



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2010년 9월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전하진, 안미영

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Valcyte® (Valganciclovir HCl) Label Change : Possible overdose in pediatric patients

미FDA는 발싸이트 정제 및 액제가 저체중, 저체표면적, 낮은 혈청크레아티닌 수치를 보이는 소아환자에서 고용량이 투여되는 위험을 예방하기 위하여 소아 약용량 계산식에 있는 Schwartz creatinine clearance의 상한치를 150ml/min/1.73m²로 제한하는 새로운 방법이 제품 라벨에 반영될 예정임을 발표하였다. 발싸이트는 신장/간이식 수술을 받은 4개월~16세인 소아에서 Cytomegalovirus(CMV)로 인한 질환을 예방하는 항바이러스제로 이식 10일이내 시작해서 100일까지 하루 한번 투여하며, 계산된 소아 약용량이 900mg을 초과하는 경우 최대 900mg까지 투여하도록 권장하고 있다.

- Dose(mg) = 7 × body surface area × creatinine clearance(modified Schwarz formula)* once daily

Creatinine clearance*(mL/min/m²) = {k × Height(cm)} divided by serum creatinine (mg/dL)

k : Patients < 2years = 0.45, girls 2~16years = 0.55, boys 2 to < 13years = 0.55, boys 13~16years = 0.7

- FDA, 15/SEP/2010 -

■ Actos® (Pioglitazone) : Ongoing Safety Review - Potential Increased Risk of Bladder Cancer

미FDA는 Thiazolidinedione계 당뇨약인 액토스(Pioglitazone)가 방광암 발생 위험 증가와 관련 있는지를 평가하기 위해 10년 계획으로 진행 중인 역학연구 자료를 검토하고 있다고 발표하였다. 제조사인 다케다(Takeda)사가 FDA에 제출한 5년간의 연구자료 분석 결과에 따르면 액토스 복용과 방광암 위험사이에 통계학적 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났으나, 액토스를 장기간 투여 받거나 축적용량이 높은 환자일수록 방광암 위험이 증가한 것으로 나타났다. FDA는 계속 연구 자료를 분석 중에 있으며 결론이 내려지기 전까지 기존 제품라벨의 권고사항을 준수하도록 당부하였다.

- FDA, 17/SEP/2010 -

국내 의약품 안전성 정보 - 의약품 안전성 서한 및 사용상의 주의사항 변경

■ Wellbutrin® SR 150mg (Bupropion HCl) - 사용상의 주의사항 변경

제품의 허가사항 중 5.일반적 주의 항의 '7번 자살' 항목에 아래의 내용이 추가되었다.

금연치료 시 신경정신과적 증상 및 자살 위험: 흡연 중단 시 이 약 투여와 관계없이 니코틴 금단 증상(우울 또는 초조 포함) 또는 기존 정신과적 질환이 악화될 수 있음을 환자에게 주지시켜야 한다. 금연을 위해 이 약을 복용하는 동안 몇몇 환자들은 기분 변화(우울증 및 초조를 포함), 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인사고, 공격, 불안, 공황, 자살 관념과 마찬가지로 자살 시도, 자살을 경험하였다. 만약 환자에게 전형적이지 않은 초조, 적개심, 우울한 기분 또는 생각 및 행동의 변화가 나타나거나 자살 관념 또는 행동이 나타나는 경우 증상 발현 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

- KFDA, 10/SEP/2010 -

■ Rosiglitazone - 의약품 안전성 속보

유럽 EMA에서 제2형 당뇨병 치료제인 로시글리타존(Rosiglitazone) 성분 함유 제제에 대하여 심혈관계 위험성이 유익성보다 크다는 사유로 "시판 중단"을 권고하고 수개월 내로 시장에서 퇴출할 예정임을 발표하였다. 이는 인체의약품위원회(CHMP)가 로시글리타존 제제를 승인 당시 심부전 환자 또는 심부전 병력자에게 금기로 한 이후 임상시험 자료와 관찰연구, 기존 연구 자료의 메타분석, 문헌 자료 검토 및 전문가 자문을 거친 결과, 허혈성 심질환 위험 증가 가능성에 따라 동 환자에게 사용 금지하는 한편, 최근의 연구 자료를 포함한 종합적인 자료 검토 결과 동 제제의 유익성이 심혈관계 위험성을 더 이상 상회하지 않는다는 결론에 따른 것으로 알려졌다. 이에 식약청(KFDA)은 로시글리타존 성분 함유제제인 아반디아 등 15개 품목에 대해 원칙적으로 처방·조제 등 사용을 중지하고 가급적 개개인의 임상 상태를 감안하여 적절한 다른 약물로의 대체를 검토하되, 다른 치료제로는 혈당조절이 안 되는 경우 등 다른 약으로 대체할 수 없는 환자에 한하여 의사의 판단 하에 제한적으로 사용할 수 있도록 하였다. 내용과 추후 해당 품목의 관련 안전성 자료를 조속한 시일 내에 검토한 후 전문가 자문 등을 거쳐 추가 안전 조치(국내 시판중단, 회수 등) 필요성 여부를 결정하여 조치할 계획임을 밝히는 안전성 속보를 발표하였다. 또한, 보건복지부 보험약제과(제1905호, 9.25 시행)는 안전성 속보에 근거하여 로시글리타존 함유제제를 처음 처방받는 환자에는 급여중지를, 복용중인 환자는 다른 당뇨병 치료제로 대체할 수 없는 경우에 한하여 계속 투여하는 사유를 명시하면 급여를 인정한다는 내용의 조치를 발표하였다.

- KFDA, 24/SEP/2010 -

신약소개

Niaspanor[®] PR Tab
(니아스파노[®] 지속정)
(Nicotinic acid)



1) **성상** : 흰색 타원형 정제

2) **약리작용**

- Antilipemic Agent, Miscellaneous
- Vitamin B3, Water Soluble
- Component of two coenzymes which is necessary for tissue respiration, lipid metabolism, and glycogenolysis
- Inhibit the synthesis of very low density lipoproteins (VLDL) and low density lipoproteins (LDL)
- May also increase the rate of chylomicron triglyceride removal from plasma.

3) **적응증**

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type IIa 및 IIb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드를 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제
- HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴)의 단독요법으로 콜레스테롤 저하효과가 불충분한 경우 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 투여
- HMG-CoA 환원효소 저해제에 내약성이 좋지 않은 환자에 한하여 단독요법으로 사용가능. 이 약을 투여 전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식 및 다른 비약물요법(운동, 체중 감소 등) 계속 병행.

4) **용법 용량**

- 저지방 식사 후 취침전에 복용.
- 환자의 반응에 따라 용량 조절.
- 초회용량 : 용량적정

주	용량	1일 투여량
1주	375mg 1일 1회 1정 복용	375mg
2주	500mg 1일 1회 1정 복용	500mg
3주	750mg 1일 1회 1정 복용	750mg
4~7주	500mg 1일 1회 2정 복용	1000mg
	750mg 1일 1회 2정 복용	1500mg
	1000mg 1일 1회 2정 복용	2000mg

- 유지용량 : 권장 유지용량 : 취침전 1일 1회 1,000~2,000mg(최대 2000mg/일)

5) **Pharmacodynamic/Kinetics**

- Absorption: Rapid and extensive (60~76%)
- Distribution: Mainly to hepatic, renal, and adipose tissue
- Metabolism: Extensive first-pass effects; converted to nicotinamide adenine dinucleotide, nicotinic acid, and other metabolites

- Half-life elimination: 20~45 minutes
- Time to peak, serum: Immediate release formulation: 30~60 minutes; extended release formulation: 4~5 hours
- Excretion: Urine 60~88% (unchanged drug and metabolites)

6) **Drug Interaction**

- Nicotinic acid may increase the level/effects of : HMG-CoA reductase inhibitor
- The levels/effects of nicotinic acid may be decreased by : Bile acid sequestrants

7) **이상반응**

- Cardiovascular: Arrhythmias, atrial fibrillation, edema, flushing, hypotension, orthostasis, palpitation, syncope (rare), tachycardia
- Central nervous system: Chills, dizziness, headache, insomnia, migraine, nervousness, pain
- Dermatologic: Acanthosis nigricans, dry skin, hyperpigmentation, maculopapular rash, pruritus, rash, skin discoloration, urticaria
- Endocrine & metabolic: Glucose tolerance decreased, gout, phosphorous levels decreased, hyperuricemia
- Gastrointestinal: Abdominal pain, diarrhea, dyspepsia, eructation, flatulence, nausea, peptic ulcers, vomiting
- Hematologic: Platelet counts decreased
- Hepatic: Hepatic necrosis (rare), hepatitis, jaundice, transaminases increased (dose-related), prothrombin time increased
- Neuromuscular & skeletal: CPK increased, leg cramps, myalgia, myasthenia, myopathy (with concurrent HMG-CoA reductase inhibitor), paresthesia, rhabdomyolysis (with concurrent HMG-CoA reductase inhibitor; rare), weakness
- Ocular: Blurred vision, cystoid macular edema, toxic amblyopia
- Respiratory: Dyspnea
- Miscellaneous: Diaphoresis, hypersensitivity reactions (rare)

8) **주의사항**

- 금기 : 니코틴산이나 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자, 간기능 부전 환자, 활동성 소화성 궤양 질환 환자, 동맥출혈 환자

9) **Pregnancy Risk Factor**

: A/C (dose exceeding RDA recommendation)

10) **Lactation**

- Enters breast milk/not recommended

11) **함량 및 제형**

- 500mg/Tab, 1000mg/Tab

* 참고문헌 : Package Insert
Drug Information Handbook
www.uptodate.com

Journal Review

Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis

OBJECTIVE: High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration is a strong predictor of cardiovascular events in both naive and statin-treated patients. Nicotinic acid is an attractive option for decreasing residual risk in statin-treated or statin-intolerant patients since it increases HDL-C by up to 20% and decreases low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) plasma concentrations.

METHODS: We performed a computerized PubMed literature search that focused on clinical trials evaluating niacin, alone or in combination with other lipid-lowering drugs, published between January 1966 and August 2008.

RESULTS: Among 587 citations, 29 full articles were read and 14 were eligible for inclusion. Overall 11 randomized controlled trials enrolled 2,682 patients in the active group and 3,934 in the control group. In primary analysis, niacin significantly reduced major coronary events (relative odds reduction=25%, 95% CI 13, 35), stroke (26%, 95% CI=8, 41) and any cardiovascular events (27%, 95% CI=15, 37). Except for stroke, the pooled between-group difference remained significant in sensitivity analysis excluding the largest trial. In comparison with the non-niacin group, more patients in the niacin group had regression of coronary atherosclerosis (relative increase=92%, 95% CI=39, 67) whereas the rate of patients with progression decreased by 41%, 95% CI=25, 53. Similar effects of niacin were found on carotid intima thickness with a weighted mean difference in annual change of $-17\mu\text{m}/\text{year}$ (95% CI=-22, -12).

CONCLUSION: Although the studies were conducted before statin therapy become standard care, and mostly in patients in secondary prevention, with various dosage of nicotinic acid 1-3g/day, this meta-analysis found positive effects of niacin alone or in combination on all cardiovascular events and on atherosclerosis evolution.

E. Bruckert et al., *Atherosclerosis* 210(2010)353-61

Nicotinic acid는 HDL-C를 20% 증가시키고 low-density lipoprotein cholesterol과 lipoprotein plasma의 농도를 감소시키기 때문에 statin을 투여하거나 statin에 내성이 있는 환자들의 잔여 위험을 감소시키는데 효율적이다.

1966년 1월부터 2008년 8월까지 발간된 PubMed 논문을 검색하여 14편의 논문을 분석하였다. 11개의 무작위 대조 실험에서 2,682명의 환자와 3,934명의 대조군을 분석해 보았을 때 niacin은 관상동맥질환 (relative odds reduction=25%, 95%CI=13,15), 뇌경색 (26%, 95%CI=8,41), 심혈관계질환 (27%, 95% CI=15,37)을 현저하게 감소시켰다. Niacin을 사용하지 않은 집단과 비교하면 niacin을 사용한 집단에서 관상동맥죽상경화증의 퇴화가 나타났고 질병의 진행 속도가 감소되었다. 비록 Statin계 약물이 표준 치료가 되기 이전에 2차 예방 목적으로 1-3g/day의 다양한 용량의 nicotinic acid를 투여한 연구들이나, 이 메타분석으로 niacin을 단독 또는 병용 투여하는 것이 모든 심혈관계 질환과 관상동맥죽상경화증의 진행을 억제하는데 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects

BACKGROUND: The long-term effects of sibutramine treatment on the rates of cardiovascular events and cardiovascular death among subjects at high cardiovascular risk have not been established.

METHODS: We enrolled in our study 10,744 overweight or obese subjects, 55 years of age or older, with preexisting cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, or both to assess the cardiovascular consequences of weight management with and without sibutramine in subjects at high risk for cardiovascular events. All the subjects received sibutramine in addition to participating in a weight-management program during a 6-week, single-blind, lead-in period, after which 9,804 subjects underwent random assignment in a double-blind fashion to sibutramine (4,906 subjects) or placebo (4,898 subjects). The primary end point was the time from randomization to the first occurrence of a primary outcome event (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, resuscitation after cardiac arrest, or cardiovascular death).

RESULTS: The mean duration of treatment was 3.4 years. The mean weight loss during the lead-in period was 2.6kg; after randomization, the subjects in the sibutramine group achieved and maintained further weight reduction (mean, 1.7kg). The mean blood pressure decreased in both groups, with greater reductions in the placebo group than in the sibutramine group (mean difference, 1.2/1.4mmHg). The risk of a primary outcome event was 11.4% in the sibutramine group as compared with 10.0% in the placebo group (hazard ratio, 1.16; 95%confidence interval [CI], 1.03 to 1.31; P=0.02). The rates of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke were 4.1% and 2.6% in the sibutramine group and 3.2% and 1.9% in the placebo group, respectively (hazard ratio for nonfatal myocardial infarction, 1.28; 95% CI, 1.04 to 1.57; P=0.02; hazard ratio for nonfatal stroke, 1.36; 95% CI, 1.04 to 1.77; P=0.03). The rates of cardiovascular death and death from any cause were not increased.

CONCLUSIONS: Subjects with preexisting cardiovascular conditions who were receiving long-term sibutramine treatment had an increased risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke but not of cardiovascular death or death from any cause.

W.Philip T.James et al, *N Engl J Med* 2010;363:905-17

심혈관계 질환 고위험군 환자에게 Sibutramine을 장기간 사용했을 때 미치는 영향을 보기 위하여 연구가 시작되었다. 55세 이상이면서 심혈관계 질환, 제2형 당뇨병이 있는 10,744명을 대상으로 single-blind로 6주의 도입기간 동안 sibutramine을 투여하고 체중조절을 하였다. 그 후 Double-blind로 sibutramine군에 4,906명, placebo군에 4,898명을 무작위 배정하여 연구를 진행하였다. 치료기간(평균 3.4년) 동안 체중과 혈압 모두 감소하였으며 치명적이지 않은 심근경색과 뇌졸중 발생비율은 Sibutramine 투여군에서는 각각 4.1%, 2.6%, placebo 집단에서는 각각 3.2%, 1.9%로 나타났다. 결론적으로 Sibutramine을 장기간 투여 받은 심혈관계 질환자에서 치명적이지 않은 심근경색 및 뇌졸중 발생위험은 증가하였으나, 그로 인한 사망률은 증가하지 않은 것으로 나타났다.

주사조제의 안정성 (IV Admixture Stability)

약품명 (성분) Tygacil® Inj 50mg (Tigecycline)		
주사액 조제	- Reconstitution : 0.9%NS, 5%DW, 링거 주사액(Lactated Ringer's) 5.3mL을 취하여 이 약 50mg 바이알에 넣어 10mg/mL로 만든다. - Dilution : 위 용해된 약액 5mL을 100mL 점적주사용 백에 가한다. (100mg 투여 시 2바이알을, 50mg 투여 시 1바이알을 점적주사용 백에 가해 조제한다). 점적주사용 백에서의 최대농도는 1mg/mL 이어야 한다.	
투여	- 투여 : 초기용량으로 100mg을 투여한 후 매 12시간마다 50mg씩 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 30-60분 동안 점적 정맥 주사한다. - 투여 시 주의사항 : 반드시 투여하기 전에 용해하고 희석한다. 이 약의 조제된 용액은 황색~주황색이어야 한다. 만약 그러지 않다면 용액을 버려야 한다. 주사용 약물은 투여하기 전에 반드시 육안으로 이물질의 유무와 변색(녹색 또는 검정색)을 확인해야 한다.	
배합적합성	Compatible	Incompatible
	Solution	0.9% NS, 5%DW, LR(Lactated Ringer's)
	Y-site administration	Amikacin, dobutamine, dopamine, gentamicin, haloperidol, LR, lidocaine, morphine, norepinephrine, piperacillin/tazobactam, potassium chloride, propofol, ranitidine, theophylline, tobramycin Amphotericin B, diazepam, esomeprazole, omeprazole
보관	- Reconstituted vial : 실온 6시간 - Diluted solution : 실온 24시간 (단, NS, 5%DW에 용해된 뒤 즉시 점적주사용 백에 가하면 2~8℃에서 48시간)	
참고문헌	Insert paper, Drug Information Handbook(19th), uptodate.com(tigecycline)	

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (8/24 ~ 9/17)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Nicotinic acid	Niaspanor® PR Tab	500mg/T 1000mg/T	Merck/일동	완제수입
Mometasone furoate	Demotason® Cr./로션	0.1% 30g/Tube	동구/네오팜	품목대체
Fluconazole	Fuconal® Cr.	0.5% 15g/Tube	보령	품목대체
Olopatadine	Pataday® Eye Drop 0.2% (3ml)	0.2% 3ml/Bot	Alcon	완제수입, 품목대체
Paclitaxel	Genexol PM® Inj	30mg/V 100mg/V	삼양사/CJ	
Vacc.pneumococcal(10-valent)	Synflorix® Inj	0.5ml/PFS	GSK	완제수입, 비급여
Aminobenzoate potassium	Peyron® Cap 500mg (원외)	500mg/C	한국팜비오	비급여, 원외전용
Isosorbide	Isobide® Sol 70% (원외)	500ml/Bot	Kowa/근화	완제수입, 비급여, 원외전용
Adapalene + Benzoyl peroxide	Epiduo® Gel 0.1%/0.5% (15g) (원외)	15g/Tube	갈더마	완제수입, 비급여, 원외전용
Bacillus polyfermenticus n.sp	Bycan® Cap	166.7mg/C	바이넥스	일반약
Escitalopram	Etalop® Tab 10mg	10mg/T	동화	
Nafnyl oxalate	Nafuro® Cap 100mg	100mg/C	일동	
Nebivolol HCl	Nebilet® Tab 5mg	5mg/T	GSK	완제수입
Aspirin	Aspirin (소아용)® Tab 100mg	100mg/T	바이엘	완제수입, 품목대체, 일반약
Loperamide	Lopmin® Cap 2mg	2mg/C	영풍	품목대체
Levodopa + Carbidopa	Perkin® Tab (100/25)	100 + 25mg/T	명인	품목대체
Bacitracin + Neomycin + Polymyxin B	Baspo® Oint 10g	10g/Tube	녹십자	임시 품목대체비급여, 일반약

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Aspirin	Baby Aspirin® Tab 100mg	100mg/T	신풍	제조사 생산 중단(대체 : Aspirin (소아용)® Tab 100mg)
Dobutamine HCl	Dobutamine® Inj 2000mg	2000mg/500ml/Bag	CJ	제조사 생산 중단
Isosorbide mononitrate	Elroton® Tab 20mg	20mg/T	현대	2009-3차 약사위원회 결정 (소모부진)
Loperamide	Loperamide® Cap 2mg	2mg/C	휴온스	제조사 생산 중단(대체 : Lopmin® Cap 2mg)
Phenylephrine	Mydfin® 2.5% Eye Drop	2.5% 5ml/Bot	Alcon	제조사 생산 중단
Bacitracin + Neomycin + Polymyxin B	Banepo® Oint 20g	20g/Tube	대한	제조사 일시 생산 중단 (임시폐기) (임시대체 : Baspo® Oint 10g)