Ajou University Hospital

Pharmacy Newsletter

Vol 8. No.6 JUN
발행일 : 2012년 5월 31일
발행인 : 이영희
발행처 : 아주대학교병원 약제팀
편집인 : 권진옥, 이선미, 김민정, 김샛별

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 TEL : 031-219-5678,5684 Fax : 031-219-4865

Topic News

〈 해외 의약품 안전성 정보 〉

▣ FDA Reminds the public about the potential for life-threatening harm from accidental exposure to fentanyl transdermal systems("Patches")

미FDA는 펜타닐(Fentanyl) 성분의 패취 사용 시 보관, 사용 및 폐기 중요성에 대해 환자, 보호자, 의료진들에게 다시 주의를 권고하였다. 지난 15년 동안 소아가 우연히 펜타닐 패취에 노출된 보고 건이 총 26건이었으며, 그 중 사망 10건, 입원 12건으로 나타났고, 총 보고건 중 61.5%(16건/26건)가 2세 이하 소아인 것으로 분석되었다. 소아는 어른이 잃어버렸거나 쓰레기로 버렸거나 보관을 잘못한 패취 등을 찾아내어 입안으로 가져가거나 그들의 피부에 붙이는 것으로 보고되었다. 사용 후 버려진 패취에는 펜타닐 성분이 상당히 남아있을 수 있으므로 부주의로 소아에게 사용 시 사망을 포함한 심각한 약물부작용이 나타날 수 있다. 이와 관련하여 2011년에 FDA는 더 이상 사용하지 않는 펜타닐 패취를 폐기할 때는 접착면을 서로 겹치도록 접고 나서 주의해서 버리도록 발표한 바 있으며, 펜타닐 패취의 적절한 사용 및 폐기에 대해 환자 및 보호자를 교육할 것을 의료진에게 권고하였다.

- FDA, 18/APR/2012 -

▣ Revlimid® (Lenalidomide): Ongoing Safety Review - Increased Risk of Developing New Malignancies

미FDA는 다발성 골수종으로 진단받아 레블리미드를 복용중인 환자에서 이차성 원발암(Secondary primary malignancies)의 발생 위험이 증가할 수 있다고 발표하였다. 이는 레블리미드가 FDA 승인 후 시행된 임상시험에서 위약을 투여받은 환자군보다 레블리미드를 복용한 환자군에서 이차성 원발암의 발생 위험이 더 높았던 연구 결과에 따른 것으로 특히 급성 골수성 백혈병 및 골수형성이상 증후군, 호지킨 림프종의 발병 위험이 높게 나타났다. 이러한 안전성 정보는 레블리미드의 제품라벨 내용 중 '경고 및 주의' 항에 추가되었고 환자 정보에도 업데이트가 진행 중에 있으며, 해당 약품을 처방할 때 치료 상의 유익성과 위험성을 고려하도록 권고하였다.

- FDA, 7/MAY/2012 -

〈 고위험 약품 중 K-20 NS 100ml(엔에이.케이 200) 약품 원내 입고 안내 〉

JCI IPSG Goal 3에 근거하여 본원에서는 KCl 1mEq/ml 이상, NaCl 0.9% 초과, $MgSO_4$ 50%이상인 약품을 고농도 전해질로 규정하였고 약제팀에서 '고농도 전해질 약품' 및 '반드시 희석하여 사용' 라벨이 부착된 봉투에 담아 환자별로 불출하고 있습니다. 특히 KCl은 희석하지 않고 투여했을 때 환자에 치명적인 위험을 초래할 수 있으므로 2mEq/ml 농도 이상의 약품은 약제팀에서 0.9% Normal saline 또는 5% Dextrose에 희석하여 조제한 후 처방에 의해 병동으로 불출되고 있습니다. 6월 1일부로 저함량의 Normal saline based KCl의 임상적 필요성, 다양한 조성의 약품 사용 필요성, 약제팀 조제비용 절감 효과 등의 필요성에 의해 중외제약에서 생산하는 **K-20 NS 100ml(엔에이.케이 200)**이 추가 입고되어 사용 중임을 알려드리오니 업무에 참고하시기 바랍니다.

〈 원내에서 처방 가능한 KCl Inj 〉

No	약품명	조 성	제 형	투여경로	생산방법	약가(원)
1	KCl-20 Inj 20ml/Amp	KCl 20mEq/20ml	20ml/Amp	희석하여 투여	시판품(대한약품)	162
2	K-40 NS 1L/Bag	KCl 40mEq/NS 1L	1L/Bag	Peripheral	시판품(중외)	1,094
3	K-40 NS 100ml/POT	KCl 40mEq/NS 100ml	100ml/POT	Central	약제팀 조제	1,153
4	K-20 D5W 100ml/POT	KCl 20mEq/5% DW 100ml	100ml/POT	Central	약제팀 조제	1,358
5	**K-20 NS 100ml (엔에이.케이 200)**	KCl 20mEq/NS 100ml	100ml/POT	Central	시판품 (중외)	1,162

신약소개

Volibris® Tab 5mg, VoliBRis® Tab 10mg
(Ambrisentan)

5mg
(식별문자: GS, K2C)

10mg
(식별문자: GS, KE3)

1. 성상
- 볼리브리스 정 5mg: 연한 분홍색의 볼록한 정사각형 정제
- 볼리브리스 정 10mg: 진한 분홍색의 볼록한 달걀형 정제

2. 작용기전
- 암브리센탄은 혈관 내피 및 평활근에 존재하는 내피수용체 subtype ET_A, ET_B를 차단하여 약효를 나타내며, ET_A와 ET_B 수용체 모두 차단하나, A subtype에 대한 친화성이 더 강한 것으로 알려져 있음(〉4000배). ET_A의 혈관수축 및 세포증식 효과를 차단하여 폐동맥 고혈압의 증상을 호전시키고 질병의 악화 속도를 감소시킴.

3. 효능 · 효과
- WHO 기능분류 II,III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group 1)환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연.

4. 용법, 용량
- 성인용량: 초기용량으로 1일 1회 5mg을 식사와 관계없이 투여함. 5mg에 내약성이 있는 경우 1일 1회 10mg으로 증량을 고려할 수 있음.

- 분쇄, 분할 불가

5. 사용상 주의사항
■ 경고
- 간 손상에 대한 잠재적 위험 : 암브리센탄은 ALT, AST 수치를 정상치상한의 3배보다 높게(〉 3 X ULN)상승시키는 원인이 될 수 있음.

■ 다음 환자에 투여하지 말 것
- 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성(심각한 선천성 결함을 야기할 수 있음.)
- 수유부
- 중증의 간장애 환자(간경변을 동반 혹은 비동반한 간장애)
- 아미노전이효소(AST and/or ALT)수치가 기저치에서 정상치상한의 3배를 초과한 환자
- 이 약의 성분에 과민반응을 보이는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증, 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자

■ 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 엔도텔린 수용체 길항제 치료는 주로 혈청 아미노전이효소(AST 또는 ALT)의 수치상승으로 나타나는 용량-의존적인 간손상과 연관되어 있으나 때때로 비정상적 간기능(빌리루빈 상승)을 동반함. 아미노전이효소가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승하고(〉 3 X ULN) 총 빌리루빈이 정상치상한의 2배를 초과하여 상승한다면, 이는 심각한 간 손상의 잠재적 위험에 대한 지표가 됨.
- 이 약의 투여시작 전에 간효소 수치를 측정하여야 하며 이후 최소한 한 달에 한 번씩 측정해야 함.(자세한 내용은 표1 참조)

6. 상호작용
- CYP3A4, CYP2C19과 uridine 5' - diphosphate glucuronosyltransferase(UGTs) 1A9S, 2B7S, 1A3S에 의해 대사됨. 암브리센탄은 글루쿠론산화(glucuronidation)에 의해 주로 대사되고, 산화적 대사에 의해 적은 부분 대사됨.

병용약제	암브리센탄의 용량
사이클로스포린 A	5mg 1일 1회 투여로 제한되어야 함
CYP3A 혹은 2C19 의 강력 억제제	주의하여 사용해야 함
P-gp, CYPs, UGTs 의 유도제	주의하여 사용해야 함
와파린	와파린이나 이 약의 용량조절은 필요하지 않음
실데나필	실데나필이나 이 약의 용량조절은 필요하지 않음

7. 이상반응
① 〉10%:
- 심혈관계: 말초부종(17%)
- 중추신경계: 두통(15%)

② 1% to 10%:
- 심혈관계: 두근거림(5%), 홍조(4%)
- 위장관계: 변비(4%), 복통(3%)
- 혈액계: 헤모글로빈 감소(7% to 10%)
- 호흡기계: 비충혈(6%), 호흡곤란(4%), 비인두염(3%), 부비동염(3%)

8. 소아에 대한 투여
- 18세 미만의 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않아 투여가 권장되지 않음.

9. 신장애 환자에 대한 투여
- 경증 또는 중등증 신장애 환자에게 이 약의 용량조절은 필요하지 않음.

10. 간장애 환자에 대한 투여
- 중등증-중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않음. 경증 간기능 장애가 있던 환자에게는 이 약의 감량이 필요할 수 있으며, 주의하여 사용해야 함.

11. Pregnancy and Lactation
- Pregnancy risk factor(FDA): X
- 암브리센탄의 모유로의 이행 여부에 대해서는 알려진 바 없음. 수유중인 여성에게 투여하는 것을 권장하지 않음.

12. 포장단위 및 약가
- 볼리브리스 정 5mg: 30정/Box, 1정당 52,109원
- 볼리브리스 정 10mg: 30정/Box, 1정당 53,500원

* 참고문헌: Insert paper, DC자료집

〈표 1. 아미노산전이효소 수치에 따른 투약 계획〉

아미노산전이효소 수치	투 약 계 획
〉3 X ULN, ≤5 X ULN	이 같은 결과가 나왔을 때 다시 측정하여야 함. 만약 다시 측정된 수치가 이러한 것으로 확인된다면, 1일 용량을 감량하거나 투여를 중단하고 효소수치가 정상치상한의 3배미만으로 낮아질 때까지 매 2주마다 모니터링을 계속해야 함.
〉5 X ULN, ≤8 X ULN	투여를 중단하고 효소수치가 정상치상한의 3배미만으로 낮아질 때까지 모니터링을 계속해야 함. 그 이후 아미노전이효소 수치를 더 자주 측정하면서 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있음.
〉8 X ULN	치료를 중단해야 하며 이 약을 재 투약해서는 안 됨.
치료시작시점에서 〉3 X ULN 인 경우	간 손상 모니터링은 더욱 어려울 수 있으므로, 이 약의 투여를 권장하지 않음. 만약 아미노전이효소 상승이 간 손상의 임상 증상(식욕부진, 오심, 구토, 발열, 권태감, 피로, 우상복부 불쾌감, 소양 또는 황달)과 동반되거나 또는 빌리루빈 수치가 정상치상한의 2배를 초과하여 상승하는 현상과 동반된다면, 이 약의 치료를 중단하여야 함. 간 손상 또는 황달의 임상 증상이 없는 환자의 경우 아미노전이효소 수치가 정상범위로 회복된 후 이 약의 재 투여가 고려될 수 있음.

〈표 2. 원내 유사제제와의 비교〉

제품명	볼리브리스 정	트라클리어 정
성분	1정 중 ambrisentan 5mg 또는 10mg	1정 중 bosentan 62.5mg
효능/효과	WHO 기능분류 II,III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group 1)환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연	WHO 기능분류 III 및 IV에 해당하는 폐동맥 고혈압(WHO Group I)환자의 운동능력 및 증상 개선, 기능분류 class II에 해당하는 폐동맥 고혈압 환자의 임상적 악화의 지연, 전신 경화증에 기인한 활동성 수지/족지 궤양증이 있는 환자의 새로운 수지/족지 궤양증 발생 감소
용법/용량	성인용량: 초기 1일 1회 5mg 식사와 무관, 내약성이 있는 경우 1일 1회 10mg으로 증량	〈폐동맥고혈압〉 - 초기용량: 투약 첫 4주간 1일 2회, 1회 62.5mg - 유지용량: 1일 2회, 1회 125mg 식사와 무관
병용금기	상호작용은 있으나 병용금기는 없음.	사이클로스포린, 타크로리무스, 시롤리무스, 글리벤클라미드
1정당 약가	5mg: 52,109원, 10mg: 53,500원	22,835원
1일 약가	5mg qd: 52,109원, 10mg qd: 53,500원	초기용량: 45,670원, 유지용량: 91,340원

Journal Review

Ambrisentan Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Who Discontinued Bosentan or Sitaxsentan Due to Liver Function Test Abnormalities

BACKGROUND: Some endothelin receptor antagonists(ERAs) are associated with liver function test(LFT) result abnormalities. However, ambrisentan has an incidence of serum aminotransferase levels more than three times the upper limit of normal(ULN), similar to that observed in PAH patients who are not receiving ERAs. Because ambrisentan may provide benefits in PAH patients who have discontinued ERA therapy due to LFT abnormalities, we evaluated the safety and efficacy of ambrisentan in this patient population.

METHODS: Patients who previously discontinued bosentan and/or sitaxsentan due to LFT abnormalities received ambrisentan, 2.5mg qd, for 4weeks followed by 5mg/d for 8weeks. The primary end point was the incidence of aminotransferase levels more than three times ULN considered by the investigator to be related to ambrisentan and resulting in drug discontinuation. Secondary end points included aminotransferase levels more than five times ULN requiring drug discontinuation and more than three times ULN requiring dose reduction, as well as changes in 6-min walk distance(6MWD), Borg dyspnea index, World Health Organization functional class, and Short Form-36 health survey score. Patients continued treatment beyond the 12-week end point with monthly monitoring of LFTs.

RESULTS: Thirty-six patients who previously discontinued bosentan(n = 31), sitaxsentan(n = 2), or both(n = 3) were enrolled. At baseline, 69.4% of patients were receiving prostanoid and/or sildenafil therapy. No patient had an aminotransferase level more than three times ULN that required ambrisentan discontinuation. One patient had a transient aminotransferase level more than three times ULN that resolved following a temporary dose reduction. No additional aminotransferase levels more than three times ULN were observed with long-term treatment (median exposure, 102 weeks), despite dose increases to 10mg qd in more than half of the patients. Significant improvements in 6MWD and other efficacy assessments were observed.

CONCLUSIONS: Ambrisentan treatment may be an option for patients who have discontinued bosentan and/or sitaxsentan therapy due to LFT result abnormalities.

(CHEST 2009; 165:122-129)

다른 ERA들과는 다르게 ambrisentan을 투여받은 PAH환자들에서 aminotransferase level이 적게 상승하는 점에 주목하여 LFT의 비정상적 상승 때문에 bosentan(n=31), sitaxsentan(n=2) 및 두 가지 약물을 모두 사용(n=3)하다가 중단한 환자군을 대상으로 본 연구를 진행하였다. 총 36명의 환자를 대상으로 매달 LFT를 모니터링하면서 ambrisentan을 4주간 1일 1회 2.5mg씩 투여하고 이어서 8주간 1일 1회 5mg씩 투여하였다. 환자 한명만이 일시적인 aminotransferase level 상승으로 용량을 감량하였으며 절반이 넘는 환자들에서 1일 1회 10mg까지 용량을 증량하였으나, 장기간 연구동안(median exposure, 102주) aminotransferase level이 ULN의 3배 이상 상승하는 사례는 없었다. 6MWD, Borg dyspnea index, WHO functional class, Short Form-36 health survey score와 같은 다른 효용성 평가기준에도 현저한 개선이 관찰되었다. 결론적으로 Ambrisentan 치료는 LFT의 비정상적 상승 때문에 bosentan and/or sitaxsentan 치료를 중단한 환자들에게 하나의 대안이 될 수 있을 것이다.

〈 약무정보파트 김샛별 약사 〉

ADR(Adverse Drug Reaction) 보고사례 소개

사례 1. Spironolactone에 의한 Gynecomastia

의심약제(성분명)	Spironolactone
증상	Gynecomastia
History	51세 남자환자로 지난 해 12월 소화기내과 외래에서 처방받은 약을 복용하던 중 유두에 몽우리가 지는 증상 발현을 호소하여 spironolactone 복용을 중단한 후 호전되어 약물부작용으로 보고되었습니다.
평가	Spironolactone, propranolol, furosemide, entecavir를 복용하던 중 여성형 유방 증상이 나타나 원인약품으로 의심되는 spironolactone만 복용을 중단하고 나머지 약품은 계속 복용한 후 증상이 소실된 점과 병용약품에 의해서는 여성형 유방이 부작용으로 보고되지 않는 점 등을 고려하여 인과성은 "**비교적 명확함(Probable)**" 으로 평가되었습니다. Spironolactone에 의한 나타날 수 있는 내분비계 약물부작용으로 amenorrhea, gynecomastia, hyperkalemia, impotence, irregular menses, postmenopausal bleeding 등이 보고되고 있으며, 보통 여성형 유방은 감량 또는 복용을 중지하면 없어지지만 때로는 지속되는 경우도 있는 것으로 국내 허가사항에 반영되어 있습니다.
References	Uptodate.com, 제품 설명서

사례 2. Nifedipine에 의한 가려움증, 발진

의심약제(성분명)	Nifedipine
증상	가려움증, 발진
History	40세 여자환자로 순환기내과 외래에서 4월 4일 Telmisartan, Amlodipine 복합성분 약품을 처방받아 복용하다가 4/17 Nifedipine 서방형 제제로 약품을 변경한 후 5월 1일부터 가려움증, 발진 호소하여 약품 복용을 중단하였고 증상이 호전되어 보고되었습니다.
평가	Nifedipine 성분 약품으로 4월 17일 처방을 변경한 후 상기 증상이 나타난 점, 약품 복용을 중단한 후 증상이 호전된 점, 병용약품 없이 단일 약품만 복용한 점 등을 고려할 때 원인약품일 가능성이 높아 인과성은 "**비교적 명확함(Probable)**" 으로 평가되었습니다. Nifedipine은 피부계 약물부작용으로 Dermatitis(≤2%), pruritus(≤2%), urticaria(≤2%) 외에도 다수 보고되고 있습니다.
References	Uptodate.com, 제품 설명서

Pharmacy News Brief

〈약품변경사항〉 (4/21 ~ 5/15)

1) 신규입고약품

성 분 명	약 품 명	함량 및 제형	제조사	비 고
Tuberculin 30TU	PPD(무상)® 1.5ml	1.5ml/V	엑세스파마	냉장, 청구불출전용

2) 코드폐기약품

성 분 명	약 품 명	함량 및 제형	제조사	비 고
Triamcinolone acetonide	Picibanil® Inj 1KE	2.8mg/V	중외	제약사 수입중단
Vacc. Typhoid	Typhoid-Kovax® Inj 0.5ml	0.5ml/V	한국백신	일시품절약 재입고에 따른 대체약 폐기
Trimebutine + $CaCO_3$ + Biodiastase + Scopolamin Ext. + Lipase + Glycyrrhizae + $NaHCO_3$ + Al-Mg. silicate	Fostase® Tab	-	태평양	제조사 생산중단
Mecobalamin	Methycobal® Tab 0.5mg	0.5mg/T	대웅	제조사 생산중단 (대체: Mecomin® Cap 0.5mg)
Trypsin + Ribonuclease + Chymotrypsinogen	Clease® Tab	-	현대	제조사 생산중단