

사용상 주의사항(안)

- 레버미어플렉스펜주100단위/밀리리터(인슐린디터머)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 성분에 과민반응 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

시차가 다른 곳을 여행하기 전에, 이것은 다른 시간에 인슐린 투여 및 식사를 해야 함을 의미하므로, 환자는 의사의 조언을 구해야 한다.

1) 고혈당: 환자에게 있어서 부적절한 용량의 투여 및 치료의 중지는, 특히 제1형 당뇨병환자에서 고혈당을 초래할 수 있다.

보통 고혈당의 최초증상은 수 시간 또는 수일에 걸쳐 점차적으로 나타나며 증상은 갈증, 빈뇨, 구역, 구토, 졸음, 상기된 건조한 피부, 구갈, 식욕저하 및 아세톤호흡(Acetone breath)을 포함한다. 제 1형 당뇨병환자에서 고혈당 증상을 치료하지 않을 경우 당뇨병케톤산증으로 발전되며, 잠재적으로 사망을 초래할 수도 있다.

2) 저혈당: 식사를 거르거나 계획하지 않은 격렬한 신체 활동은 저혈당을 유발할 수 있다. 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린용량이 너무 높을 경우 나타날 수 있다. 강화 인슐린 요법(Intensified insulin therapy)에 의하여 혈당 조절이 현저하게 개선되었던 환자에서 저혈당 전구증상의 변화를 경험할 수 있으므로 주의를 시켜야 한다. 장기간의 당뇨병을 가진 환자에서 일반적인 저혈당의 전구증상은 소실될 수 있다.

동반 질환, 특히 감염과 발열성 질환들은 보통 환자의 인슐린 요구량을 증가시킨다. 신장, 간이나 부신, 뇌하수체 또는 갑상선에 영향을 주는 동반 질환은 인슐린 용량의 변화가 요구될 수 있다. 환자가 다른 종류의 인슐린으로 전환할 때 저혈당의 초기 전구 증상이 변경되거나 이전 인슐린으로 경험하였던 것 보다 증상을 덜 느낄 수 있다.

3) 다른 인슐린 제제로부터의 전환: 환자가 다른 종류나 상표의 인슐린으로 전환할 경우 철저한 의료 감독 하에서 이루어져야 한다. 인슐린 농도(strength), 상품명(제조업소), 종류, 기원(동물, 사람, 사람 인슐린 유사체), 및/또는 제조방법(유전자재조합 대 동물유래 인슐린)에 따라 투여용량의 변화가 필요할 수도 있다. 이 약으로 교체투여 받으려는 환자도 이전 사용 인슐린에 비해 용량변경이 필요할 수 있다. 용량 변경이 필요한 경우, 첫 회 투여나 초기 수 주 또는 수 개월 동안에 걸쳐 조절하도록 한다.

4) 주사 부위 반응: 다른 인슐린 요법과 같이, 통증, 발적, 두드러기, 염증, 멍듦, 부종 및 가려움증과 같은 주사부위반응이 나타날 수 있다. 동일 부위 내에서 위치를 바꿔가면서 주사하는 것이 이러한 현상을 감소하거나 예방하는 데 도움이 될 수 있다. 이러한 반응은 보통 수 일 또는 수 주후면 사라진다. 매우 드물게, 주사 부위의 이상반응으로 인해 이 약의 투약을 중지할 필요가 있을 수도 있다.

5) 피오글리타존과의 병용

특히 울혈성심부전증 발병에 대한 위험인자를 가진 환자에서 인슐린과 병용하여 피오글리타존

을 사용한 경우 심정지의 사례가 보고되었다. 피오글리타존과 이 약의 병용을 고려한다면_이 사실을 주지하여야 한다. 만약 이약과 피오글리타존을 병용하여 사용한다면 심부전의 증상과 징후, 체중 증가 및 부종을 관찰하여야 한다. 심증상이 악화되면 피오글리타존의 투여를 중지해야 한다.

3. 이상반응

이 약을 사용 중인 환자에서 관찰된 이상반응은 주로 인슐린의 약리학적 효과에 기인한 것이다. 약물이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 12%로 추정된다.

저혈당은 가장 흔한 부작용이다. 임상 연구로부터, 제 삼자의 중재가 필요한 것으로 정의되는 주요 저혈당(major hypoglycemia)이 이 약 투여 환자의 약 6%에서 발생한다고 알려져 있다.

주사부위 반응은 휴먼인슐린보다 이 약 투여 중 더 빈번하게 관찰되었다. 이러한 반응들은 주사부위의 통증, 발적, 두드러기, 염증, 멍듦, 부종 및 가려움증을 포함한다. 대부분의 주사부위 반응은 경미하고 일시적이며, 즉 치료를 지속하는 동안 보통 수 일 또는 수 주 후면 사라진다. 인슐린치료 초기에 굴절이상과 부종이 나타날 수 있으나 이 반응은 보통 일시적이다. 혈당의 빠른 개선은 보통 가역적인 급성 통증성 신경병증을 수반할 수 있다. 혈당조절을 갑자기 개선하기 위해 인슐린치료를 강화하는 것은 일시적으로 당뇨병성 망막증을 악화시킬 수 있는 반면, 장기적으로 개선된 혈당조절은 당뇨병성 망막증의 진행위험을 감소시킨다.

아래에 나열된 이상반응들은 임상시험자료를 근거로 MeDRA 빈도 및 기관계 분류에 따라 분류된다.

빈도 범위는 다음과 같이 정의한다 : 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)

면역계이상	흔하지 않음 - 알러지 반응, 잠재적 알러지 반응, 두드러기, 발적, 발진*
	매우 드물 - 과민반응*
대사 및 영양장애	매우 흔함 - 저혈당*
신경계이상	드물 - 말초 신경병증
눈이상	흔하지 않음 - 굴절이상
	흔하지 않음 - 당뇨병성 망막증
피부 및 피하조직이상	흔하지 않음 - 지방이영양증*
전신이상 및 투여 부위 반응	흔함 - 주사부위반응
	흔하지 않음 - 부종

알러지 반응, 잠재적 알러지 반응, 두드러기, 발적, 발진

이 약을 basal- bolus regimen으로 사용할 경우 알려지 반응, 잠재적 알려지 반응, 두드러기, 발적 및 발진은 흔하지 않다. 그러나 경구용 항당뇨병제와 병용한 경우 세 개의 임상시험에서 흔한 빈도(알려지 반응 및 잠재적 알려지반응이 2.2%로 관찰되었다.)로 발생하였다.

과민반응

전신적인 과민반응(전신적 피부발진, 가려움증, 발한, 위장관불쾌감, 혈관신경성 부종, 호흡곤란, 심계항진 및 혈압 강하를 포함)의 발생은 매우 드물었지만 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다.

저혈당

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈당이다. 저혈당은 인슐린 요구량에 비해 인슐린용량이 너무 높을 경우 나타날 수 있다. 중증 저혈당은 혼수 및/또는 발작을 초래할 수 있고 일시적 또는 영구적인 뇌 기능의 손상 또는 사망을 초래할 수 있다. 저혈당의 증상은 보통 갑자기 발생한다. 이는 발한, 피부창백, 피로, 신경과민 또는 진전, 불안, 비정상적인 피로 또는 허약, 정신혼란, 집중력저하, 어지러움, 과도한 배고픔, 시야 변화, 두통, 오심 및 심계항진을 포함할 수 있다.

지방이영양증

지방이영양증은 흔한지 않게 보고된다. 동일 부위 내에서 주사부위를 바꾸지 않은 결과로서 지방이영양증이 주사부위에 발생할 수 있다.

4. 상호작용

많은 수의 약물이 당대사와 상호작용을 한다고 알려져 있다.

1) 환자의 인슐린 요구량을 감소시킬 수 있는 약물

경구용 혈당 강하제, MAO 억제제, 비선택적 베타차단제, ACE 억제제, 살리실산, 알코올

2) 환자의 인슐린 요구량을 증가시킬 수 있는 약물

경구용 피임약, 치아짓게 이노제, 글루코코르티코이드, 갑상선호르몬, 다나졸

3) 베타차단제는 저혈당 증상을 차폐시켜 저혈당증상의 해소를 지연시킬 수 있다.

4) 옥트레오타이드/란레오타이드는 두가지 모두 인슐린 요구량을 감소시키거나 증가시킬 수 있다.

5) 알코올은 인슐린의 혈당강하작용을 강화시키고 연장시킬 수 있다.

5. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

1) 저혈당증으로 인해 환자의 집중력 및 반응력이 감소될 수 있다. 이는 이러한 능력이 특별히 필요한 상황 (예, 자동차 운전 또는 기계 조작)에서 위험이 될 수 있다.

2) 환자에게 운전 중 저혈당증을 피하기 위해 주의하도록 주지시켜야 한다. 특히 저혈당증의 전구 증상이 나타나지 않거나 감소된 경우 또는 저혈당증이 자주 나타나는 경우에는 주의하도록 해야 한다. 이러한 상황 하에서 운전을 하는 것이 바람직한지 고려해야 한다.

6. 과량투여 시 처치

과량의 인슐린에 대한 특별한 정의는 없지만, 환자의 요구량에 비해 너무 높은 용량이 투여되었을 때 저혈당이 순차적으로 발생할 수 있다:

- 1) 경증의 저혈당 증상은 경구용 포도당이나 설탕 제품으로 치료할 수 있다. 따라서 당뇨병 환자들은 항상 각설탕, 사탕, 비스킷, 또는 당분이 든 과일 주스를 소지하는 것이 권장된다.
- 2) 환자가 의식이 없는, 중증의 저혈당 증상은 숙련된 사람에 의해 글루카곤(0.5~1mg)을 근육 또는 피하 주사하거나 의료 전문가에 의해 포도당을 정맥 주사함으로써 치료할 수 있다. 환자가 10분~15분 이내에 글루카곤에 반응하지 않는 경우, 포도당을 또한 정맥주입한다. 환자가 의식을 회복하면, 재발 방지를 위해 경구용 탄수화물을 투여하는 것이 권장된다.

7. 적용상의 주의

- 1) 이 약에 첨가된 물질, 예를 들면 티올(thiol) 또는 아황산염을 포함한 의약품은 인슐린디터머의 분해를 초래할 수 있다.
- 2) 이 약은 주입용액에 첨가할 수 없다.
- 3) 이 약은 다른 약과 혼합할 수 없다.
- 4) 주사침과 이 약을 다른 사람과 공유해서는 안된다.
- 5) 용기는 재충진 할 수 없다.
- 6) 투명하고 무색이 아닌 경우 사용해서는 안된다.
- 7) 이 약이 냉동되었었다면 사용할 수 없다.
- 8) 환자는 주입 후 주사침 폐기에 대한 교육을 받아야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기한다.
- 2) 냉장보관(2℃- 8℃)한다. 냉각제로부터 멀리 보관하고 얼지 않도록 해야 한다.
- 3) 열이나 빛을 피하여 보관하도록 한다. 빛으로부터 보호하기 위하여 뚜껑을 반드시 씌워 놓도록 한다.
- 4) 개봉 후 또는 여분으로 휴대 중에는 냉장보관하지 않고 30℃이하에서 보관한다.
- 5) 이 약은 과도한 열기와 빛을 피해서 보관해야 한다.

9. 국내 시판후 조사결과

국내에서 당뇨병 환자 780명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 18.72%(146명/780명, 291건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례 발현율은 6.28%(49명/780명, 81건)이며, 저혈당증 2.82%(22명/780명, 34건), 부종 0.64%(5명/780명), 식욕감소 0.51%(4명/780명), 주사부위 가려움, 어지럼증, 두통 각 0.38%(3명/780명, 3건), 고혈당증, 가려움증, 체중증가 각 0.26%(2명/780명, 2건), 기침, 상기도 감염, 저칼슘 혈증, 소화불량, 오심, 설사, 복부팽만, 상복부 불편감, 위장장애, 주사부위 통증, 주사부위 발진, 주입부위 반응, 주사부위 부기, 갈증, 기면, 얼굴종창, 다한, 충혈, 불면 각 0.13%(1명/780명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물유해사례는 1.41%(11명/780명, 11건)로 흡인 폐렴, 고혈당증, 뇌출혈, 당뇨병성 신경병증, 등통증,

척추관 협착증, 척골 골절, 특발성 경화증, 만성중이염, 잘록창자 샘종, 경요도적 방광 질제술 각 1건이었다.

예상하지 못한 유해사례는 총 181건이 발생하였으며, 예상하지 못한 약물유해반응은 총15건으로 식욕감소 4건, 체중증가 2건, 기침, 상기도 감염, 저칼슘혈증, 설사, 주사부위 통증, 기면, 얼굴종창, 충혈, 불면 각 1건이 발생하였다.