



# Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2010년 2월 28일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전하진, 김기흥

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

## Topic News

### 해외 의약품 안전성 정보

#### ■ Erythropoiesis-Stimulating Agents(ESAs)

미FDA와 Amgen 사는 모든 Erythropoiesis-Stimulating Agents(ESAs)제제가 REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy) risk management program에 의해 사용되어야 하며, ESAs의 사용상의 위험과 이점에 대한 medication guide가 환자에게 제공되어야 한다고 공지하였다. 암환자에게 ESAs 사용 시 나타날 수 있는 위험성으로는 종양이 더 빨리 성장할 가능성, 일부 환자는 더 빨리 사망할 가능성, 일부 환자에서 심장마비, 심부전, 뇌졸중 등의 심각한 심장 질환을 유발하고 혈액응고가 나타날 가능성 등이 있다는 점이며, 환자는 ESAs 사용과 관련된 궁급증에 대해 담당 의료진과 상의하도록 권장하였다.

- FDA, 16/FEB/2010 -

#### ■ Deferasirox (Exjade®)

미FDA와 노바티스 사는 2세 이상에서 수혈로 인한 만성 철 과잉을 치료하는데 사용되는 엑스자이드 정이 신기능 및 간기능 장애, 위장관 출혈 등을 유발할 수 있다는 내용이 처방정보에 포함되었다고 공지하였다. 이와 관련이 있는 몇몇의 치명적인 사례가 보고 되었으며, 고령, 고위험 골수이형성증후군(myelodysplastic syndromes), 신기능 및 간기능 장애 환자, 혈소판 감소 환자 등에서 더 빈번하게 관찰되었다. 그러므로 해당 약제 투여 시에는 Serum creatinine/creatinine clearance, serum transaminases/bilirubin 등의 임상 검사치를 측정함과 동시에 환자를 면밀히 모니터링 하도록 권장하였다.

- FDA, 18/FEB/2010 -

### 국내 의약품 안전성 정보

#### 의약품 안전성 서한

#### ■ Rosiglitazone 성분 함유 제제

최근 미국에서 당뇨병 치료제인 아반디아 정의 안전성과 관련하여 2007년 미FDA 자문위원회 외부 전문가 의견이 포함된 내부문건을 근거로 심부전 위험성이 있으므로 시장에서 퇴출되어야 한다는 논란에 대해 FDA는 현재 「심혈관계 안전성 평가를 위한 임상시험」(RECORD) 자료를 검토하고 있고, 급년 7월 예정인 미FDA 공개 자문회의를 통해 안전성과 관련된 입장을 밝히겠다고 발표하였다. 이에 식약청(KFDA)은 3월 2일 안전성서한을 발표하고 이미 "중증의 심부전 환자 투여금지" 경고항 포함 등 허가사항이 강화된 바 있으므로 보다 안전한 사용을 위하여 사용상의 주의사항 등 허가사항을 철저히 준수하여 줄 것을 당부하였다.

#### [ 의료전문가를 위한 추가 정보 ]

1. 로시글리타존 처방 시 제품 라벨의 '박스 경고 내용' (아래) 등을 준수할 것
  - 뉴욕심장학회(NYHA) 3급이나 4급 심부전 환자에 로시글리타존 사용은 금기다. 또한 심부전 증상이 있는 환자에 투여는 권고되지 않는다.
  - 로시글리타존은 일부 환자에서 울혈성 심부전을 야기하거나 악화시킨다. 의료전문가는 치료 시작 후와 증량 후 심부전의 증상과 증후(과도하고 급격한 체중 증가, 호흡곤란, 부종)가 있는지 모니터링 해야 한다.
  - 로시글리타존과 심근 허혈 위험에 대한 데이터는 확정적이지 않다.
  - '로시글리타존의 임상적 유용성', '다른 당뇨병약의 유익성/위험성', '통제가 잘되지 않은 혈당의 위험' 을 모두 고려해 로시글리타존 치료의 위험에 대해 환자와 논의할 것
2. 당뇨병약 투약법 준수의 중요성에 대해 환자와 논의할 것

- FDA, 2/MAR/2010 -

#### 사용상의 주의사항 변경

#### ■ Ertapenem (Invanz®)

해당 제제의 사용상의 주의사항 중 약물상호작용이 추가되었는데 발프로산 또는 디발프로엑스나트륨을 환자에게 병용투여했을 때 발프로산 농도가 치료 농도 이하로 감소될 수 있으며, 이로 인해 발작의 위험이 높아질 수 있다는 것이다. 약물상호작용의 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, In vitro 및 동물시험 자료를 통해 발프로산의 글루쿠로나이드 대사체(VPA-g)가 가수분해되어 발프로산으로 전환되는 것을 카바페넴계 항생제가 저해함으로써 발프로산의 혈중농도를 감소시키는 것으로 생각된다는 내용이다.

- KFDA, 9/FEB/2010 -

## 신약소개

Isentress<sup>®</sup> Tab (이센트레스<sup>®</sup>정) 400mg  
(Potassium Raltegravir)



## 1) 성상

분홍색의 타원형 필름코팅정

## 2) 약리작용

- Antiretroviral agent, Integrase inhibitor
- Inhibit the catalytic activity of HIV-1 integrase (encoded by the pol gene of HIV) → Prevent integration of the proviral gene into human DNA.

## 3) 적응증

- Antiretroviral agent (Protease inhibitor, nucleoside reverse transcriptase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) 치료 경험이 있는, 각 계열에서 적어도 한 가지 이상의 의약품에 실패한 HIV 감염 성인 환자의 치료를 위한 다른 antiretroviral agent와 병용요법

## 4) 용법 용량

- 16세 이상 성인 : 400mg Bid

## 5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption: AUC increased 19% with high-fat meal
- Protein binding : 83%
- Metabolism : Primarily hepatic glucuronidation mediated by UGT1A1
- Half-life elimination : 9 hours
- Time to peak, plasma : 3 hours
- Excretion : Feces (51%, as unchanged drug), urine (32%; 9% as unchanged drug)

## 6) Drug Interaction

- Increased Effect/Toxicity: Atazanavir (with or without ritonavir), or other drugs which inhibit UGT1A1, may increase the levels/effects of raltegravir.
- Decreased Effect : Rifampin, or other drugs which induce UGT1A1, may decrease the levels/effects of raltegravir.

## 7) 이상반응

- Cardiovascular : Hypertension (3%)
- Central nervous system : Fatigue (8%), dizziness (4%), insomnia (4%), headache (2%)
- Dermatologic : Rash (5%), pruritus (3~4%), folliculitis (2%)
- Endocrine & metabolic : Glucose increased (2~8%), total cholesterol increased (grade 2: 16%; grade 3: 6%), LDL-cholesterol increased (grade 2: 9%; grade 3: 4%), hypertriglyceridemia (grade 3: 4%)

- Gastrointestinal : Abdominal pain (5%), lipase increased (4%), amylase increased (2~3%), gastroenteritis (3%), nausea (2%), constipation (2%), vomiting (4%), anorexia (2%)
- Hematological : Absolute neutrophil count decreased (grade 4: 1%), anemia (grade 3: 1%), platelets decreased (grades 3/4: <1%)
- Hepatic : AST increased (3~9%), hyperbilirubinemia (4~5%), ALT increased (3%), alkaline phosphatase increased (2%)
- Neuromuscular & skeletal : Arthralgia (3%), extremity pain (3%), weakness (2%), creatine kinase increased (2%)
- Renal : Creatinine increased (3%)
- Respiratory : Nasopharyngitis (6%), cough (5%), influenza (3%), sinusitis (3%)
- Miscellaneous : Herpes zoster (4%), lymphadenopathy (3%), anogenital warts (2%)

## 8) 주의사항

- 경고
  - Immune reconstitution syndrome : Patients may develop immune reconstitution syndrome resulting in the occurrence of an inflammatory response to an indolent or residual opportunistic infection; further evaluation and treatment may be required.
  - Potential for interactions : Use caution with medications known to induce (eg, rifampin) or inhibit (eg, atazanavir) UGT1A1 glucuronidation, as serum levels/therapeutic effects may be reduced or increased, respectively.
- 금기
  - : Hypersensitivity to raltegravir or any other component of the formulation

## 9) Pregnancy Risk Factor : C

## 10) Lactation

: Excretion in breast milk unknown/contraindicated

## 11) 함량 및 제형 : 400mg/T

\* 참고문헌 : Package Insert

DI Handbook 17th Ed.

## Antiretroviral agents

Human immunodeficiency virus(HIV) 감염의 치료는 항레트로바이러스제 사용으로 급격한 변화를 가져왔으며 다약제 처방은 AIDS 진행, 기회감염, 입원, 사망 등을 감소시키는 결과를 가져왔다. 처방 시 약제의 선택은 주로 다섯 개의 분류에 속하는 20여개 이상의 항레트로바이러스제 약물을 조합하여 처방하며 점점 더 복잡해지고 있다. 초기 치료에 사용되는 약제는 Nucleoside(and nucleotide) reverse transcriptase inhibitors(NRTIs), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs), Protease inhibitors(PIs), Integrase inhibitors(IIs), CCR5 antagonists 등이 있다.

일반적으로 HIV drug regimen은 "backbone"과 "base"로 설명하는데, backbone은 NRTI 중 두 개, base는 NNRTI 또는 PI 로 보통 3가지 약제로 구성되며, 한 가지 약제만 단독으로 사용하지 않는다. 단일요법보다는 2제 병용요법이, 2제 병용요법보다 3제 병용요법이 바이러스 억제효과와 내성 방지 면에서 더 우수하기 때문이며, 특히 단백분해효소 억제제를 포함하는 3제 병용요법은 혈중 HIV를 검출 한계 미만으로 억제하고 CD4+T림프구 수를 증가시킨다. 뿐만 아니라 3제 병용요법은 AIDS로 진행되는 것을 막고 생존 기간도 연장시키는 것이 여러 임상시험에서 확인되었다. 각 약제에 대해 간단히 살펴보면 아래와 같다.

### 1. CCR-5 antagonist

CCR-5 길항제인 Maraviroc은 Combivir와 조합하였을 때 efavirenz와 효과가 비슷하지만, 내성이 잘 나타나지 않는다.

### 2. Protease inhibitors (PIs)

NNRTIs와 비교 시 lopinavir/ritonavir(LPV/r)을 first-line therapy로 선택할 때의 장점은 ritonavir을 병용한 다른 PIs 사용과 대체로 유사하다.

다른 PIs에는 darunavir(DRV), saquinavir(SQV), atazanavir(ATV), fosamprenavir(FPV)가 있다.

< Boost : ritonavir가 CYP450 3A4를 억제 시켜 다른 약물의 혈중 농도를 높이는 특징 >

Boosted atazanavir와 boosted darunavir 둘 다 장기간 사용 시 LPV/r 보다 더 효과적이며, 96주 때 VL 50 copies/ml 이하로 바이러스를 억제하는 속도는 atazanavir가 LPV/r 보다 뛰어났다. Atazanavir와 fosamprenavir는 ritonavir 없이 환자에게 사용 할 수도 있지만 boosted 되었을 때 더 효과적인 것으로 알려져 있다.

#### - Lopinavir/ritonavir

: 가장 광범위하게 연구된 약으로 일관되고 지속적인 효과를 보여주고 있다. Randomized controlled trials에서 LPV/r과 nelfinavir, saquinavir를 비교한 결과 LPV/r이 nelfinavir 또는 saquinavir 보다 바이러스 억제효과가 더 뛰어났다. LPV/r의 이점으로 ritonavir와의 coformulation, 지속적인 효능과 내약성이 7년 동안 증명된 점이며, 단점으로는 지방이영양증, 위장장애를 포함하여 atazanavir 또는 darunavir에 비해 바이러스 억제 효과가 떨어진다는 점이다. LPV/r은 PI에 ritonavir가 결합된 것으로 DHHS guideline에서는 치료를 처음 시작하는 환자에는 권장되나, 치료 경험이 있는 환자 및 임신부에게는 추천되지 않는다.

#### - Fosamprenavir

: Fosamprenavir(FPV/r)를 하루 2번 복용하는 것이 abacavir-lamivudine을 병용하는 LPV/r 투여군과 비교 시 항바이러스 효과, 안전성, 내약성이 유사하였다.

#### - Atazanavir

: ATV/r은 다른 PIs에 비해 위장장애가 적고, 하루 1번 복용하며 good potency를 가진 것이 장점이나, 이상적인 흡수를 위해 위산과 음식물이 필요하고, indirect bilirubin 상승으로 황달을 유발할 수 있는 점이 단점으로 지적된다.

#### - Saquinavir

: Saquinavir은 ritonavir와 boosted 될 수 있지만, 반드시 음식과 함께 복용해야 한다.

#### - Darunavir

: 과거 Darunavir(DRV)는 다약제 내성을 보이는 HIV 감염 환자에게 구제요법으로 고려되었다. 그러나 ARTEMIS의 96주간 연구 자료는 DRV/r군의 환자들이 LPV/r 환자군보다 높은 비율로 바이러스를 억제하는 것으로 나타났다.

#### - First generation protease inhibitors

: Nelfinavir와 indinavir과 같은 protease inhibitors의 1세대 약물들은 다른 약물에 비해 부작용, 다약제 복용의 불편함, 전체적으로 낮은 효능 때문에 HIV 감염된 환자의 초기 치료 시 선호되지 않는다.

### 3. Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

#### - Efavirenz

: Efavirenz(EFV)는 1998년부터 광범위하게 사용되었으며 적은 약물 개수 복용, 지속성, 탁월한 효능 등의 이점이 있고, 적은 CD4 cell 수, 높은 pretreatment viral loads를 가진 환자군에서 효과가 증명되었다. EFV의 주요 문제점은 비록 시작 초기 2~3주에 제한적이긴 하나 CNS 독성이 흔하게 나타나는 점이다. 환자는 치료 전에 이런 부작용에 대해 상담 받아야 하며, 일부 전문가들은 우울증 같은 심각한 정신 질환이 있는 환자는 EFV보다 다른 대체약을 고려하기도 한다. Efavirenz의 pregnancy risk factor가 class D로 분류되므로 임신 후 첫 3개월은 반드시 투여를 피해야 하고, efavirenz 내성의 발현은 nevirapine에 교차내성으로 나타난다.

- Nevirapine

: Nevirapine(NVP)의 효능은 efavirenz와 비슷하나 독성이 더 강하며 합병증으로 간괴사 및 중대한 피부계 반응 등이 나타난다. 그래서 Efavirenz는 HIV의 초기 치료를 위한 NNRTI agent로 선호되나, efavirenz 사용 시 환자에게 중대한 부작용이 나타났거나 first trimester인 임신부 또는 임신계획이 있는 여성 환자인 경우 nevirapine이 대체 NNRTI로 사용될 수 있다. CD4 수가 250 cell/ $\mu$ l 보다 많은 여성 또는 400 cell/ $\mu$ l 이상인 남성 환자는 간조직 괴사와 같은 중요한 위험요소가 있어서 NVP를 복용하면 안 된다. Nevirapine은 하루 1번 200mg 씩 14일간 복용하고, 용량 증가 시 유지용량으로 하루 2번 200mg씩 복용한다.

- Delavirdine

: Delavirdine은 ART(Antiretroviral therapy)에서 효능에 대한 자료가 적고 하루 3번 복용하기 때문에 거의 사용되지 않는다.

4. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

NRTI는 보통 tenofovir(TDF)와 emtricitabine(FTC)(Truvada), abacavir(ABC)와 lamivudine(3TC)(Epzicom), zidovudine(ZDV)과 lamivudine(3TC)(Combivir)이 짝을 이루고 있다. Combivir(Zidovudine/lamivudine)는 두 가지 성분이 들어있는 복합제로 환자의 복용 편의를 향상시킨 장점이 있으나, zidovudine이 위장장애, 피로, 빈혈을 발생시킬 수 있고, 하루 2번 복용하는 불편함 때문에 점차 하루 1번 복용하는 Truvada(tenofovir/emtricitabine)와 Epzicom(abacavir/ lamivudine)이 처방에서 더 선호되고 있다. TDF 사용은 Fanconi syndrome을 포함한 신장 손상을 드물게 유발하나, creatinine clearance가 50ml/min 보다 작은 환자에서는 신중하게 처방되어야 한다.

5. Integrase inhibitors

Integrase inhibitor는 raltegravir가 유일하며, 안전성이 높은 강력한 anti-HIV 약물이다. 이 약의 장점은 지질에 대한 영향이 적다는 점이며 단점은 하루 2번 복용한다는 것이다.

- John G Bartlett, MD, www.uptodate.com, vers. 17.3:30.09.2009 -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (2/3 ~ 2/12)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Methoxy polyethylene glycol-epoetin $\beta$	Mircera <sup>®</sup> Inj 200mcg/0.3ml	200mcg/0.3ml/PFS	Roche	완제수입, 함량추가
Epinephrine	Epipen(성인용) <sup>®</sup> Inj 0.3mg (원외)	0.3mg/EA	희귀의약품센터	희귀의약품, 함량추가, 원외전용
Ergotamine tartrate + Caffeine	Craming <sup>®</sup> Tab (원외)	1+100mg /T	크라온	품목추가, 원외전용
Alglucosidase alfa	Myozyme <sup>®</sup> Inj 50mg	50mg/V	Genzyme/삼오	희귀의약품, 완제수입, 비재고
Cimicifugae + Sepia + Ignatia + Sanguinaria	Klimaktoplan <sup>®</sup> Tab (원외)	25+25+25+25mg/T	DHU/카리타스	완제수입, 품목대체, 원외전용, 비급여
Vitamins + Minerals	Centrum Silver <sup>®</sup> Tab (원외)	-	Wyeth	완제수입, 품목추가, 원외전용, 비급여, 일반약
Atorvastatin	Lipitor <sup>®</sup> Tab 80mg (원외)	80mg/T	Pfizer/제일	함량추가, 원외전용
Olmesartan medoxomil	Olmotec <sup>®</sup> Tab 40mg (원외)	40mg/T	대웅	함량추가, 원외전용
Letrozole	Lenara <sup>®</sup> Tab 2.5mg (원외)	2.5mg/T	광동	품목추가, 원외전용
Hydroquinone	Laviquin <sup>®</sup> Cr. 4% 15g (원외)	4%, 15g/Tube	동성/토탈 헬스포인트	품목대체, 원외전용, 비급여, 일반약

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Gliquidone	Glurenorm <sup>®</sup> Tab 30mg	30mg/T	한국베링거	제약사 수입중단
Vacc. Influenza Virus	Fluad <sup>®</sup> Inj 0.5ml (65세이상)	0.5ml/PFS	Novartis	인플루엔자 백신접종 수요 급감

약제팀소식

- 2010-1차 약사위원회가 4월 21일(수) 오후 5시 별관 4층 A room에서 개최될 예정입니다.
- 2월 24일~3월 7일 동안 실시된 아이티 지진 재난지역 긴급의료봉사단 활동에 김민정 약사가 참여하였습니다.