



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2009년 7월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전희진

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 Tel : 031-219-5678,5684 Fax : 031-219-5685

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Didanosine (Videx[®] EC Cap)

Didanosine은 allopurinol 병용 시 didanosine의 혈중농도가 상승하여 독성이 증가될 수 있으며, ribavirin과 병용하는 경우 didanosine의 활성 대사체(dideoxyadenosine 5'-triphosphate)가 증가되어 말초신경병증, 궤양염, 고유산혈증, 유산산증 뿐만 아니라 치명적인 간 기능 부전이 보고됨에 따라 didanosine 제품 라벨 중 금기항목에 allopurinol 및 ribavirin 과의 병용에 대한 안전성 정보가 추가되었다.

- FDA, JUN/2009 -

■ Insulin glargine (Lantus[®] Inj)

최근 란투스 주사의 사용과 당뇨병환자에서의 암 발생 위험 가능성에 대한 4개의 관찰연구가 발표되었는데, 그 중 3개의 연구에서 암 발생 위험성이 증가된 것으로 나타났다. 그러나 미FDA는 혈당 조절 실패는 단기뿐만 아니라 장기간의 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 주치의와 상담 없이 인슐린 치료를 중단하지 않도록 권고하고, 현재 란투스의 안전성 자료를 검토 중이며, 향후 약물의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 추가적인 연구 진행에 대해 제약사와 논의 중인 것으로 알려졌다.

- FDA, 1/JUL/2009 -

■ Omalizumab (Xolair[®] Inj)

통년성 대기 알러젠 양성반응을 보이고, 코르티코스테로이드 흡입제로 잘 조절되지 않는 중증의 지속성 천식 환자(성인 및 12세 이상의 청소년)에게 사용이 승인된 졸레이어를 투여 받은 5,000명의 환자군과 투여 받지 않은 2,500명의 대조군을 비교하는 'The Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma (EXCELS)' 연구의 중간보고에서 대조군과 비교 시 치료군에서 허혈성 심질환, 부정맥, 심근병증, 심부전, 폐성 고혈압, 뇌혈관 질환, 색전, 혈전, 혈전정맥염 등의 발생이 증가한 것으로 나타났다. 그러나 미FDA는 현재 졸레이어의 처방정보 변경 또는 치료 중단 등을 권고하지 않으며, EXCELS study 종료 후 평가 결과가 발표되기 전까지 의료진 및 환자에게 처방 정보에 포함된 치료 상의 risk, benefit에 대해 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- FDA, 16/JUL/2009 -

국내 의약품 안전성 서한

■ Propofol 제제 (Anepol[®] Inj, Fresofol[®] Inj)

최근 국내에서 사용이 증가되고 있는 전신마취제 “프로포폴 제제”가 국립독성과학원의 연구결과 정신적 의존성 가능성이 있는 것으로 확인되어 관련내용을 허가사항에 반영하였으며, 허가 목적 외로 의약품이 오·남용되지 않도록 당부하였다.

(허가사항중 사용상의 주의사항 주요내용)

1. 심장, 호흡기계, 신장 또는 간장 손상환자, 고령자에게는 신중히 투여
2. 서맥, 저혈압, 흥분, 착란, 섬망, 다행증, 매우 드물게 무의식 등이 나타날 수 있으므로 주의
3. 이 약은 마취과에서 수련 받은 사람에 의해 투여해야 하며, 환자의 기도 유지를 위한 장치, 인공 환기, 산소공급을 위한 시설 준비
4. 수술 및 진단 시 의식 하 진정 목적으로 투여할 때 저혈압, 기도폐색, 산소불포화가 있는지 지속적으로 관찰
5. 다른 정맥투여 마취제와 마찬가지로 심부전, 호흡부전, 신부전, 간부전이 있거나, 혈액량이 저하된 또는 허약 환자에게 투여 시 주의
6. 동물실험결과 정신적 의존성 가능성 있는 것으로 보고됨.

- KFDA, 13/JUL/2009 -

■ Sirolimus, Cyclosporine, Mycophenolate 등 면역억제제

최근 BK 바이러스 관련 신병증과 면역억제제 사용과의 연관성에 대한 부작용 보고 자료 분석 결과, sirolimus, cyclosporine, mycophenolate 등 면역억제제에 대해 BK 바이러스 관련 신병증(nephropathy)과 같은 기회감염 위험에 관한 강력한 경고를 라벨에 추가할 것을 미FDA가 해당업체에 요구하였다고 발표하였다. BK 바이러스 관련 신병증은 주로 신장이식 환자에서 나타났으며, 이는 신장이식조직의 손실로 진행될 수 있으므로 의료진은 이러한 심각한 위험을 모니터링하고 조기에 중재하는 것이 중요하며, BK 바이러스 관련 신병증이 나타난 환자에게는 면역억제치료 조절을 고려하도록 추천하고 있다. 추가 자료검토를 계속 진행할 계획이며, 향후 정보 분석이 완료 되는대로 해당 내용을 업데이트할 예정이므로 면역억제제 사용 시 이러한 내용에 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 20/JUL/2009 -

신약소개

Cymbalta® Cap (심발타® 캡슐) (Duloxetine HCl)



30mg



60mg

1) 성상

흰색 장용성 구형과립이 들어있는 상부 청색/하부 흰색(30mg), 상부 청색/하부 노란 연두색(60mg)의 경질 캡슐제

2) 약리작용

- Antidepressant, Serotonin/Norepinephrine reuptake inhibitor
- Potent inhibitor of neuronal serotonin and norepinephrine reuptake & weak inhibitor of dopamine reuptake
→ Antidepression, Pain control

3) 적응증

- Acute and maintenance treatment of major depressive disorder (MDD), generalized anxiety disorder (GAD), management of pain associated with diabetic neuropathy
- 비허가적응증 : Treatment of stress incontinence, management of chronic pain syndromes and fibromyalgia

4) 용법 · 용량

- ID : 60mg Qd, 일부환자 30mg Qd로 투여시작
- MD : 60mg Qd (Max : 120mg/day)
• 치료중단 시 금단증상의 위험성 감소위해 1~2주에 걸쳐 점진적 감량

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : Well absorbed, 2-hour delay in absorption after ingestion, food decreases extent of absorption ~10% (no effect on Cmax)
- Distribution : 1640 L
- Protein binding : >90%, primarily to albumin and α -acid glycoprotein
- Metabolism : Hepatic, via CYP1A2 and CYP2D6, forms multiple metabolites (inactive)
- $t_{1/2}$: 12 hours (range 8~17 hours)
- Tmax : 6 hours, 10 hours when ingested with food
- Excretion : As metabolites, urine (72%), feces (19%)

6) Drug Interaction

- Increased effect/toxicity : MAOI, buspirone, meperidine, meclizemide, nefazodone, SSRIs/SNRIs, sibutramine, tramadol, trazodone, venlafaxine, CYP1A2 or CYP2D6 inhibitors

(amiodarone, chlorpromazine, ciprofloxacin, fluvoxamine, fluoxetine, ketoconazole, miconazole, ritonavir, ropinirole) may increase the levels/effects of duloxetine, NSAIDs, aspirin, other drugs affecting coagulation 병용 시 increase risk of bleeding
- Decreased effect : CYP1A2 inducers (aminoglutethimide, carbamazepine, phenobarbital, rifampin) may decrease the levels/effects of duloxetine

7) 이상반응

• Central nervous system : Fatigue (8.5%), somnolence (14%), dizziness (11.5%), headache (16.5%), insomnia (12%), agitation (5.5%), anxiety (3%), sleep disorder (3%), fever (2%), lethargy, nightmares, vertigo (1%)
• Gastrointestinal : Nausea (22%), xerostomia (11.5%), diarrhea (10%), constipation (10%), appetite decreased (7%), vomiting (5.5%), dyspepsia (4.5%), anorexia (4%), taste abnormal (2%), weight gain/loss(2%), flatulence(1%)
• Cardiovascular : Palpitation (1~2%)
• Dermatologic : Hyperhidrosis (7%), rash (4%), pruritus(3%)
• Endocrine & metabolic : Libido decreased(3%), orgasm abnormality (3%), hot flushes (2~3%), anorgasmia (1%)
• Genitourinary : Erectile dysfunction, pollakiuria, ejaculatory dysfunction, ejaculation delayed (3%), penis disorder (2%)
• Hepatic : ALT >3x ULN (1%)
• Neuromuscular & skeletal : Weakness (5%), musculoskeletal pain (3%), muscle cramp (4.5%), muscle spasms (4%), tremor (3.5%), myalgia (2.5%), paresthesia (1%), rigors (1%)
• Ocular : Blurred vision (2%)
• Respiratory : Nasopharyngitis (8%), upper respiratory infection (7%), cough (4.5%), pharyngolaryngeal pain (3.5%)
• Miscellaneous : Diaphoresis increased (6%), seasonal allergies (3%)

8) 주의사항

- 금기 : Hypersensitivity, Non-selective irreversible MAO inhibitor, CYP1A2 inhibitor (Fluvoxamine, Ciprofloxacin, Enoxacin)와 병용투여, 간질환 환자, 중증의 신장에 환자 (CrCl <30ml/min), 조절되지 않는 narrow-angle glaucoma 및 고혈압 환자

9) Pregnancy Risk Factor : C

10) Lactation : Enters breast milk/not recommended

11) 함량 및 제형 : 30mg/C, 60mg/C

* 참고문헌 : Package Insert

Up to date

DI handbook (17th)

Journal Review

Duloxetine in the Prevention of Depressive Recurrences : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial 우울증 재발방지에 대한 Duloxetine : 무작위, 이중 맹검, 위약대조시험

Major depressive disorder(MDD)는 여성의 10~25%, 남성의 5~12%에서 발생빈도를 보인다. 전향적 연구에서 MDD 환자의 약 85%가 재발을 경험하였고, 재발위험은 episode의 수나 기간과 함께 증가하는 양상을 보였다. 따라서 이러한 우울증 재발을 경험한 고위험군 MDD 환자들에게 장기적인 항우울제 치료가 필요하다.

이런 우울증 치료에 있어 Selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) 와 Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors(SNRIs)가 재발 방지에 효과를 보이고 있으며, SNRIs인 duloxetine이 depression의 acute treatment로서 효과적인 것은 알려진 바 있으나, 재발방지에 관한 연구가 진행되다 없어 본 연구를 수행하였다.

〈Objective〉

Recurrent MDD(major depressive disorder) 환자의 우울증 재발을 방지하기 위해 duloxetine을 1일 1회 60~120mg 투여했을 때 치료군과 대조군간의 효과 비교 분석

〈Methods〉

본 연구는 유럽 5개국과 미국 43개 센터에서 진행되었으며, 최근 5년간 적어도 MDD가 3회 이상 있었던 환자에서 공개라벨로 1일 60~120mg 용량으로 34주간 투여하였다. 먼저 3~9일간의 Screening period 후, acute treatment phase에는 10주에 걸쳐 open-label duloxetine을 1일 60mg씩 투여하였다. 4주 후 초기 치료에 반응이 없는 피험자를 대상으로 1일 90mg 용량으로 증량, 6주 후에도 반응이 없으면 1일 120mg으로 증량하였다. Continuation treatment phase에서는 공개라벨로 24주간 acute phase를 유지하였으며, 이후 52주간 maintenance phase부터는 기존 용량 유지군에 placebo군이 추가되어 무작위 이중 맹검 디자인으로 진행되었다. 위약군은 Antidepressant discontinuation syndrome을 최소화하기 위해 4주간의 단계적인 감량 적정기간을 거쳤다.

피험자의 Response 기준은 17-item Hamilton Rating Scale for Depression(HAM-D-17) total score ≤ 9 , Clinical Global Impressions Severity of Illness (CGI-S) scale score ≤ 2 이며, Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)의 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) criteria에 들지 않은 것으로 판정되었다. Recurrence는 CGI-S score ≥ 4 이거나 적어도 2주 이상 DSM-IV criteria에 든 것으로 판정되었다.

이 연구의 1차적 목적은 Major depressive episode의 재발까지의 시간 측정이었으며, 안전성과 내약성은 치료 후 AE 발현(treatment emergent adverse event, TEAE), vital sign, weight, lab data 등의 분석을 통해 평가되었다.

〈Results〉

288명의 피험자가 Maintenance phase에 duloxetine or placebo군에 배정되었다. 우울증이 재발하는데 걸리는 기간은 Duloxetine 투여군에서 통계적으로 유의하게 긴 것으로 나타났으며($p < 0.001$), maintenance phase에서 위약군의 재발률(33.1%)은 duloxetine의 재발률(14.4%)과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 두 군간 TEAE($p=0.809$), adverse event로 인한 투여중단($p=0.501$), vital sign, weight($p=0.404$)에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 가장 흔한 TEAE로 headache($p=0.809$), back pain($p=0.832$), nasopharyngitis($p=0.247$) 등이 보고되었으며, 이 역시 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

〈Conclusion & Discussion〉

본 연구에서 Duloxetine은 우울증 에피소드의 재발 위험을 낮추고, 장기간 투여 시 위약에 비해 내약성이 좋으며, 우울증이 악화되는데 걸리는 시간도 duloxetine 투여군에서 더 긴 것으로 나타났다. Duloxetine은 norepinephrine reuptake을 억제하는 작용기전때문에 혈압 변화 가능성이 예견되었으나, 1년 동안의 수축기, 이완기 혈압의 평균 변화를 비교할 때 통계학적 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며, 항우울제의 문제점인 환자의 평균 몸무게 변화에도 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구는 여러 가지 한계를 가지는데, Inclusion, exclusion criteria가 광범위한 연구로 그 결과를 실제 임상에 적용할 때는 주의가 필요하며, 연구에 참여한 환자의 97%가 백인으로 다른 인종으로 일반화하기 어려운 점 등이 있으나, 결론적으로 우울증 재발을 억제하기 위하여 duloxetine을 1일 60~120mg 용량으로 1년간 maintenance treatment 하는 것은 위약과 비교할 때 효과적이며, 내약성이 우수하다는 것이다.

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (6/24 ~7/16)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Levetiracetam	Keppra® Tab 1000mg	1000mg/T	UCB	완제수입, 함량추가
Mycophenolate mofetil	My-Rept® Cap 250mg	250mg/C	종근당	품목추가
Perphenazine HCl	Perphenazine® Tab 4mg	4mg/T	명인	코드폐기해제
Estrogen conjugated	Premina® Tab	0.3mg/0.625mg/T	다립바이오텍	-
Rabeprazole	Rabekhan® Tab	10mg/20mg/T	중외	품목추가
Rivastigmine	Exelon® Patch	5 (4.6mg/24hr)/P, 10 (9.5mg/24hr)/P	Norvatis	완제수입, 제형추가
Phenylephrine	Phenephrine® Nasal Sol	0.5% 500ml/Bot	동광	처치전용
Diclofenac βdimethylaminoethanol	Dicknol® Inj 90mg/2ml/A	90mg/2ml/A	명문	품목대체
Tuberculin	Tuberculin PPD® 1.5ml	30TU/1.5ml/V	엑세스파마	완제수입, 처치전용
Glucagon	Garcon® Inj 1mg	1mg/V	다립바이오텍	품절해제
Isosorbide mononitrate	Elantan SR® Tab 60mg	60mg/T	Schwarz/경풍	완제수입, 품목대체
Levodropropizine	Levotro® Tab 60mg	60mg/T	현대	제형추가
Ropinirole	Requip PD® Tab	2mg/4mg/8mg/T	GSK	완제수입, 제형추가
Triamcinolone	Ledercort® Tab 4mg	4mg/T	SK	품목대체
Fluconazole	Flutecan® Tab 150mg	150mg/T	신풍	함량추가
Itraconazole	Newtrazole® Tab 200mg	200mg/T	SK	함량추가
Cefcapene pivoxil	Flomox® Gran (100mg/g)	100mg/g	일동	제형추가
Amoxicillin + Sulbactam	Sultamox® Tab 500mg	250 + 250mg/T	근화	-
Amoxicillin + Sulbactam	Amoxisultam® Inj 750mg Amoxisultam® Inj 1500mg	500 + 250mg/V 1000 + 500mg/V	한미	-
Cefotetan	Cefotetan® Inj 1g	1g/V	종근당	품목추가
Tigecycline	Tygacil® Inj 50mg	50mg/V	Wyeth	완제수입, 관리항균제
Trombin + CaCl2 + Gelatin	Floseal®	-	Baxter	완제수입, 비급여
Amantadine sulfate	PK-Merz® Infusion	200mg/500ml/Bot	Merz/한화	완제수입, 제형추가
NaCl + KCl	0.9% NaK40® Inj	1L/Bag	중외	-
Methoxy polyethylene glycol-epoetin β	Mircera® PFS Inj	50mcg/75mcg/100mcg 150mcg/200mcg/0.3ml/PFS	ROCHE	완제수입, 비급여
Vincristine sulfate	Vincristine® Inj 2mg/2ml	2mg/2ml/V	한국디피팜	코드폐기해제
Fluticasone furoate	Avamys® Nasal Spray	27.5mcg/dose, 120D/Bot	GSK	완제수입, 품목대체
Sod, Selenite pentahydrate	Selenase® 100 peroral Selenase® T Pro Inj	100mcg/2ml/EA 500mcg/10ml/V	Biosyn/보령	완제수입, 비급여, 일반약

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Fluticasone propionate	Flixonase® Nasal Spray	50mcg/dose, 120D/Bot	GSK	2009-1차 약사위원회 결정 (대체 : Avamys® Nasal Spray)
Isosorbide mononitrate	Imdur® Tab 60mg	60mg/T	아스트라제네카	2009-1차 약사위원회 결정 (대체 : Elantan SR® Tab 60mg)
Triamcinolone	Triamcinolone® Tab 4mg	4mg/T	동광	제조사 생산 중단 (대체 : Ledercort® Tab 4mg)

NEWS

| 약제팀소식 |

- 7월 9일(목) 의료기관 서비스영역 평가 '평가위원 분야별 교육' (가톨릭대학교 의과학 연구원 세미나실 1002호) 에 이영희 약제팀장이 참석하였습니다.
- 7월 15일(수) 2009-2차 약사위원회가 별관 4층 회의실에서 개최되었습니다.
- 7월 16일(목) 한국병원약사회 주관 약제정보 특수연구회 (명인제약 4층) 에서 'ADR 개요 및 PV Center 운영사례' 주제로 이영희 약제팀장이 강의하였습니다.
- 7월 30일(목) 2009년도 2차 학술 위원회 회의에 방은숙 약사가 참석하였습니다.