

란투스®주 바이알 (인슐린글라진, 유전자재조합) Lantus injection vial (Insulin glargine)

전문의약품

사노피-아벤티스 코리아



[원료약품분량]

이 약 1mL 중

주성분: 인슐린글라진 (유전자재조합) (별규)3.6378mg
(휴먼인슐린으로서 100 IU)

- 속주: *E.coli* K12 I35

- 벡터: pINT140d

보존제: 메타크레솔 (USP)2.7000mg

안정화제: 폴리소르베이트20 (EP).....0.0200mg

안정화제: 염화아연 (EP)0.0626mg

등장화제: 글리세린 (EP)20.0000mg

[성상]

무색의 맑은 용액이 들어있는 무색 바이알

[효능효과]

2세 이상의 어린이와 청소년 및 성인에서의 인슐린 요법을 필요로 하는 당뇨병

[용법용량]

▶ 용법

이 약은 피하주사 해야 하며 정맥주사 해서는 안된다.

이 약의 지속적 작용은 이 약물이 피하조직으로 주입되는데 기인한다. 통상의 피하주사 용량을 정맥주사할 경우에는 심각한 저혈당증을 초래할 수 있다.

복부, 대퇴부, 삼각근에 이 약을 피하주사한 후 주사부위에서 혈중 인슐린이나 혈당치에 임상적으로 유의한 차이는 없다. 다른 인슐린 제제와 마찬가지로 주사부위는 정해진 범위 내에서 순환되어야 한다.

이 약을 다른 인슐린 제제와 혼합하거나 희석하여서는 안된다. 혼합 또는 희석은 시간/작용 패턴을 변화시킬 수 있으며 혼합에 의해 침전이 형성될 수 있다.

이 약은 제2형 당뇨병 환자에게 경구용 혈당강하제와 함께 투여할 수 있다.

▶ 용량

이 약은 피크없이 24시간까지 지속적인 혈당강화 작용을 나타내는 인슐린 유사체이다.

따라서, 1일 1회 하루 중 어느 때라도 투여할 수 있으며, 환자에 따라 매일 정해진 시간에 투여하면 된다. 1일 용량은 환자에 따라 결정된다.

중간형이나 지속형 인슐린으로부터 이 약으로 전환시 용량조절이 필요할 수 있으며, 병용투여하는 다른 혈당강화제들 (레귤러 인슐린 또는 초속효성 인슐린 유사체의 용량과 투여시기, 경구용 혈당강화제의 용량)의 조절도 필요할 수 있다.

기저 인슐린요법으로서 기존에 NPH 인슐린을 하루 두 번 투여하던 환자들이 이 약을 하루 한 번 투여하는 것으로 용법을 바꾸는 경우 야간 또는 이른 아침 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 치료 첫 주 동안 1일 투여 용량을 약 20-30% 정도 감량 투여한다. 치료 첫 주 동안 이와 같이 감소시킨 란투스의 용량은 식후혈당을 조절하기 위해 투여하는 인슐린의 용량을 증가시킴으로써 보충하고, 이 기간후 투여량은 환자의 혈당 상태에 따라 조절한다.

다른 인슐린 유사체와 마찬가지로 휴먼 인슐린에 대한 인슐린 항체 때문에 고용량의 인슐린을 투여 받던 환자들의 경우 이 약을 투여함으로써 현저히 향상된 인슐린 반응을 나타낼 수 있다.

약물의 전환시기 및 초기 투여 몇 주 동안은 주의깊은 관찰이 필요하다. 대사조절이 향상되고 그 결과로 인슐린에 대한 감수성이 증가되면 용량을 적절히 조절할 필요가 있다. 예를 들어, 환자의 체중 및 생활패턴의 변화, 하루 중 투여시기의 변경 또는 저혈당이나 고혈당을 유발하기 쉬운 환경하에서는 용량 조절이 필요할 수 있다.

[사용상 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

인슐린 글라진이나 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. 이 약은 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 환자들 이 여기에 해당된다.

- 관상동맥이나 뇌에 혈액을 공급하는 혈관에 중대한 협착이 있는 환자 (저혈당으로 인한 심장 및 대뇌 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 이 제제 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 주의해

야 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) 이 제제를 피하주사하는 경우에 나타나는 지속효과로 인하여 저혈당으로부터의 회복이 지연될 수 있다.

6) 당화혈색소가 정상이거나 감소할 경우 재발성 또는 인지 못한(특히 야간성) 저혈당이 나타날 가능성을 고려해야 한다.

7) 이 제제의 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 이 약의 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 이 약의 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. 유해사례

1) 저혈당증 : 인슐린치료에 있어서 가장 자주 나타나는 유해사례인 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 이 약이 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 이 약이 포함된 처방을 받은 환자의 3-4%에서 주사부위 반응-발적, 통증, 가려움, 두드러기, 종창, 염증이 나타났으며, 인슐린에 대한 대부분의 경미한 반응들은 며칠이나 몇주 이내에 사라진다. 인슐린에 대한 즉각적인 알러지 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.
- 5) 기타 : 인슐린에 대한 항체가 생길 수 있으며, 임상시험에서 휴먼 인슐린과 이 약에 교차 반응하는 항체가 NPH 인슐린이나 이 약 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 이 약 대신 다른 인슐린 제제(특히 속효성 인슐린 제제)를 투여한 사례들이 보고된 바 있다.
- 6) 국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 672명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현증례율은 2.83%(19명/672명, 19건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 유해사례의 발현율은 2.08%(14명/672명, 14건)으로 “저혈당증”이었고 중대한 약물유해사례는 없었다. 중대한 유해사례는 고혈당증, 농양, 체장암으로 각 1명에 1건씩 발현한 것으로 조사되었으며 예상하지 못한 유해사례는 농양, 구역, 체장암으로 각 1건씩 보고되었다.
- 국내 시판 후 조사기간동안 수행된 4상 임상시험과 자발적으로 보고된 중대하고 예상하지 못한 약물유해사례는 구토 1건, 뇌질한 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.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 당뇨병성 케토산혈증 환자에게 투여해서는 안 된다. 이러한 경우에는 속효성 인슐린의 정맥 투여가 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 치료중에는 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 검토되어야 한다.

5. 상호 작용

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

- 1) 혈당강하효과와 저혈당증에 대한 감수성을 증가시킬 수 있는 다음의 약물 : 경구용 혈당강하제, ACE 억제제, 디소피라미드, 피브레이트, 플루옥세틴, MAO 억제제, 펜톡시필린, 프로폭시펜, 살리실산, 설펜아미드계 항생제, 소마토스타틴유사체(옥트레오타이드)
- 2) 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)
- 3) 인슐린의 혈당강하작용을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 다음의 약물 : 베타차단제, 클로니딘, 리튬염, 알코올
- 4) 펜타미딘은 저혈당증을 유발하고 이어서 고혈당증을 유발할 수 있다.
- 5) 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 잘 조절된 임상시험(well-controlled clinical studies)은 없으므로 임부에게 처방 시에는 주의해야 한다. 시판 후 사용조사에서 이 제제를 투여 받는 동안 임신을 하게 된 소수의 여성으로부터 임신이나 태자 및 신생아의 건강과 관련된 유해사례는 보고되지 않았다. 현재까지 이와 관련된 다른 역학적 자료는 없다.
- 2) 동물 실험에서 임신이나 배, 태자의 발달, 분만, 출생후의 발달에 직접적으로 유해한 영향을 미친다는 증거는 없다.
- 3) 기존에 당뇨병을 가지고 있거나 임신성 당뇨병 환자의 경우 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.
- 2) 2세 미만의 영아에 대한 임상시험의 안전성 정보가 없으며, 2세 미만의 영아에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이다.
- 3) 제1형 당뇨병을 앓고 있는 2세에서 6세까지의 어린이에서 이 약의 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 인슐린글라진과 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. 과량투여시 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, 신체활동 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) 사용 전에 바이알을 관찰하여 용액이 맑고 무색이며 육안으로 확인되는 고체 입자가 없고, 물과 같은 점도 상태일 경우만 사용해야 한다. 이 약은 용액이므로 사용하기 전에 현탁시킬 필요는 없다.
- 2) 다른 인슐린 제제와 혼동하지 않도록 매번 투여 전에 반드시 제품명을 확인하도록 한다.

11. 저장상의 주의사항

- 1) 직사광선을 피하여 2°C~8°C에서 보관하며, 얼리지 않아야 한다.
- 2) 사용 중 저장조건: 바이알은 냉매에 직접 닿지 않도록 한다. 사용을 시작한 바이알은 4주까지 사용 가능하며, 25°C 이상에서 방치해서는 안된다. 보관시에는 원 포장(outer carton)에 넣어 보관해야 한다.

12. 기타

당뇨환자에 이 약을 피하 주사하면, 체내에서 인슐린글라진의 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 이 약의 용량에 비례하여 증가한다. 약동학 및 약력학적으로 볼 때 이 약을 피하 주사 하였을 때 나타내는 약효는 일차적으로 대사체 M1 때문이다. 인슐린글라진과 대사체 M2는 다수의 피험자에서 검출되지 않았으며, 검출된다 해도 이 약의 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, 이 약을 포함한 인슐린 치료에서의 보이는 농도는 IGF-1 경로를 활성화하기에는 상당히 낮은 수준이다.

포장단위: 10ml x 1vial

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8°C) 보관, 얼리지 말 것.

사용기한: 외부포장참조

제 조 자: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany

수입·판매자: (주)사노피-아벤티스 코리아

서울시 서초구 반포대로 235 (반포동) / 대표전화: (02) 2136-9000

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

문안개정년월일: 2013. 02. 15.