



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2008년 2월 29일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 방은숙, 전하진

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

Topic News

의약품 안전성 정보

■ Antiepileptic Drugs (성분명: Carbamazepine, Felbamate, Gabapentin, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Pregabalin, Tiagabine, Topiramate, Valproate, Zonisamide)

FDA는 간질, 정신과 및 다른 질환 치료 시 사용되는 11개의 약물에 대한 placebo-controlled clinical studies의 자살 행동 또는 관념에 대한 분석 자료에서 항전간약을 복용한 환자군(0.43%)이 위약을 복용한 환자군(0.22%) 보다 위험성이 거의 두 배이고, 약물을 복용하기 시작한 초기 1주일 경 나타나 24주 동안 계속된 것으로 보고하였다.

이 결과는 11개 약물에서 거의 동일하였으며, Relative Risk(RR)는 간질인 환자군에서 더 높게 나타나 현재 항전간약을 복용하거나, 복용하기 시작한 모든 환자에서 자살 관념, 행동, 우울증 악화 등 눈에 띄는 행동 변화를 주의 깊게 모니터링할 것을 권고하였다.

- Dear Healthcare Professional Letter, FDA, 31/JAN/2008 -

사용상 주의사항 변경

■ Azithromycin (Zithromax® Tab, Zithromax® Syr, Zithromax® Inj.)

Azithromycin을 포함한 거의 모든 항박테리아제제에 대해 Clostridium difficile에 의한 설사(Clostridium difficile associated diarrhea, CDAD)가 보고 되었는데, 경증의 설사 내지 치명적인 대장염에 이르는 이상반응이 나타났다. CDAD는 항생제 투여 후 설사 증세를 보인 모든 환자에게 고려되어야 하며, 항박테리아제제를 투여한 지 2개월 이상 지난 후에도 보고 될 수 있으므로 주의 깊은 관찰이 필요하다는 내용과 백당이 포함되어 있으므로 당뇨병 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다는 내용을 추가하였다.

- KFDA,14/FEB/2008 -

■ Olanzapine (Zyprexa® Tab, Zyprexa Zydis® Tab)

위약대조군 임상시험의 olanzapine 치료 환자에서 혈액 중 지질의 바람직하지 않은 변화(콜레스테롤 수치 상승)가 관찰되었다. 지질 변화는 임상적으로 적절하게 관리되어야 하고, QTc 지연, 심실빈맥/세동과 돌연사 등의 심장계 이상(매우 드물, < 0.01%), 정맥혈전색전증(폐색전증과 심정맥 혈전증 포함) 등의 혈관계 이상(매우 드물, < 0.01%), 간세포, 담즙울체 또는 혼합 간손상 등의 간염, 탈모증 등의 이상반응을 추가하였다.

- KFDA, 14/FEB/2008 -

건강보험 소식

약제명	관련근거	세부 인정기준																																				
methylphenidate HCl 서방형경구제 (품명:콘서타OROS 서방정, 메타데이트 CD서방캡셀)	보건복지부 고시 2005-40호 (2005.7.1)	6~18세로서 ADHD(Attention deficit hyperactivity disorder : 주의력결핍, 과다행동장애) 상병이 확진된 경우 인정함																																				
참고사항		ADHD 관련 약제 수가 <table border="1"> <thead> <tr> <th>수가코드</th> <th>수가명</th> <th>수가(원)</th> <th>급여구분</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M1MM0252</td> <td>콘서타오로스 서방정 18mg</td> <td>1,254</td> <td rowspan="5">급여</td> </tr> <tr> <td>M1MM0253</td> <td>콘서타오로스 서방정 27mg</td> <td>1,625</td> </tr> <tr> <td>M1MM0254</td> <td>메타데이트 씨디 서방캡셀 10mg</td> <td>627</td> </tr> <tr> <td>M1MM0255</td> <td>메타데이트 씨디 서방캡셀 20mg</td> <td>939</td> </tr> <tr> <td>M1MM0256</td> <td>메타데이트 씨디 서방캡셀 30mg</td> <td>1,176</td> </tr> <tr> <td>M1MA067</td> <td>스트라테라 캡셀 10mg</td> <td></td> <td rowspan="5">비급여</td> </tr> <tr> <td>M1MA0671</td> <td>스트라테라 캡셀 18mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>M1MA0672</td> <td>스트라테라 캡셀 25mg</td> <td>3,926</td> </tr> <tr> <td>M1MA0673</td> <td>스트라테라 캡셀 40mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>M1MA0674</td> <td>스트라테라 캡셀 60mg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	수가코드	수가명	수가(원)	급여구분	M1MM0252	콘서타오로스 서방정 18mg	1,254	급여	M1MM0253	콘서타오로스 서방정 27mg	1,625	M1MM0254	메타데이트 씨디 서방캡셀 10mg	627	M1MM0255	메타데이트 씨디 서방캡셀 20mg	939	M1MM0256	메타데이트 씨디 서방캡셀 30mg	1,176	M1MA067	스트라테라 캡셀 10mg		비급여	M1MA0671	스트라테라 캡셀 18mg		M1MA0672	스트라테라 캡셀 25mg	3,926	M1MA0673	스트라테라 캡셀 40mg		M1MA0674	스트라테라 캡셀 60mg	
수가코드	수가명	수가(원)	급여구분																																			
M1MM0252	콘서타오로스 서방정 18mg	1,254	급여																																			
M1MM0253	콘서타오로스 서방정 27mg	1,625																																				
M1MM0254	메타데이트 씨디 서방캡셀 10mg	627																																				
M1MM0255	메타데이트 씨디 서방캡셀 20mg	939																																				
M1MM0256	메타데이트 씨디 서방캡셀 30mg	1,176																																				
M1MA067	스트라테라 캡셀 10mg		비급여																																			
M1MA0671	스트라테라 캡셀 18mg																																					
M1MA0672	스트라테라 캡셀 25mg	3,926																																				
M1MA0673	스트라테라 캡셀 40mg																																					
M1MA0674	스트라테라 캡셀 60mg																																					

신약소개

Vesicare® Tab (Solifenacin Succinate)

1) 조성 및 성상

상품명	유효성분	성상	과립(***), 중량(μg)			속량코드
			알민	알민	속연	
베사케어정 5mg	옥산신 솔리펜아신	분말 알민서의 정형 황색구형정	153	153	153	▲150
			7.5mm	3.5mm	중량 0.154g	
			알민	알민	속연	
베사케어정 10mg	옥산신 솔리펜아신	분말 알민서의 정형 황색구형정	153	153	153	▲151
			7.5mm	3.5mm	중량 0.154g	
			알민	알민	속연	

2) 약리작용

- Muscarinic receptors를 저해하여 방광 수축을 감소시키고 residual urine volume을 증가시켜 배뇨 근압을 감소시킨다.
- Anticholinergics

3) 적응증

- 절박성 요실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성 방광 증상의 치료

4) 용법 용량

- 성인 (고령자 포함) : 1일 1회 5mg (Max. 10mg/day)
- 신장애 환자 (≤ CrCl 30ml/min) : 5mg/day
- 간장애 환자 (Child-Pugh B) : 5mg/day

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Bioavailability : 90%
- Distribution : Vd : 600 L
- Protein binding : 98% (α- acid glycoprotein)
- Metabolism : Extensive hepatic
- Half-life elimination : 45~68 hrs (chronic dosing)
- Time to peak, plasma : 3~8 hrs
- Excretion : Urine (69%, 미변화체로서 15% 이하), feces (23%)

6) Drug Interaction

- Solifenacin level 증가 : Azole antifungals, ciprofloxacin, clarithromycin, diclofenac, doxycycline, erythromycin, ketoconazole, imatinib, isoniazide, nefazodone, nicardipine, propofol, protease inhibitor, quinidine, verapamil (CYP3A4 Inhibitor)

- Solifenacin level 감소 : aminoglutethimide, carbamazepine, nafcillin, nevirapine, phenobarbital, phenytoin (CYP3A4 Inducer)

7) 이상반응

- 10% : Xerostomia (11-28%), constipation (5-13%)
- 1-10% : Edema, hypertension, dizziness, fatigue, depression, nausea, dyspepsia, upper abdominal pain, vomiting, UTI, Urinary retention, blurred vision, dry eyes, cough, pharyngitis, influenza
- 1% : Angioneurotic edema, GI obstruction

8) 주의사항

- 급기 : 요폐 증상환자, 중독성 거대결장을 포함한 중증의 위장관 상태환자, 중증 근무력증 환자, 협우각 녹내장환자, 혈액투석환자, 중증 간장애 환자(Child-Pugh C), 중증 신장애환자이거나 중등도 간장애환자이면서 강력한 CYP3A4 저해제 투약환자, 갈락토오스 불내성/Lapp 유당분해효소 결핍/포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제를 가진 환자
- 다른 항콜린성 약물들처럼 이 약에 의해 시야 흐림, 졸림, 피로가 드물게 나타날 수 있으므로 운전 및 기계조작능력에 부정적 영향을 미칠 수 있다.
- 과량 투여 시 처치 : 급성 과량 투여에 대한 보고는 없으나 활성탄으로 치료해야 한다. 위세척을 실시할 수 있으나 구토를 유발하지는 말아야 한다.

9) Pregnancy Risk Factor : C

10) Lactation : 유즙으로의 분비는 알려져 있지 않으나 마우스에서 유즙 분비되어 농도 의존적으로 신생자의 사망을 일으켰으므로 수유 중에는 사용을 피한다.

11) 함량 및 제형 : 5mg/T, 10mg/T

- 참고문헌 : Package Insert, 제조사 Homepage
의약품 조사 자료집
DI Handbook 13th Ed.

본원 사용 중인 유사효능약품 일람표

약품명	성분명 / 함량	구조	용법	약가 (원)	제조사
Vesicare®	Solifenacin / 5mg, 10mg	3급 Amine	5mg Qd	1,061	아스텔라스
BUP®-4	Propiverine / 20mg	3급 Amine	20mg Qd	1,147	제일
Detrusitol®	Tolterodine / 2mg, 4mg	3급 Amine	4mg Qd	1,377	화이자
Spasmolyt®	Trospium / 20mg	4급 Amine	20mg Bid	570	부광

Journal Review

Using Anticholinergics to Treat Overactive Bladder
: The Issue of Treatment Tolerability

과민성 방광(Overactive Bladder, OAB)은 건강관련 삶의 질(QOL)에 부정적인 영향을 미치는 만성질환이다. 노실금을 동반하는 또는 동반하지 않는 긴박뇨, 빈뇨, 야뇨로 정의되는 OAB는 비록 생명을 위협하진 않지만, QOL에 큰 영향을 미치는데, 사회활동에 제약을 받고, 스스로를 고립시키며, 정신적인 스트레스와 우울증에 시달린다. 지난 수년동안 항콜린성 약제는 OAB의 일차 치료제로 muscarinic receptor subtype인 M2, M3에 Ach의 결합을 막음으로써 방광배뇨근의 수축을 효과적으로 억제하였으나, 조직 선택성이 없고, 구갈과 변비, 시야흐림 등의 부작용을 나타냈다.

OAB의 증상은 불수의적인 방광 배뇨근의 수축과 관련되어 있다. 이 방광 수축은 말초 신경전달물질인 Acetylcholine에 의한 것이고, 이는 척추 S2,S4의 부교감신경 신경원의 활성을 통해 분비된다. Ach는 5가지의 muscarinic receptor subtype(M1~M5)에 결합한다. 방광수축은 이론적으로 방광 배뇨근의 M3 muscarinic receptor subtype에 의해 매개되며 M2 muscarinic receptor subtype 또한 방광 평활근의 이완을 매개하는 cAMP의 생성을 막아 방광을 수축시킨다고 추정된다. 구갈, 변비, 빈맥, 시야흐림을 포함한 예기치 못한 항무스카린제의 부작용은 방광에 대한 선택성 부족의 결과이다. 방광의 조직들은 매우 다양한 muscarinic receptor subtype을 발현한다. 구갈은 침샘에서의 muscarinic receptor subtype M1과 M3의 저해와 관련되어 있으며, M2와 M3의 저해는 위장관 운동성에 영향을 미쳐 변비를 야기한다. 인지기능은 시냅스 후의 피질 M1 muscarinic receptor subtype의 차단에 의해 영향받는다. 빈맥은 대부분의 항무스카린제의 상용량에서 흔한 부작용은 아니지만 심박수와 심박출량을 증가하는 시냅스 후의 M2 muscarinic receptor subtype의 차단에 의해 일어난다. 모양체근의 M3와 M5차단은 시야흐림을 야기한다.

항콜린제들은 muscarinic receptor subtype에 대한 각기 다른 친화성을 가지고 있다. Tolterodine은 선택적이지 못하며, Trospium 또한 비선택적 항콜린제이다. Oxybutynin은 M3와 M2에 3:1의 비율로 선택적이며, Solifenacin과 Darifenacin은 둘다 M3에 탁월하게 선택적이다. 최근 서방형태와 새로 개발된 receptor subtype에 선택적인 항콜린제에 대한 연구에서 부작용은 경미하거나 중등도였으며, 이로 인한 시험철회의 케이스는 드물었다.

다음은 Anticholinergic drugs의 임상시험 data를 분석하여 tolerability 을 비교분석한 결과이다.

1. Tolterodine Tartrate

Van Kerrebroeck and colleagues 는 1,529명 환자를 대상으로 tolterodine-ER 의 내약성을 비교 평가하였다. Tolterodine-ER 4mg once daily (n=507), Tolterodine-IR 2mg bid (n=514), Placebo (n=508) 세 투여군에서 가장 일반적인 부작용은 구갈, 변비, 두통이었다. 구갈 증상은 대부분 mild or moderate intensity 로 ER group에서 IR group 보다 통계학적으로 유의적으로 낮게 나타났다(P<0.02).

2. Oxybutynin Chloride

Overactive Bladder: Performance of Extended-Release Agents(OPERA) trial 은 OAB인 여성에서 oxybutynin-ER 10mg once daily (n=391)와 Tolterodine-ER 4mg once daily (n=399) 두 group간 tolerability을 비교하였는데, 구갈이 가장 일반적인 부작용으로 나타났으며, 전자는 29.7%, 후자는 22.3%로 보고되었다(P=0.02). 변비, 뇨저류, 시야몽롱 등 그 외 다른 anticholinergic side effects는 두 군간 유사한 빈도로 발생하였으며, CNS에 대한 부작용은 oxybutynin group은 9%, tolterodine group 은 8% 발생빈도로 나타나 유의적 차이는 없었다(P=0.8).

3. Trospium

BBB를 통과할 수 없는 4가 amine 으로 nonspecific anticholinergic effects 는 말초에서 두드러진다. Zinner and colleagues 는 12주 동안 trospium 20mg bid (n=262)와 placebo (n=261) 두 group 간의 trospium safety를 비교하였는데, 구갈은 trospium group 21.8%, placebo group 6.5% 발생한 것으로 보고 되었고, 변비는 trospium group 9.5%, placebo group 3.8% 발생한 것으로 보고 되었다. Abnormal vision, somnolence, lethargy 는 두 군간 차이가 있었다 (P<0.05). Trospium 의 CNS side effect 는 본 연구에서는 거의 드물게 나타났는데, 이는 아마도 BBB를 통과하지 못하는 약물 특성 때문인 듯하다. Vital signs, electrocardiograms, laboratory variables 은 두 군간 통계학적 유의한 차이가 없었다.

4. Solifenacin

Solifenacin은 M3 muscarinic receptor subtype에 친화성이 있는 항콜린제로 Chapple and colleagues 는 solifenacin 의 safety 와 tolerability 을 4주 동안 평가하였다. Solifenacin 2.5mg once daily (n=41), 5mg once daily (n=37), tolterodine-IR 2mg bid (n=37), placebo (n=38) 군에서 대부분 구갈, 변비가 mild to moderate severity 로 나타났는데, 용량 의존적인 양상을 보였으며, 20mg 용량에서 가장 높은 발생률을 보였다. 구갈의 경우 solifenacin 2.5mg group 은 0%, 5mg group 은 14%, 10mg group 은 14%, 20mg group 은 38%, tolterodine-IR group 은 24% 로 나타났다. 12주 평가에서는 solifenacin 5mg once daily (구갈 14%, 변비 7.2%, 시야흐림 3.6%), 10mg once daily (구갈 21.3%, 변비 7.8%, 시야흐림 5.6%), tolterodine IR 2mg bid (구갈 18.6%, 변비 2.6%, 시야흐림 1.5%), placebo (구갈 4.9%, 변비 1.9%, 시야흐림 2.6%) group에서 tolerability을 비교하였으며, vital signs, physical examination, laboratory values, postvoid residual volume에서의 임상적인 변화는 없었다.

5. Darifenacin

Haab and colleagues 는 darifenacin 3.75mg once daily (n=53, 구갈 13.2%, 변비 3.8%), 7.5mg once daily (n=229, 구갈 18.8%, 변비 14.4%), 15mg once daily (n=115, 구갈 31.3%, 변비 13.9%), placebo (n=164, 구갈 8.5%, 변비 6.7%) group 에서 12주간 darifenacin safety (구갈, 변비)을 평가하였다. 부작용 때문에 Laxatives 을 사용한 환자는 darifenacin group (7.5mg-4.8%, 15mg-6.1%)이 placebo (6.1%) 보다 더 적은 것으로 나타났다.

위 여러 study 에서 보여진 바와 같이 가장 흔한 부작용은 구갈로 심한 구갈을 겪는 환자들에게는 사탕이나, 트로키제, 껌, 흡수제 이용 및 수분섭취를 늘려 매일 거의 0.24L의 물을 섭취하도록 권장하나, 과도한 수분섭취는 빈뇨나 실금을 악화시킬 수 있음을 유의하여야 한다. 또한, OAB 치료 시 변비 악화가 나타날 수 있는데, 만성 변비는 빈뇨와 실금에 나쁜 영향을 미칠 수 있으므로 매일 거의 0.24L 의 수분 섭취, 장운동 촉진 식품섭취(fluids such as prune/apple juice), 식사 중 섬유질 (bran, bananas, oatmeal) 증가, Docusate Sod, 1Tab Qd-Tid 등이 추천될 수 있다. 환자들은 변비가 심해지거나 조절되지 않을 경우 용량 조정 또는 처방 변경 등을 위해 그들의 주치의와 상의하여야 한다.

- The American Journal of Medicine (2006) Vol 119 (3A), 9S-15S -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (12.10 ~ 08.1/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Leucovorin Cal.	Ferbon® Inj 3mg/1ml	3mg/1ml//A	삼진	품목대체
Bacitracin, Neomycin etc	Banepo® Oint	20g/Tube	대한	재입고

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Leucovorin Cal.	Leucovorin® Inj 3mg/ml	3mg/1ml//A	디비팜제조사	생산중지
Gemcitabine	Gemtan® Inj 2g	2g/V	종근당제조사	생산중지
Clarithromycin	Claroma® Tab 250mg	250mg/T	고려	약사위원회 결정사항
Budesonide	Pulmicort® Respules (Soln)0	.5mg/2ml/EA	아스트라	Budecort® Resp. 대체
Normal Saline	N/S 3L (Bag)	3L/Bag	씨제이	제조사 생산중지

NEWS

| 약제팀소식 |

- 정기세미나 실시 : 2/14일(월) 당뇨병, 2/18일(월) 임상시험 소개 및 개요, 신약 소개
- 한국 병원 약사회 주관 교육과정 수료 : ACS(항응고약물상담서비스)과정 수료 - 손미현 약사, 임상영양학 과정 수료 - 김유정 약사, 임상약학과과정 수료 - 이선미, 신유진 약사 : 축하드립니다.
- 퇴사 - 김유정 약사가 2/29일부로 퇴사하셨습니다. 그동안 수고 많으셨습니다.