



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2009년 9월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전희진, 이미나

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Deferasirox (Exjade[®])

미FDA는 골수이형성증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS)인 60세 이상 환자에서 exjade(성분명 : deferasirox, chelating agent로 2세 이상 만성 빈혈 환자에서 수혈로 인한 철 과잉을 치료하는 약제) 복용이 다수의 약물유해반응 및 사망 발생과 관련 있는지 해당 안전성 자료를 검토 중이라고 공지하였다. 현재 제조사인 노바티스와 공동으로 혈액 관련 증상, 혈소판이 감소된 노인 환자에서 치명적인 위장관 출혈 및 급성신부전 등을 포함한 부작용 발생 위험에 대해 의료진에게 경고하기 위하여 해당 약품의 처방정보 중 급기, 경고, 주의 항목에 새로운 정보를 추가 중에 있다.

- FDA, 25/SEP/2009 -

국내 의약품 안전성 서한 및 사용상의 주의사항 변경

< 의약품 안전성 서한 >

■ Sitagliptin (Januvia[®])

미FDA에 따르면 Sitagliptin 성분 약제 시판 후 2006년 10월부터 2009년 2월 사이에 보고된 2건의 췌장 출혈(또는 괴사)을 포함한 급성췌장염 88건의 자료를 분석한 결과 이 중 58건(66%)은 입원을 했고 4건은 중환자실 치료를 받았다. 또한, 치료 개시 30일 이내 19건(21%)이 발병하였고, 47건(53%)은 치료 중단 시 증상이 회복되었으며 45건(51%)은 당뇨, 비만, 고콜레스테롤 또는 고중성지방혈증과 같은 췌장염 발생의 다른 위험인자 최소 1개 이상을 가지고 있었던 것으로 분석되었다. 미FDA는 이러한 사례와 sitagliptin 약물사이에 시간적 인과관계가 있는 것으로 믿고 있으며 급성 췌장염이 사망률이 높으므로 약물유해반응의 발생을 조기 진단하기 위하여 시타글립틴 및 시타글립틴/메트포르민을 복용한 환자에서 급성 췌장염 사례가 보고되었다는 내용이 포함되도록 처방정보를 개정하고, 해당 약제 복용 시작 또는 복용량 증가 후에 환자에서 췌장염 발생여부를 면밀히 모니터링하고, 복용 중 췌장염이 의심될 경우 복용을 중단할 것을 권고하였다.

- KFDA, 29/SEP/2009 -

< 사용상의 주의사항 변경 >

■ Lamotrigine (Lamictal[®])

용법·용량 항목에 라모트리진은 권고 용량으로 시작하는 것이 강력히 추천되며 주의 깊은 용량 증량 계획은 피부발진의 정도를 감소시킬 수 있다는 내용과 함께 2세 미만의 소아는 치료용량이 유지되는지를 확인하기 위해 소아의 체중이 모니터링 되어야 하며 체중변화가 발생할 때 용량은 재검토 되어야 한다는 내용이 추가되었다. 또한, Sodium valproate 제제를 복용중인 2세 미만의 환자에서 라모트리진의 사용은 권고되지 않는데, 이는 정확한 초기 용량 설정이 어렵기 때문이며 발진의 위험이 있으므로 권장되는 초기 용량 및 용량 증가율을 초과해서는 안 된다는 내용도 함께 반영되었다.

- KFDA, 10/SEP/2009 -

■ Amiodarone HCl (Cordarone[®] Inj 150mg)

이 약 투여 시 U파의 출현 및 재분극의 지연과 관련된 QT간격의 연장 등 심전도상의 변화가 나타날 수 있으나 이는 이 약의 약물학적 적용에 의한 것으로 독성을 나타내는 것은 아니다. 고령자는 심박동수가 현저히 감소될 수 있고, 2도 및 3도의 방실차단, 동방차단 또는 2점유속차단(bifascicular block)이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다는 내용이 경고 항에 추가되었다.

- KFDA, 30/SEP/2009 -

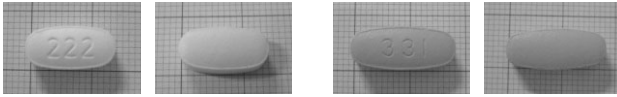
■ Doxazosin mesylate (Cadil[®] Tab, Cardura-XL[®] Tab)

임상연구에 의하면 이상반응으로 보고된 저혈압 발생률이 70세 미만의 환자와 비교했을 때 70세 이상의 환자에서 높게 나타났는데, 그 이유는 독사조신에 대한 전신노출 증가, 기립성 저혈압 증가 경향 또는 혈관확장제에 대한 민감성 증가 때문인 것으로 보인다라는 내용이 추가되었다.

- KFDA, 30/SEP/2009 -

신약소개

Cozaar XQ[®] Tab (코자 엑스큐[®] 정)(Amlodipine camsylate+Losartan potassium)



5+50mg

5+100mg

1) 성상

흰색(5+50mg), 분홍색(5+100mg)장방형 필름 코팅정제

2) 약리작용

- Calcium channel blocker + Angiotensin II receptor antagonist

3) 적응증

- Amlodipine or Losartan monotherapy로 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

4) 용법 · 용량

- 5+50mg or 5+100mg Qd
- 중증의 간장애, 75세 이상의 고령, 18세 이하의 소아 환자 : not recommended

5) Pharmacodynamic/Kinetics

< Amlodipine >

- Absorption : Oral - well absorbed
- Bioavailability : 64~90%
- Distribution : Vd : 21L/kg
- Duration : 24 hours
- Onset time : 30~50 minutes
- Protein binding : 93~98%
- Metabolism : Hepatic(90%) to inactive metabolite
- t_{1/2} : 30~50 hours; increased with hepatic dysfunction
- Tmax : 6~12 hours
- Excretion : Urine (10% as parent, 60% as metabolite)

< Losartan >

- Bioavailability : 25~33%; AUC of E-3174 is four times greater than that of losartan
- Distribution : Vd - Losartan : 34 L; E-3174 : 12 L ; does not cross BBB
- Onset time : 6 hours
- Protein binding : High
- Metabolism : Hepatic (14%) via CYP2C9 and 3A4 to active metabolite, E-3174 (40 times more potent than losartan); extensive first-pass effect
- t_{1/2} : Losartan : 1.5~2 hours; E-3174 : 6~9 hours
- Tmax : Losartan : 1 hours; E-3174 : 3~4 hours
- Excretion · Urine (4% as unchanged drug, 6% as active metabolite)
- Clearance : Plasma : Losartan : 600mL/minute; E-3174 : 50mL/minute

6) Drug Interaction

- Amlodipine : Metabolism/Transport Effect Substrate of CYP3A4 (major); inhibits CYP1A2 (moderate), 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 (weak)
- Losartan : Metabolism/Transport Effect Substrate of CYP2C9 (major), inhibits CYP 1A2, 2C19, 3A4 (weak), 2C8, 2C9 (moderate)

· Amlodipine or Losartan에 의해 효과 증가

Amlodipine	Losartan
Amifostine, rituximab	
CYP1A2 substrates, neuromuscular-blocking agents, nitroprusside, phenytoin, tacrolimus, Mg. salts,	ACE inhibitors, CYP2C8 & CYP2C9 substrates, lithium, K-sparing diuretics

· Amlodipine or Losartan의 효과 증가

Amlodipine	Losartan
Antifungal (azole derivatives, systemic), diazoxide, herb (hypotensive properties), prostacyclin analogues, fluconazole	
α blockers, CCB (non-DHP), cyclosporine, CYP3A4 inhibitor, dasatinib grapefruit juice, macrolide antibiotics, Mg. salts, protease inhibitors, quinupristin	CYP2C9 inhibitors, diazoxide, eplerenone, fluconazole, herbs (hypoglycemic properties), K salts, prostacyclin analogues, trimethoprim

· Amlodipine 의해 효과 감소 : Clopidogrel, quinidine

· Amlodipine or Losartan의 효과 감소

Amlodipine	Losartan
CYP3A4 Inducers, deferasirox, herbs (CYP3A4 inducer), herbs (hypertensive properties), methylphenidate, rifamycin derivatives, yohimbine	
Barbiturates, Ca. salts, carbamazepine, nafcillin	CYP2C9 inducers, NSAIDs

7) 이상반응

< Amlodipine >

- Peripheral edema (2~15% dose related), headache (7%), fatigue (4%), nausea (3%), flushing/dizziness (1~3%), palpitation (1~4%), somnolence/rash/pruritus/male sexual dysfunction/abdominal pain/dyspepsia/weakness/dyspnea (1~2%)

< Losartan >

- > 10% : Fatigue/hypoglycemia/weakness/anemia (14%), UTI (13%), chest pain (12%)
- 1~10% : Bronchitis (10%), diarrhea (8.5%), URI (8%), hypotension/cough/cellulitis/back pain/muscular weakness (7%), hypoesthesia/gastritis/knee pain (5%), orthostatic hypotension/dizziness/fever/weight gain (4%), sinusitis (3.5%), abdominal pain/nausea/nasal congestion (2%)

8) 주의사항

- 급기 : Hypersensitivity to dihydropyridine derivatives or losartan, 임부, 수유부, 중증 간기능 장애 환자, 중증 대동맥관협착증 환자, shock 환자

9) Pregnancy Risk Factor :

- Amlodipine : C
- Losartan : C (1st trimester), D (2nd & 3rd trimesters)

10) Lactation : Enters breast milk/not recommended

11) 함량 및 제형 : 5+50mg/T, 5+100mg/T

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

Journal Review

Choice of therapy in essential hypertension: Recommendation

<Introduction>

고혈압 치료제를 처음 사용할 때 표준화된 물은 없다. 고혈압의 초기치료에 사용되는 약물에 대한 Recommendation을 소개하고, 단일약제와 병용약제를 사용한 치료에 대해 논해보고자 한다. 특별한 적응증을 가진 환자는 논외로 한다.

<Initial Monotherapy>

초기 단일약제 투여로 대부분의 경미한 본태성 고혈압 환자들은 혈압이 잘 조절된다. 그러나 혈압이 목표혈압보다 20/10mmHg 이상인 경우 단일 약제로는 조절되지 않을 수 있다. 이런 환자의 경우 초기에 병용약제를 투여하는 것이 추천된다.

General principles

특정 적응증이 있는 경우를 제외하고, 주로 처방되는 3가지의 Main class 약물로 thiazide diuretics, long-acting calcium channel blockers, ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers(ARB)가 있다. 혈압이 유사할 경우 위 세 가지 약물군의 efficacy는 거의 동일하다. Beta-blockers는 특별한 적응증 없이는 추천되지 않는데, 그 이유는 특히 노인 환자에서 뇌경색, 관상동맥질환 같은 심혈관계 질환을 증가시키기 때문이다. ALLHAT trial 이후 JNC7 등의 추천으로 경미한 고혈압 환자의 초기 단일약제로 저용량의 hydrochlorothiazide(12.5mg to a maximum of 25mg/day) 처방이 일반적이거나, hydrochlorothiazide는 chlorthalidone보다 심혈관계 질환 예방에 더 유효하다는 증거가 없고 반감기가 오히려 짧다. 따라서 본문에서는 Thiazide diuretics로 ALLHAT trial 에서 최상의 결과를 낸 chlorthalidone(12.5mg to a maximum of 25mg/day)을 추천한다.

Monotherapy based upon age and race

젊은 환자에서는 ACE inhibitor, ARB, beta-blocker가 효과가 좋으나 beta-blocker는 특별한 적응증 없이는 추천되지 않는다. 나이가 많은 환자나 흑인 환자에서는 Thiazide diuretics와 long-acting calcium channel blocker가 효과가 좋는데 이는 혈중 레닌 활성도(renin activity)가 낮기 때문이다.

Sequential monotherapy

First-line agent로 혈압이 조절되지 않으면 다른 약물로 전환하고 이도 효과가 없으면 또 다른 약물로 전환하는데 60~80%의 경미한 고혈압 환자는 이 방법으로 혈압을 조절할 수 있다. 용량을 올리는 것은 약효의 증가보다 부작용의 발현가능성을 높인다(정상 신기능 환자에서 ACE나 ARB는 예외이다). 따라서 혈압이 조절되지 않을시 약의 용량을 높이기보다는 다른 약물로 전환하는 것이 좋다. 한 가지 약제로 혈압이 조절 되는 것이 최상이나 초반에 단일약제로 조절되었던 환자 중 26~33%는 1년 이내, 40~43%는 5년 이내 2차 약제 추가가 필요하다.

Drug dosing and drug frequency

용량-반응 곡선은 낮은 용량에서 가장 가파르게 증가한다. 낮은 용량에서 잘 반응하는 사람들은 부작용이 적으나 높은 용량으로 갈수록 부작용은 증가하고 혈압의 감소율은 떨어진다. Short acting drug을 하루 한번 복용하는 것이 다음 복용시간 전에 혈압이 상승할 가능성이 있으므로 하루 2회로 나누어 복용하는 것이 좋으나 환자의 복약순응도가 떨어지므로 long acting drug로 하루 1회 복용하는 것이 추천된다. 이때 다음 복용시간 전에 혈압을 측정해 보는 것이 현명하다.

<Combination Therapy>

Combination therapy에 대한 recommendation은 2003 JNC 7 report, 2004 British Hypertension Society guidelines, 2007 European Societies of Hypertension and Cardiology guidelines가 있지만 그 이후에 행해진 ACCOMPLISH trial(2008)이 combination therapy에 더 적절한 근거를 제시한다.

First-line therapy

혈압이 목표치보다 20/10mmHg 이상일 때 초기 치료 시 2가지 약제를 선정하여 투여함으로써 적절한 기간 내에 혈압을 목표치로 낮추게 되는데 Fix-dose combination 제제 사용이 환자의 복약 순응도를 높이고 약가를 낮춰준다. 노약자나 당뇨병자들에 있어서 기립성 저혈압 여부를 확인해야 한다. ACCOMPLISH trial에 근거하여 long-acting dihydropyridine calcium channel blocker와 long-acting ACE inhibitor/ARB의 병용을 추천한다. Thiazide diuretics와 ARB의 복합제로 잘 조절되고 있는 환자라도 thiazide diuretics를 long-acting dihydropyridine calcium channel blocker로 전환하도록 추천한다.

Addition of a second drug

1가지 약제로 혈압이 조절되지 않을 때 2차 약제를 추가하는 방법이다. Long-acting dihydropyridine calcium channel blocker와 long-acting ACE inhibitor/ARB의 병용이 적절하므로 둘 중 한 가지 약제로 조절 중이라면 다른 한 가지를 더 추가하면 된다. 만일 Thiazide diuretics로 조절 중이던 환자가 약을 추가해야 한다면 thiazide를 끊고 제시한 병용약제요법으로 전환하도록 추천한다. Beta-blocker는 혈압조절만으로는 쓰이지 않으나 indication이 있던 환자라면 약물을 추가할 때 thiazide diuretics나 dihydropyridine calcium channel blocker를 추가하는 것이 좋다. Beta-blocker가 레닌의 분비를 저해하여 angiotensin II의 생성이 감소하기 때문에 ACE inhibitor나 ARB는 효과적이지 않다. 또한 Verapamil 이나 diltiazem 과는 주의하여 사용하여야 하는데 이런 약들이 cardiac depressant effect를 증가시켜 bradycardia나 heart block을 가속화시킬 수 있기 때문이다.

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (8/13 ~ 9/29)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Losartan K + Amlodipine	Cozaar XQ [®] Tab	50+5mg/T, 100+5mg/T	MSD	-
Risedronate	Ostron [®] Tab 35mg	35mg/T	동아	품목추가
Lafutidine	Stogar [®] Tab 10mg	10mg/T	보령	Zantac [®] Tab 150mg 대체
Enteral Nutrition Liquid	Encover [®] Sol.	200ml/Bag, 400ml/Bag	EN Otsuka/중외	완제수입, 품목추가
Methylprednisolone aceponate 0.1%	Topisol [®] Lotion 0.1%	20g/Tube, 50g/Tube	코오롱	품목대체 (Lacticare-HC [®] 2.5% Lo 60ml 대체)
Leuprorelin acetate	Lucrin [®] Depot PDS Inj 11,25mg	11,25mg/PDS	Abbott	완제수입, 함량추가
Vinorelbine	Vinorelbine [®] Inj	10mg/1ml/V, 50mg/5ml/V	Ebewe/명지	완제수입, 품목추가
Morphine sulfate	MS-Contin [®] Tab	10mg/T, 30mg/T	한국과파	임시 코드폐기 해제
Recombinant coagulation factor VIII	Advate [®] Inj (unit)	249unit/V, 499unit/V	Baxter/녹십자	완제수입, 품목대체 (Recombine [®] Inj 대체)
Minocycline HCl	Minocline [®] Dental Oint 0.5g	10mg/0.5g/EA	동국	비급여, 제형추가
Vacc. Antivenin (Snake venom antisera)	Kovax Antivenom [®] Inj 6000unit	6000unit/V	한국백신	품목대체 (Salmusa Antivenin [®] Inj 6000unit 대체)
Keratinocyte allograft	Kaloderm [®] (냉동보관)	2 × 10 ⁷ 개 이상/EA	테고사이언스	비재고품목
Allergen ext. (집먼지 진드기)	Staloral 300 [®] (Initial/Maintenance)	3V/SET	Stallergenes/보령	완제수입, 희귀의약품, 비재고품목, 비급여
Menatetrenone	Glakay [®] Soft Cap 15mg (원외)	15mg/C	대웅/에자이	원외전용
Esculoside + Neomycin B sulfate + Hydrocortisone+ Dibucaine HCl	Proctosedyl [®] Oint 15g (원외)	10+10+5+5mg/15g/Tube	한독/사노피-아벤티스	원외전용, 비급여, 일반약
Imiglucerase	Cerezyme [®] Inj 400unit (무상)	400unit/V	젠자임/삼오	무상약품
Fulvestrant	Faslodex Inj 250mg/5ml	250mg/5ml/PFS	아스트라제네카	완제수입, 비재고품목, 비급여

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Hydrocortisone sod,succinate	Corticap [®] Inj 100mg	100mg/V	근화	제조사 생산중단에 의한 임시 코드폐기 (대체 : Solucortef [®] Inj 100mg)
TPN solution (Peripheral)	Nutriflex [®] Lipid Peri 1875ml	1875ml/Bag	비브라운/중근당	제약사 일시적 수입중단에 의한 임시코드폐기
Tetracaine	Pantocaine [®] Inj 20mg	20mg/V	대한	제조사 생산 중단에 의한 코드폐기
Dextrose	10% DW (Pantocaine [®]) [®] 5ml	5ml/A	대한	제조사 생산 중단에 의한 코드폐기
Pentamidine Isethionate	Pentamidine [®] Inj 300mg	300mg/V	디비람	제조사 일시 생산중단에 의한 임시 코드폐기
Amino acids	Fravasol [®] 8.5% 500ml	500ml/Bag	CJ	2009-2차 약사위원회 결정

NEWS

| 약제팀소식 |



1. 아주대학교의료원 개원 15주년 기념식에서 약제팀 김옥주 님이 공로상 (병원장상)을 수상하였습니다. **축하합니다**
2. 9월 16일(수)~18일(금) 2009학년도 병원 약제부서 중견 리더 연수교육 (서울메이필드호텔)에 홍창성 약사가 참여하였습니다.
3. 9월 26일(토)~27일(일) 제9회 아시아 임상약학회(코엑스 컨벤션센터)에 이영희, 홍형숙, 이승화, 최승주 약사가 참석하였습니다.