



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2009년 8월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전하진

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Mycophenolate mofetil(Cellcept®)

Roche 사는 시판 후 조사 자료에 근거하여 Cellcept을 복용하는 환자에서 Pure Red Cell Aplasia(PRCA, 골수 검사에서 적혈구 전구체의 선택적인 감소를 보이는 빈혈의 일종으로 피로, 무기력, 창백 등의 증상을 보임)가 보고되었으며, 이러한 정보가 경고 및 부작용 항목에 추가되었음을 의뢰인에게 알렸다. Cellcept을 복용중인 환자에서의 PRCA 발생기전은 알려지지 않았으나, 자료 분석 결과 대부분의 환자들은 Cellcept 약제 외 다른 면역억제제를 병용하였고, 증상이 발현된 후 약제 감량 또는 중단으로 증상이 가역적으로 소실된 사례가 있는 것으로 보고되었다.

- FDA, 14/AUG/2009 -

■ Orlistat (Xenical®, Alli®)

Xenical(전문의약품), Alli(일반의약품) 등의 상품명으로 판매되고 있는 orlistat 성분의 약제가 간 기능과 관련된 약물 부작용이 보고되어 미FDA가 해당 자료를 검토 중인 것으로 알려졌다. 1999년부터 2008년 10월까지 간 기능 부전 6례를 포함하여 간 손상 32례가 FDA's Adverse Event Reporting System에 보고되었으며, 대부분 황달, 복통, 허약감 등의 증상이었다. 미FDA는 다른 관련 자료에 대해서도 계속 연구 중이므로 현 단계에서 orlistat 처방을 변경하거나 복용을 중단하지 않도록 의뢰진 및 환자에게 권고하였다.

- FDA, 24/AUG/2009 -

■ Leukotriene Inhibitors : Montelukast(Singulair®), Zafirlukast(Accolate®), Zileuton(Zyflo® and Zyflo CR®)

미FDA는 2008년 3월, 2009년 1월에 발표하였던 leukotriene inhibitors(montelukast, zafirlukast, zileuton) 관련 안전성 정보를 업데이트하였다. 해당 약제를 복용한 일부 환자에서 신경정신학적 사례(홍분, 공격성, 불안증, 악몽, 망상, 우울, 불면, 자살충동, 자살, 진전 등)가 보고되어 왔으며, 처방정보 중 '주의사항'에 해당 내용을 포함시키도록 제조사에 요구한 것으로 알려졌다. 환자 및 의뢰진은 이러한 약제들과 신경정신학적 사례들의 연관 가능성에 대해 인지하고, 환자는 이러한 증상이 나타나는 경우 담당의와 상의하여야 하며, 의뢰진은 환자에게 증상 발현 시 복용 중지를 고려하도록 권고하였다.

- FDA, 28/AUG/2009 -

국내 의약품 안전성 서한

〈 KFDA 안전성 서한 〉

■ TNF 길항제 (Enbrel®, Humira®, Remicade®)

최근 미FDA는 TNF 길항제(Tumor Necrosis Factor Blockers)가 소아 및 청소년에서의 림프종 등 암 발생과 연관성이 있음을 발표하였다. 이에 따르면 TNF 길항제를 사용한 소아와 청소년 가운데 48명에게서 악성 종양이 발생하였으며, 이 중 절반 정도가 림프종이며, 나머지가 백혈병, 흑색종, 고형암 등으로 분석되었고 추가적으로 현재 TNF 길항제와 악성종양 위험성에 대하여 제조사와 공동 조사하고 있다고 밝혔다. 또한 TNF 길항제가 백혈병, 건선 등의 부작용과도 연관 가능성이 있는 것으로 발표됨에 따라 식약청은 동 제제에 대하여 안전성 서한을 배포하여 이러한 추가적인 부작용 가능성에 대하여 충분히 유의하여 처방하도록 당부하였다.

- KFDA, 10/AUG/2009 -

〈 사용상의 주의사항 변경 〉

■ Piracetam (Nootropil®)

Piracetam은 신장으로 배설되므로 신부전 환자에게 주의해서 사용하도록 하며, 중증의 신부전 환자(Clcr < 20 ml/min)에게는 투여하지 않아야 한다. 또한, 이 약은 혈소판 응집 억제작용이 있으므로 지혈장애, 대수술 환자 또는 중증의 출혈 질환을 앓고 있는 환자에게 투여 시 주의해야 하고, 임상시험에서 이 약을 1일 1.6~15g 복용 시 위약 투여군보다 운동과다증, 졸림, 신경과민증, 우울증이 빈번하게 보고되었으므로 운전이나 기계사용 시 주의해야 한다는 내용 등이 신설되었다.

- KFDA, 7/JUL/2009 -

■ Cefmenoxime HCl (Bestron® Ear & Nose Drop)

6년 동안 614명의 환자를 대상으로 실시한 국내 시판 후 조사결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 0.49%(3/614명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 코막힘 0.16%(1/614명)이었다. 인과관계와 상관없이 비루, 코막힘, 두통, 피부염 등이 각각 0.16%로 나타났으며, 이 중 예상하지 못한 약물이상반응으로 코막힘 1명이 보고되었다.

- KFDA, 11/AUG/2009 -

신약소개

Invega ER[®] Tab (Paliperidone) (인베가 이얼[®]정)



3mg

6mg

9mg

1) 성상

흰색(3mg), 연노란색(6mg), 분홍색(9mg) 캡슐모양 서방성 필름코팅정제

2) 약리작용

- Benzisoxazole atypical antipsychotic agent
- Primary active metabolite of risperidone
- Mixed central serotonergic & dopaminergic antagonist : improve negative symptoms of psychoses, reduce the incidence of EPS (high affinity to α_1 , D₂, H₁, 5-HT_{2C} receptors, low affinity to muscarinic, 5-HT_{1A} receptors)

3) 적응증

- Treatment of schizophrenia
- 비허가적응증 : Psychosis/agitation related to Alzheimer's dementia

4) 용법 · 용량

- 6mg QD in the morning, titration 불필요
- 증량시 최소 5일간격 3mg/day 씩 증량 (Max : 12mg/day)
- 신장에 환자 용량 조절
 - Mild (Clcr 50~79ml/min) : ID : 3mg QD (Max : 6mg QD)
 - Moderate (Clcr 30~49ml/min) : 3mg QD
 - Severe (Clcr 10~29ml/min) : 3mg QOD

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Bioavailability : 28 %
- Distribution : Vd : 487 L
- Onset time : 4~5 days
- Protein binding : 74%
- Metabolism : Hepatic via CYP2D6 & 3A4, minor metabolism (<10% each) via dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission
- t_{1/2} : 23 hrs, 24~51 hrs with renal impairment (Clcr <80ml/min)
- Tmax : ~24 hrs
- Excretion : Urine (80%), feces (11%)

6) Drug Interaction

- Increased effect/toxicity : CNS depressants, centrally-acting acetylcholinesterase inhibitors, itraconazole, or lithium may increase adverse effects/toxicity of paliperidone.
- Decrease effect : Carbamazepine, rifampicin, St John's wort may decrease the levels/effects of paliperidone, Paliperidone may decrease effects of levodopa and other dopamine agonists

- 병용시 Sedation, drowsiness 증가 약물 : Alcohol, TCAs (amitriptyline), opioid analgesics (morphine, codeine, dihydrocodeine), benzodiazepines (diazepam, temazepam), antihistamines (chlorpheniramine, hydroxyzine), hypnotics (zopiclone)
- 병용시 Orthostatic hypotension 증가 약물 : Antihypertensive agent
- 병용시 Arrhythmia 증가 약물 : Antiarrhythmic agents (amiodarone, quinidine, disopyramide, sotalol, flecainide), antidepressants (amitriptyline, imipramine, maprotiline), antimalarial agents (halofantrine, chloroquine, mefloquine), other antipsychotic agents (thioridazine, chlorpromazine, sertindole, haloperidol), IV erythromycin or pentamidine, cisapride, atomoxetine, furosemide

7) 이상반응

- Cardiovascular : Tachycardia (12~14%), QTc interval prolongation (3~5%), orthostatic hypotension (1~4%, dose dependent), bundle branch block (1~3%), AV block (first degree ≤2%), arrhythmia (≤2%)
- Central nervous system : Headache (11~14%), somnolence (6~11%, dose dependent), akathisia (3~10, dose dependent), EPS (2~7%, dose dependent) parkinsonism (≤7%, dose dependent), dizziness (4~6%), dystonia (1~5%, dose dependent), hypertonia (1~4%, dose dependent), fatigue (1~2%)
- Endocrine & metabolic : Weight gain (6~9%, dose dependent)
- Gastrointestinal : Nausea (4~6%), dyspepsia (2~5%), salivation increased (≤4%, dose dependent), xerostomia (1~3%), abdominal pain (1~3%)
- Neuromuscular & skeletal : Hyperkinesia (3~10%, dose dependent), dyskinesia (3~9%, dose dependent), tremor (3~4%), weakness (≤2%)
- Miscellaneous : Anaphylactic reaction, bradycardia, edema, hyperglycemia, ischemia, neuroleptic malignant syndrome, palpitation, priapism, prolactin increased, sedation, seizure, syncope, tardive dyskinesia, tongue swelling

8) 주의사항

- 금기 : Hypersensitivity to paliperidone, risperidone, or any component of the formulation, 중증의 소화기관 협착 및 연하곤란 환자, 수유부, lactose intolerance 환자

9) Pregnancy Risk Factor : C

10) Lactation : Enters breast milk/not recommended

11) 함량 및 제형 : 3mg/T, 6mg/T, 9mg/T

- * 참고문헌 : Package Insert
Up to date
DI handbook (17th)

Journal Review

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Paliperidone Extended-Release and Quetiapine in Inpatients with Recently Exacerbated Schizophrenia

많은 Schizophrenia 환자는 입원을 고려할 정도의 행동 변화가 동반된 acute psychosis를 다수 경험한다. 재원환자에서의 치료목적은 빠른 증상 조절과 사회 복귀이며, 이를 위해 여러 약제를 병용 투여하는 것이 일반적이다. Atypical antipsychotic agent인 paliperidone ER은 schizophrenia를 적응증으로 승인되었으며, 빠른 onset을 보여 입원을 요하는 급성 환자 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. Paliperidone extended release는 혈중농도의 peak-to-trough fluctuation이 최소화되도록 주성분이 삼투압에 의해 방출되는 서방형 제제로 별도의 용량 titration 없이 1일 1회 치료 용량으로 시작하는 것이 가능하다.

응급 입원환자에서 Placebo나 quetiapine에 비해 큰 efficacy를 보이는 것으로 알려진 risperidone은 paliperidone의 parent molecule로 적정 용량으로 조정하는 단계가 필요하고 하루 2회 복용이 추천된다. 또한, CYP2D6(major), CYP3A4(minor)에 의해 대사되어 같은 경로로 대사되는 타 약제와 병용 시 약물상호작용 가능성을 고려하여 처방하도록 추천되고 있다. 그러나 Paliperidone은 risperidone이나 다른 antipsychotics와 달리 CYP2D6와 3A4에 의한 대사가 제한적이어서 다른 약물과 병용 시 상호작용 가능성이 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다.

본 연구는 최근 Schizophrenia 증상이 악화된 입원환자 및 입원을 필요로 하는 환자를 대상으로 paliperidone ER과 quetiapine을 단기간 투여하였을 때 safety와 efficacy를 비교·평가한 것이다.

〈Methods〉

2006년 5월부터 2007년 7월까지 인도, 러시아, 우크라이나, 미국에서 최근 증상이 악화된 schizophrenia 환자 총 399명을 대상으로 paliperidone ER, quetiapine, placebo 군에 무작위 배정하여 이중맹검으로 2주일간 단일요법에 이은 4주일간 병용요법, 총 6주간 시험약 투여 schedule로 설계되어 진행되었다. 18세에서 65세까지의 Schizophrenia(paranoid, disorganized, undifferentiated types)로 진단받은 환자 중 acute exacerbation을 4일 이상 4주 미만 경험, Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) 평가에서 symptom scores ≥ 4 인 항목이 적어도 2개, Clinical Global Impressions scale의 severity scale ≥ 5 이면서 입원을 필요하거나, 이미 입원한 환자를 대상으로 Paliperidone ER 1일 9mg, 12mg, quetiapine 1일 600mg, 800mg 투여군으로 나누었다. Paliperidone ER군은 6mg으로 제1일~3일, 제4일부터 9mg, 추가 증량 시 제8일부터 12mg으로 투약되었으며, quetiapine군은 1일 50mg로 시작, 매일 100mg, 200mg, 400mg, 600mg로 증량하였고, 추가 증량 시 제8일에 1일 800mg으로 증량하였다. 병용요법 시 투여용량은 단일요법이 끝나는 시점의 용량이 유지되었다.

Efficacy는 치료시작 baseline, 3, 5, 7, 9, 14, 21, 28, 42일에 PANSS, Clinical Global Impressions scale의 severity 와 change(각각 CGI-S, CGI-C), composite response measure(PANSS total score reduction $\geq 30\%$ and CGI-C 1 또는 2) 등을 측정하여 평가하였다.

〈Results〉

6주 시험 완료율은 Paliperidone ER 77.5%(124/160), quetiapine 66.7%(106/159), placebo 63.8%(51/80)로 나타났고, 5일 후의 평균 PANSS 변화는 paliperidone ER군(-11.4, vs placebo $p < 0.001$, vs quetiapine $p < 0.05$)이 quetiapine군(-8.2)보다 더 큰 것으로 나타났다. 단일요법 종료시점에서 동일하였으며(paliperidone ER: -23.4, vs placebo $p < 0.001$, vs quetiapine $p < 0.001$), paliperidone ER군만 placebo와 비교 시 통계적 유의성을 보였다($p < 0.001$). 4주간의 병용요법 기간 동안 비슷한 추가약제를 사용했음에도 paliperidone 군에서 least-squares mean PANSS total score change면에서 통계적으로 유의한 개선효과를 보였다.(vs placebo $p = 0.002$, vs quetiapine $p = 0.023$)

Monotherapy 기간 동안 가장 흔한 이상반응($\geq 10\%$)은 tremor(paliperidone ER, quetiapine, placebo순; 13.9%, 5.0%, 7.5%), somnolence(8.9%, 11.9%, 1.3%), insomnia(10.1%, 9.4%, 11.3%), headache(12.0%, 7.5%, 13.8%) 등이 보고되었고, 시험을 종료하게 한 이상반응도 6.3%, 10.1%, 6.3%로 나타났다.

〈Conclusions〉

본 시험은 Paliperidone ER과 가장 널리 사용되고 있는 atypical antipsychotic인 quetiapine을 비교한 연구로 paliperidone 투여군에서 단기간 증상개선(5일째)된 환자가 대조군(quetiapine투여군, placebo투여군)에 비해 더 많은 반면 quetiapine군은 단일요법 2주 종료시점에서의 증상 개선이 placebo군과 비슷한 것으로 나타났다.

빈번한 입원을 요하는 Schizophrenia 환자의 평균 재원기간은 12일로 빠르고 효과적인 치료를 필요로 하는데 본 연구에서 paliperidone ER은 2주 단일요법기간에서 placebo나 quetiapine군보다 현저한 PANSS, CGI 향상을 보였다.

Quetiapine도 장기간 투여 시 증상을 경감시키는 효과가 통계적으로 유의하지만, 최근 유사한 연구들에 따르면

antipsychotic response가 2주안에 보여져야 한다고 제안하고 있다. 이상반응 면에서 Paliperidone ER은 이전의 연구결과와 비슷한 양상을 보였는데, paliperidone ER군에서는 hypertonia(paliperidone ER, quetiapine, placebo순;8.2%, 2.5%, 1.3%), tremor(13.9%, 5.0%, 7.5%), hyperprolactinemia가, quetiapine군에서는 dizziness(2.5%, 6.9%, 1.3%), sedation(3.2%, 8.2%, 2.5%), somnolence(8.9%, 11.9%, 1.3%), thyroid hormone level 변화 등이 더 높은 것으로 나타났다.

- Carla M. Canuso, Bryan Dirks, et al, Am J Psychiatry, 2009; 166:691~701 -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (7/21 ~ 8/12)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Loperamide	Loperamide [®] Cap 2mg	2mg/C	휴온스	임시 코드폐기 해제
Insulin Human	Humulin-R [®] Inj 1000unit/10ml	1000unit/10ml/V	Lilly	품목대체
Salbutamol	Ventolin [®] Nebule 2,5mg/2,5ml	2,5mg/2,5ml/EA	GSK	완제수입, 품목대체
Cladribine	Leustatin [®] Inj 10mg/10ml	10mg/10ml/V	JANSSEN	완제수입, 희귀의약품
Coagulation factor VII	Novo Seven [®] Inj 60KIU, 120KIU	60KIU,120KIU/V	노보디스크	완제수입 임시 코드폐기 해제
Trolamine etc	Biafine [®] Emulsion 46,5g	46,5g/Tube	고려	완제수입, 코드폐기 해제
Varicella Zoster Immunoglobulin	Varicella Zoster Immune G [®] 125unit/2,5ml	125unit/2,5ml/V	녹십자	임시 코드폐기 해제
Nafcillin Sodium	Nafcillin [®] Inj 1g	1g/V	보령	임시 코드폐기 해제
Human chorionic gonadotropin (HCG)	Pregnyl [®] Inj 5000unit	5000unit/1ml/A	한국오가논	임시 코드폐기 해제

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Salbutamol	Ventolin [®] Resp. soln	20ml/Bot	GSK	2009-1차 약사위원회 결정 (대체: Ventolin [®] Nebule 2,5mg/2,5ml)
Human Insulin	Novolin-R [®] Inj 1000unit/10ml	1000unit/10ml/V	녹십자	제조사 생산 중단 (대체: Humulin-R [®] Inj 1000unit/10ml)
Labetalol	Trandate [®] Tab 100mg	100mg/T	GSK	제조사 생산 중단에 의한 코드폐기
Vacc, Influenza virus	Influenza [®] Vacc, 0,5ml/PFS	0,5ml/PFS	녹십자	제조사 일시 품질로 인한 임시 코드폐기

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2009년 8월 12일(수)~13일(목) 방은숙 약사가 서울 아산병원 약제팀 임상지원실 ICU 약료 업무 실습과정에 참여하였습니다.
- 2009년 8월 21일 '한국정맥경장영양학회 제 8회 학술대회(쉐라톤 워커히호텔 컨벤션센터 비스타홀)' 에 은명은, 방은숙, 임윤희 약사가 참석하였습니다.