악화되는 경우, 피오글리타존을 중단해야 한다.

### 2) 당대사 관련 상호작용 및 기타 상호작용

많은 약물이 포도당 대사에 영향을 미치며, 인슐린글라진의 용량 조절을 요할 수 있다.

- 혈당강하효과와 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 경구용 혈당강하제, ACE억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, MAO 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실산, 설펜아미드계 항생제, 소마토스타틴유사체(옥트레오타이드)
- 혈당강하효과를 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 코르티코스테로이드제, 다나졸, 디아족사이드, 이노제, 글루카곤, 이소니아지드, 에스트로젠, 프로게스토젠(예 : 경구용피임제), 페노티아진유도체, 소마트로핀, 교감신경흥분성 약물[예: 에피네프린(아드레날린), 살부타몰, 테르부탈린], 갑상선 호르몬, 프로테아제 억제제, 비정형 항정신병 약물(올란자핀, 클로자핀)
- 인슐린의 혈당강하작용을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올
- 펜타미딘은 저혈당증을 유발하고 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.
- 베타차단제, 클로니딘, 구아네티딘, 레저르핀 등의 교감신경차단제는 신체의 아드레날린성 역조절 징후를 감소 또는 차단시킬 수 있다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 실시한 무작위배정 대조 임상시험(randomized controlled clinical studies)은 없으므로 임부에게 처방 시에는 주의해야 한다. 시판 후 사용조사에서 인슐린글라진을 투여 받는 동안 임신된 하계 된 1,000건 이상의 대규모 사례를 전향적 및 후향적으로 조사한 결과, 임신이나 태자 및 신생아의 건강과 관련된 특정한 이상사례는 보고되지 않았다.

2) 동물 실험에서 임신이나 배, 태자의 발달, 분만, 출생 후의 발달에 대해 직접적으로 유해한 영향을 미친다는 증거는 없다.

3) 기존에 당뇨병을 가지고 있거나 임신성 당뇨병 환자의 경우 고혈당과 관련된 부작용을 예방하기 위하여 임신기간 동안 적절한 혈당조절상태를 유지하는 것이 중요하다.

- 4) 임신기간을 3기로 나누어 볼 때, 일반적으로 첫 1기 동안에는 인슐린 요구량이 감소하며, 그 이후 2, 3기에는 증가한다. 분만직후에 인슐린 요구량은 급격히 감소하므로(저혈당증의 발생위험성이 높아진다) 이 시기동안 혈당조절에 대한 주의 깊은 관찰이 요구된다.
- 5) 당뇨병 환자가 임신하였거나 임신을 계획하고 있다면 반드시 의사에게 알려야 한다.
- 6) 수유부는 인슐린 용량과 식사 조절이 필요할 수 있다.

#### 7. 어린이 및 청소년에 대한 투여

- 1) 18세 이하의 청소년에 대한 안전성 정보는 19세 이상의 성인의 안전성 정보와 유사하였다. 시판 후 조사를 통하여 18세 이하의 어린이와 청소년에서 주사부위 반응(주사부위 통증 및 주사부위 반응) 및 피부 반응(발진 및 두드러기)이 상대적으로 더 자주 보고되었다.
- 2) 2세 미만의 영아에 대한 임상시험의 안전성 정보가 없으며, 2세 미만의 영아에 대한 인슐린글라진의 사용경험은 제한적이다.
- 3) 제1형 당뇨병을 앓고 있는 2세에서 6세까지의 어린이에서 인슐린글라진의 약동학을 평가하였다. 인슐린 글라진 및 그 주요 대사체 M1과 M2의 혈중 최저 농도를 측정하였을 때 성인에서의 혈중 농도와 유사한 양상을 보였으며, 장기간 투여 시에도 체내 축적되지 않는 것으로 나타났다.

#### 8. 고령자에 대한 투여

제 1형 및 제 2형 당뇨병환자에 대한 인슐린 글라진과 NPH인슐린 비교임상시험에서 총 3,890명 중 65세 이상 고령자 593명을 하위분석한 결과 투여군(Insulin glargine, NPH insulin) 모두에서 고령자군이 전체군에 비해 심혈관계사건이 예견된 것처럼 높은 빈도로 나타났다. 고령자에서는 저혈당의 증상을 인지하기 어려우므로 용량증가 및 유지시 주의해야 한다.

#### 9. 과량투여시의 처치

- 1) 증상 : 인슐린을 과량 투여하거나, 음식물 섭취 및/또는 에너지 소모에 비해 인슐린이 과량 투여된 경우, 심각하고 때로는 장기간동안 지속되는 치명적인 저혈당을 유발할 수 있다.

##### 2) 처치

가벼운 저혈당 증상은 경구용 탄수화물을 복용함으로써 조절될 수 있다. 용량조절, 식사습관, 신체 활동 등의 조절이 필요할 수 있다.

혼수, 발작, 신경계 장애를 수반하는 심각한 저혈당증이 나타날 경우 글루카곤을 근육/피하주사하거나 고농도 포도당을 정맥주사 할 수 있다. 저혈당증은 명백한 임상적 호전 이후에도 재발할 수 있으므로 지속적인 탄수화물의 섭취와 관찰이 필요할 수 있다.

#### 10. 적용상의 주의사항

- 1) 사용하기 전 카트리지를 검사한다. 용액이 투명하고, 무색이며, 고형 입자가 보이지 않으며, 물과 같은 점도 상태일 경우에만 사용해야 한다.

2) 이 약을 다른 인슐린과 혼합하거나 희석해서는 안 된다. 혼합 또는 희석은 이 약의 시간/작용 프로파일을 변화시킬 수 있고, 혼합은 침전을 일으킬 수 있다.

3) 빈 펜은 재사용해서는 안 되며, 적절히 폐기해야 한다.

4) 질병의 전염 가능성을 막기 위해, 각 펜은 한 환자에게만 사용해야 한다.

5) 인슐린글라진과 다른 인슐린간 투약 실수를 피하기 위해, 매 주사 전 인슐린 라벨을 항상 확인한다.(아래 6) 투약 실수 항 참조)

6) 투약 실수: 투약 실수는 인슐린글라진 보다는 다른 인슐린들, 특히 속효성 인슐린을 실수로 투여한 경우에 보고되어 왔다. 이 약과 다른 인슐린 간에 투약 실수를 피하기 위해, 매 주사 전 인슐린 라벨을 항상 확인해야 한다.

7) 이 펜을 사용하기 전 환자들은 포장 설명서에 포함된 사용 지침을 신중히 읽어보아야 한다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 사용 전 : 이 약은 포장지함에 담겨진 상태로(차광을 위함) 2 ~ 8 °C 에서 냉장 보관해야 한다. 냉동하지 않으며, 냉동칸 또는 냉동제 포장 옆에 보관하지 않는다.

3) 사용 중 : 이 약은 30 °C 까지의 온도에서 직접적인 열 또는 직사광선을 피하여 최대 28일간 보관할 수 있다. 사용 중인 펜을 냉장고에 보관해서는 안 된다.

4) 사용 기간 동안 펜 뚜껑은 차광을 위해, 또한 오염을 방지하기 위해 매번 주사 후 펜 뒤에 장착시켜두어야 한다.

## 12. 기타

### (1) 대사

당뇨환자에 인슐린글라진을 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 주대사체는 M1이다. 혈중 M1의 노출은 인슐린글라진의 용량에 비례하여 증가한다. 약동학 및 약력학적으로 볼 때 인슐린글라진을 피하 주사 하였을 때 나타내는 약효는 일차적으로 대사체 M1 때문이다. 인슐린 글라진과 대사체 M2는 다수의 피험자에서 검출되지 않았으며, 검출된다 해도 인슐린글라진의 용량과는 비례하지 않았다.

연구 결과 휴먼 인슐린 수용체에 대한 인슐린글라진 및 두 대사체의 결합력은 휴먼 인슐린과 유사하였다.

휴먼 IGF-1 수용체에 대한 인슐린글라진의 결합력은 휴먼 인슐린에 비해 5~8배 정도 높았지만 (그러나 여전히 IGF-1의 결합력에 비하면 70~80배 낮은 수준임), 두 대사체 M1 및 M2의 결합력은 휴먼 인슐린에 비해 약간 낮았다.

제1형 당뇨병환자에서의 총 치료적 인슐린 농도(인슐린글라진 및 대사체 포함)는 IGF-1 수용체에 결합하여 유사분열성 증식 경로를 활성화하기에는 현저히 낮은 농도이다. 내인성 IGF-1의 생리학적 농도는 이 경로를 활성화 할 수 있지만, 인슐린글라진을 포함한 인슐린 치료에서의 보이는 농도는 IGF-1 경로를 활성화하기에는 상당히 낮은 수준이다.

## (2) 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, 인슐린글라진의 치료는 표준 혈당 강하 치료법과 비교하여 심혈관계 질환 및 사망, 모든 원인에 의한 사망의 위험에 차이가 없었다.

## 13. 전문가를 위한 정보

### 1) 대조약과의 동등성

이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상1상시험(임상약리시험: 인슐린 클램프시험) 결과, 혈중농도 곡선하면적(AUC) 및 최대 혈청농도(Cmax) 등 약동학 평가변수와 당 주입속도의 곡선하면적(AUCGIR) 및 최대 당주입 속도(GIRmax) 등 약력학 평가변수 모두 대조약과 동등하게 나타났다.

끝.