

Pharmacy Newsletter

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지

TEL : 031-219-5678,5684

Fax : 031-219-5685

Topic News

■ Somatropine - 안전성서한(KFDA, 2010.12.27)


최근 유럽의약청(EMA) 및 미FDA는 프랑스에서 발표된 「소아기에 “소마트로핀 제제” 투여 환자를 대상으로 한 장기 역학연구」 결과에 따라 소아기 성장부전 치료제 “소마트로핀 제제”의 사망률 증가 위험에 대한 검토를 시작하였다. 프랑스 전역에서 동 제제를 투여 받았던 약 7,000명의 청년층을 분석한 결과 일반인(프랑스 전체인구집단)에 비해 “소마트로핀 제제”를 투약했던 환자의 사망률이 약 30% 높았으며, 사망률 위험은 허가용량 이상 과량 투여 시 증가하였다. 현재 국내에는 “소마트로핀 제제”로 32개 품목이 허가되어 있으며, 허가사항(사용상의 주의사항)에 사망률에 관한 내용이 일부 반영되어 있으며, 식약청은 동 위험과 관련된 정보사항을 종합 검토하여 필요 시 허가사항 반영 등 조치를 취할 예정임을 발표하면서 그 전이라도 허가용량 준수 등 동 정보사항에 각별히 유의하여 처방·투약하여 줄 것을 당부하였다.

■ Acetaminophen 함유 전문의약품(처방의약품) - 안전성 서한(KFDA, 2011.1.26)

미FDA는 2011.1.13 자로 ‘아세트아미노펜 함유 전문의약품’에 대하여 1회 투여단위당 최대용량을 325mg으로 제한하고 심각한 간 손상 및 알레르기 반응(호흡곤란, 가려움, 발진 등)의 가능성에 대한 경고를 제품설명서에 표시하도록 조치하였다. 이는 아세트아미노펜으로 인한 간 손상 위험 등이 약물의 비의도적 과용량(Overdose) 복용과 상관이 있어 환자가 실수로 과용량을 복용할 위험을 방지하기 위한 목적이다. 국내에서 ‘간 손상’ 및 ‘알레르기 반응’에 관한 내용이 이미 반영되어 있으므로 해당 약품 처방·투약 시 첨부된 정보를 충분히 유의하여 한 번에 여러 종류의 동 성분 의약품을 복용하지 않도록 복약지도하여 줄 것을 당부하였다. 아래에 안전성 서한에 포함된 「전문가를 위한 정보」를 요약하였다.

1. 미FDA는 아세트아미노펜 전문의약품의 투여단위당 최대 아세트아미노펜 용량을 325mg로 제한.
2. 환자에게 매일 총 투여량이 최대치(4 g/day)를 넘지 않도록 권고.
3. 급성 간부전을 포함하여 간이식 및 사망을 초래하는 심각한 간 손상과 드문 경우이나 아나필락시스(Anaphylaxis) 및 여타 과민반응 사례가 발생한 바 있음.
4. 환자에게 동 성분 의약품을 복용하는 동안 알코올 섭취를 금할 것을 권고.
5. 만약 지시된 것 보다 많은 용량을 복용하였거나 안면, 입, 목 등의 부종, 호흡곤란, 가려움 또는 발진 등의 알레르기반응을 경험할 경우 복용을 중단하고 즉시 치료를 받도록 환자에게 권고.

주사조제의 안정성 (IV Admixture Stability)

약품명 (성분)		Erythrocin® Inj 500mg (Erythromycin Lactobionate)
주사액 조제 	Reconstitution	바이알에 주사용 증류수 10ml를 가한다 (에리스로마이신으로 50mg/ml). 반드시 주사용 증류수를 사용하며, 보존제나 무기염류를 함유하는 다른 희석액은 사용하지 않는다.
	Dilution	투여 전에 0.9% NS 또는 Lactated Ringer's 주사액으로 희석한다. 연속 점적 주사용으로는 에리스로마이신으로 1mg/ml, 간헐 점적 주사용으로는 1~5mg/ml 이 되게 한다.
	Stability	*용해액 : 실온 24시간, 냉장 2주일, *희석액 : 8시간 이내 완전히 투여한다.
Compatibility		*Stable in NS; incompatible with D5LR, D10W; variable stability in D5NS, D5W, LR
		*Y-site: Compatible: Acyclovir, amiodarone, cyclophosphamide, diltiazem, esmolol, famotidine, heparin, hydromorphone, idarubicin, labetalol, lorazepam, MgSO ₄ , meperidine, midazolam, morphine, multivitamins, tacrolimus, theophylline, vitamin B complex with C, zidovudine Incompatible: Fluconazole
Administration		Compatibility when admixed: Compatible: Aminophylline, ampicillin, cimetidine, hydrocortisone sodium succinate, lidocaine, penicillin G potassium, penicillin G sodium, pentobarbital, KCl, ranitidine, sodium bicarbonate, verapamil Incompatible: Colistimethate, furosemide, heparin, metoclopramide, vitamin B complex with C
참고문헌		되도록 연속적 점적주사를 실시하나, 6시간 간격으로 간헐적 점적 투여도 효과적이다. 간헐적 점적 투여 시에는 총 1일 용량의 1/4을 20-60분 이내 정맥 내 투여하며, 투여간격은 6시간을 넘지 않는다.
		Insert paper, Drug Information handbook(19th), uptodate.com

Overview of the treatment of chronic pain

만성 통증 환자의 치료에는 다양한 약물요법이 있는데, 이에 대해 간단히 살펴보고자 한다.

1. NSAIDs (Non-steroidal antiinflammatory drugs)

일반적으로 NSAIDs는 경도-중등도 통증에 1차 선택 약으로 특히 연조직 손상, 염좌, 두통, 관절염 등에 자주 사용된다. 또한 Opioids와 함께 사용하였을 때, 용량 감소효과 및 상승작용이 있다.

NSAIDs의 효능 차이에 대한 자료는 많지 않으나 어떠한 가지 NSAIDs에 내약성이 좋지 않거나 잘 반응하지 않는 경우 다른 NSAIDs에 잘 반응하기도 하며 복용 횟수가 적은 NSAIDs로 변경할 경우 복용 순응도를 향상시킬 수 있다.

2. Opioids

중증 급성 통증, 암성 통증 등에 있어서 Opioids의 역할은 잘 알려져 있지만 만성 비암성 통증에 있어서의 opioids의 사용에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

몇몇 메타분석 결과를 보면, 신경병증성 통증에 마약을 사용했을 때 Gabapentin의 최대 용량과 유사한 정도의 통증 감소효과를 보였고 다른 메타분석에서는 신경통, 관절통, 요통, 혼합성 통증 등의 만성 비암성 통증에서 strong(oxycodone, morphine), not weak(codeine, propoxyphene) opioids가 naproxen이나 nortriptyline 보다 더 효과적인 것으로 나타났다. 반면, 만성 요통에서는 위약과 비교하여 통증 점수의 유의한 향상은 없었으며 여러 Opioids을 비교할 때 통증 감소 정도에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Opioids는 내약성이나 중독 없이 안전하게 사용되어야 한다. 투여 지침에 따라 사용하고 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 특히 opioids 사용 개시 후에는 부작용에 대해서 면밀히 관찰되어야 한다. 또한, 고용량을 사용하는 환자에게 있어서는 중독의 위험이 증가하므로 용량은 목표 지향적 방식으로 증량되어야 하며 뚜렷한 기능 향상에 의하여야 한다. 다른 모든 적절한 치료법에 실패한 환자의 경우 Opioids를 사용할 수 있는데, 정신신경학적 평가가 초기에 이루어져야하며 환자의 약물 남용 과거력 등이 고려되어야 한다.

- Mechanism of action

Opioids의 진통효과는 적어도 4가지 그룹의 수용체와 관련이 있으며 신체 수용체들의 분포는 기관 중 조직의 밀도에 따라 다르고 이것이 약물의 다양한 효과를 가져 온다. 대부분의 Opioids 효과는 μ -수용체와 관련이 있는데, 중추신경계의 μ -수용체는 중뇌수도관주위회색질과

척수의 배각 교양질 내에서 많은 수가 발견되며 이들이 강력한 진통효과를 유도할 뿐만 아니라 서맥, 진정, 도취감, 정신적 의존성, 호흡 억제도 유발한다.

- Preparations

Opioids는 경구, 근육, 정맥, 경피, 점막 등의 다양한 형태로 주입가능하며 hydromorphone은 항문 좌제도 가능하다. 환자들의 부작용 및 약물 효과의 정도가 다양하기 때문에 이러한 여러 형태의 Opioids를 취사선택할 수 있다. 680명의 만성 요통 환자를 대상으로 지속 방출성 경구 물핀 제제와 경피 흡수 펜타닐 제제의 효과를 비교한 무작위 배정 연구에서 두 군 간의 통증 경감효과는 동일하고, 펜타닐 투여군에서 변비 유발이 덜한 것으로 보고되었다. 따라서 최고 역가의 Opioids가 필요한 환자에 있어서 경피 흡수 펜타닐 제제가 더 유용할 것으로 제시되었다.

- WHO recommendations

만성 통증에서 Opioids 사용은 암성 통증에 대한 경험으로부터 이루어졌다. WHO analgesic ladder는 1980년대 중반에 발표되었고 통증의 중증도에 따른 약물 선택 접근이 골자이다. 이는 근거중심 또는 최선의 가이드라인이 아닐지는 모르나, 현재 암성 통증 치료뿐만 아니라 비암성 통증 치료에도 광범위하게 이용되고 있다. 내용을 요약하면

- ① 약물은 환자의 통증을 최대한 조절할 수 있는 한도에서 가장 효과적이고 편안한 경로로 투여되어야 한다.
- ② 중등도-중증 통증에 있어서 진통제는 필요 시 투여보다 정확한 시간에 일정한 용량을 투여하는 것이 환자에게 더욱 편안함을 주고, 전반적으로 약물 사용을 감소시킬 수 있다.
- ③ 초기에는 Non-opioids 약물을 사용하고 중등도-중증 통증에는 mild opioids를, 지속적인 중등도-중증 통증 환자에게는 strong opioids를 추가한다.
- ④ 환자의 다양성을 고려한다. Opioids 용량 요구도는 환자에 따라 다르다.
- ⑤ 진통제 사용 시 나타나는 부작용들(구역, 우울, 진정, 불면, 불안)을 치료하기 위해 보조적 약물을 사용할 수 있으며 Opioids에 잘 반응하지 않는 신경병증성 통증을 치료하기 위한 보조 약물도 사용할 수 있다.
- ⑥ 환자의 기능이나 증상의 변화를 살피고 약물 복용에 관해 지속적으로 교육하여 증상에 따라서 약물 요법을 조정한다.

- Opioids의 개시

Opioids 치료의 시작은 단시간형(즉시방출형) 약물을 효과가 나타날 때까지 투여 용량을 조정하되 부작용 발생여부도 관찰한다. 그 다음 24시간 동안 사용된 약물의 용량을 지속 방출형 약물로 변환하여 하루에 2~3회 나누어 투여한다. 환자의 통증이 갑작스럽게 나타나는 경향이 있다면 즉시 방출형 약물을 필요 시 투여해야 한다.

- 척수강 내 치료

효과가 불충분하여 고용량의 Opioids가 필요한 경우에는 이식형 spinal delivery system을 이용하여 척수강 내 opioids(주로 morphine) 주입을 시도해볼 수 있다. 이는 척수 내의 Opioids 수용체에 약물이 직접 도달함으로써 혈중 약물농도를 감소시켜 부작용을 최소화하는 장점이 있다. 환자는 경구 Opioids가 필요할 수도 있지만 이러한 새로운 pump 기술이 다양한 요구량에 맞추어 조절되며 크기가 작고 완벽하게 이식이 되기 때문에 삶의 질이 크게 향상될 것으로 기대된다.

이 장치는 암환자에게도 이용될 수 있는데, 고가이기 때문에 기대수명이 3~6개월 이상인 경우 사용될 수 있다. 그 외에도 척수강내, 경막외 카테터로서 외부로 약간 노출되어 있는 Pump 장치도 이용될 수 있는데, 이는 비용은 훨씬 적으면서 용량의 유연성이 커서 빠른 용량조절이 필요한 말기 암 환자에서 유용하게 이용될 수 있다.

- Tramadol

Tramadol은 μ -수용체에 활성을 나타내고, 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 저해하여 진통효과를 나타낸다. Tramadol의 부작용은 weak opioids와 유사하며 그 중 위장관계 부작용은 좀 더 높은 발생 빈도인 것으로 보인다. 특히 항불안제, 신경이완제 등의 약물을 사용하는 환자에 있어서는 추가적으로 발작의 위험이 증가할 수도 있다.

Tramadol은 cytochrome P-450에 의해서 대부분 M1이라는 활성 대사물질로 대사되므로 간기능 저하 환자나 고령인 경우 감량해야 하며, cytochrome P-450 효소 유도 및 저해의 영향을 고려해야 한다.

Tramadol이 신경병증성 통증에 효과적이었다는 연구결과가 있었고 또 다른 연구에서는 섬유근육통에 tramadol이 기능적인 향상을 가져왔지만 다른 만성 통증에는 tramadol이 다른 NSAIDs나 nortriptyline에 비해 더 효과적이라는 근거는 발견되지 않았다.

Tramadol의 자살충동 위험 증가와 관련하여 2010년 5월 미FDA는 정서장애, 과거의 자살시도 및 충동, 중독 경향이 있었던 환자에서의 이러한 위험성에 대해 약품 라벨에 명시하도록 하였다.

- Opioid side effects

① 위장관계

Opioids에 의한 구역·구토는 수질의 chemoreceptor trigger zone의 활성화와 전정기관의 변화 때문에 발생된다. 또한 위 배출을 지연시키고 장간막신경총과 중추미주신경을 통해 변비가 유발되므로 치료 시 보조약물이 필요하다.

Opioids 수용체 길항제인 methylnaltrexone은 opioids에 의해 유발된 변비에 피하로 주사하는 약물로 말기 환자의 완화치료 목적으로 마약을 투여했을 때 발생한 변비에 대해 2008년 미FDA에서 사용, 승인되었다. 또한 만성 비암성 통증 환자를 대상으로 한 3상 임상연구가 진행 중에 있으며 경구 제형을 사용한 2상 임상연구가 진행 중에 있다.

② 심혈관계

Opioids의 심혈관계 효과는 중추의 미주신경 핵과 관련이 있고, morphine의 경우에는 동방결절과 직접적으로 관련되어 있다. Morphine에 의한 혈압 불안정은 히스타민 분비와 관련이 있으며 정맥, 동맥계에의 직접적인 작용도 있다. 일반적으로 Opioids는 심장 안정성을 유지하고 있으며 혈액량이 부족하지 않은 환자, 심근수축력이 미미한 정도로 감소된 환자에는 사용할 수 있다. 그러나 Meperidine은 경미한 미주신경 억제, 음성수축력 효과를 나타내어 예외이다.

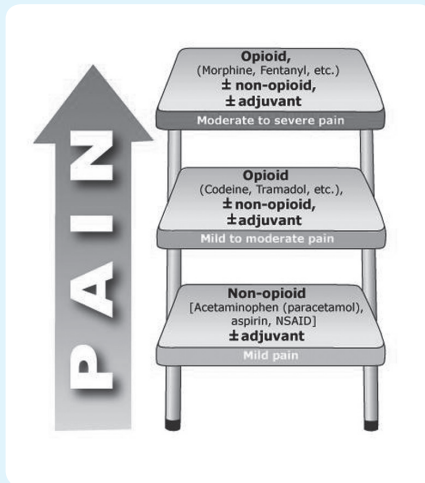
③ 진정

특히 고용량을 필요로 하는 암환자에서 Opioids 사용에 의한 진정은 중요한 문제이다. 그들은 진통, 항우울, 도취 효과도 나타나는데, 그 기전은 명확하지 않으나 세로토닌, 노르에피네프린, 내인성 Opioids에 대한 교감신경 작용과 관련이 있을 것이다. Opioids로 인한 진정 치료에 사용되는 각성제는 dextroamphetamine, methylphenidate로 내성 및 부작용 때문에 주의 깊게 사용되어야 하며, 사용 시 많은 금기사항이 있다.

- Prevention of opioid side effects

Opioids 치료를 받는 환자는 단기 사용이든 만성적 사용이든 간에 다양한 종류의 부작용을 경험하게 되므로 가려움증, 구역 등을 치료하기 위해서 항히스타민제나 항구토제가 초기에 제공되어야 한다.

〈 WHO analgesic ladder 〉



〈 Selected opioid analgesics for pain 〉

Drug	Equianalgesic dose(mg)	Half-life(hrs)	Duration(hrs) of analgesic effect
Morphine	10 IV/SQ/IM	2-3	3-4
	20-30 PO	2-3	3-6
Controlled-release morphine tablet	20-30 PO	-	8-12
	1,5 IV/SQ/IM	2-3	3-4
Hydromorphone	7,5 PO	2-3	3-6
	Controlled-release hydromorphone	7,5 PO	-
Codeine	200 PO	2-4	4-6
Oxycodone	20-30 PO	2-3	3-6
Controlled-release Oxycodone	20-30 PO	-	8-12
Fentanyl	50-100 mcg IV/SQ	7-12	0.5-1 IV, 1-2 SQ 반복 투여 시 증가
Fentanyl transdermal system	-	20-27 upon removal	48-72 per patch
Oral transmucosal fentanyl citrate	-	3,5-6 dose dependent	1-2
Fentanyl buccal tablet	-	3,5-11 용량 의존적	1-2

- Zahid H Bajwa, MD et al, www.uptodate.com, 2010.5.28 -

Pharmacy News Brief

〈약품변경사항〉 (12/17 ~ 1/16)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Peramivir	Peramiflu® Inj 150mg/15ml	150mg/15ml/V	녹십자	비급여
Methotrexate	Metobject® Inj 10mg/1ml/PFS	10mg/1ml/PFS	Medac/BL&H	완제수입, 품목추가
	Metobject® Inj 15mg/1,5ml/PFS	15mg/1,5ml/PFS		
	Metobject® Inj 20mg/2ml/PFS	20mg/2ml/PFS		
	Metobject® Inj 25mg/2,5ml/PFS	25mg/2,5ml/PFS		
Sorafenib	Nexavar®(간암) Tab 200mg	200mg/T	바이엘코리아	급여 인정 기준 관련
Doxycycline	Vibramycin-N® Tab 100mg	100mg/T	한국화이자	완제수입, 품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Ethosuximide	Zarontil® soft Cap 250mg	250mg/C	한국유나이티드	제조사 생산 중단
Saccharomyces cerevisiae Hansen CBS 5926	Olybiol® 250 Cap	282.5mg/C	코오롱	2010-2차 약사위원회 결정 (대체 : Bycan® Cap)
Levodopa+Carbidopa	Sinemet® Tab(250/25)	Levodopa 250mg+ Carbidopa 25mg	한국엠에스디	2010-2차 약사위원회 결정 (대체 : Perkin® Tab(250/25))
Bacitracin+Neomycin +Polymyxin B	BasPO® Oint 10g	Bacitracin 4,000unit +Neomycin 35mg +Polymyxin B 50,000unit	녹십자	Banepo® Oint 20g의 공급 정상화에 의한 폐기
Cefotiam	Ceradoran® Inj 0.5g	0.5g/V	한일	보험 급여 삭제에 의한 제조사 생산 중단
Calcium Carbonate	Cal. Carbonate® Tab 500mg 한국유나이티드	500mg/T	한국유나이티드	제조사 생산 중단 (대체 : Carnit® Tab 500mg)
Benzoyl Peroxide	Brevoxyl® Gel 10g/ Tube(4%)	400mg/10g/Tube	한국스티펠	2010-2차 약사위원회 결정 (대체 : Epiduo® Gel 0.1%/2.5%(15g)(원외))
Fentanyl citrate	Fentanyl® Inj 500mcg/10ml	500mcg/10ml/A	하나	2010-3차 약사위원회 결정 (대체 : Fentanyl® Inj 500mcg/10ml(PP))
Ketoconazole	Spike® Cream 15g	300mg/15g/Tube	중외	2010-2차 약사위원회 결정 (대체 : Fuconal® Cr 0.5% 15g)