



Pharmacy Newsletter

발행일 : 2013년 10월 31일
발행인 : 이영희
발행처 : 아주대학교병원 약제팀
편집인 : 건진옥, 최은향, 김셋별, 정지원

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

국내 의약품 안전성 정보

■ Metoclopramide 함유 제제 안전성 서한 (2013.10.24)

식품의약품안전처는 지난 7월 30일 안전성 서한에서 소화기능 이상 등에 사용하는 '메토클로프라미드(Metoclopramide)' 함유 제제에 대해 추체외로장애 등 이미 알려진 신경계 부작용이 재확인되었고 급성 신경계 위험성이 소아 및 고용량 또는 장기 투여 시 증가한다는 유럽 의약품청(EMA)의 검토 결과를 공지하였다. 2차로 10월 24일에 최종 권고 사항 및 허가사항 변경 지시에 대해 안전성 서한을 발표하고 소화기능 이상 적응증 삭제, 소아의 경우 1세 미만은 사용 금지이며, 지연성 항암화학요법 유발 구역·구토 예방 및 수술 후 구역·구토 치료를 위한 2차 치료제로만 사용할 것과 단기간(최대 5일)으로 처방하고, 성인 및 소아에서 24시간 이내 최대용량을 체중 kg 당 0.5mg 으로 제한하는 내용의 허가사항 변경을 지시하였다.

■ Ritodrine 등 속효성 베타 효능제 안전성 서한 (2013.10.31)

식품의약품안전처는 리도드린 등 '속효성 베타 효능제'에 대하여 유럽 의약품청(EMA)이 산과적응증 사용을 제한한 것에 대해 안전성 서한을 발표하였다. 유럽 의약품청(EMA)은 고용량의 속효성 베타 효능제를 산과적응증(진통 수축 억제 등)에 사용했을 때 위험성 자료를 검토한 결과, 임신부 및 태아 모두 심각한 심혈관계 부작용이 발생했다고 밝히고, 경구제는 더 이상 산과적응증으로 사용하지 말고 주사제의 경우 임신 22주에서 37주 사이 최대 48시간 동안 조기진통 억제에만 사용하도록 했다. 식약처는 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성에 대해 평가한 후 필요한 안전조치를 신속히 취할 계획임을 알리고 '의약품문가를 위한 권고사항', '환자를 위한 권고사항'이 포함된 안전성 서한을 발표하고 처방·투약 및 복약지도 시 유의할 것을 당부하였다.

의약품전문가를 위한 권고사항	환자를 위한 권고사항
1. 속효성 베타 효능제를 고용량으로 사용했을 때 임신부 및 태아 모두 중대한 심혈관계 이상반응 발생과 관련이 있으며 특히 장기간 사용 시 나타남 2. 주사제의 경우 심장질환 병력 또는 유의한 심장질환 위험요인이 있거나 임신연장이 임신부 또는 태아에 위협한 경우에 해당되는 여성에게 사용되어서는 안됨	1. 속효성 베타 효능제를 고용량으로 사용했을 때 임신부와 태아 모두 심장과 혈액 순환에 영향을 미치는 문제가 발생할 위험성이 있음 2. 속효성 베타 효능제로 치료받고 있는 환자는 의문 사항이나 우려사항을 담당 의사 또는 약사와 상담할 것

국내 의약품 허가사항 변경

■ Metoclopramide 성분 함유 제제

식품의약품안전처는 '메토클로프라미드' 함유 제제에 대하여 10월 24일 안전성 서한을 발표하면서 해당 약품의 허가사항 중 효능·효과 및 용법·용량을 아래와 같이 변경하도록 지시하여 알려드리오니 업무에 참고하시기 바랍니다.

구분	연령	Metoclopramide HCl 경구제 (Macperan® Tab)	Metoclopramide HCl 주사제 (Macperan® Inj)
효능 효과	성인	- 항암화학요법 후 지연된 구역·구토 예방, 방사선요법 유발 구역·구토 예방, 구역·구토의 증상 치료	- 수술 후 구역·구토 예방, 방사선요법 유발 구역·구토 예방, 구역·구토의 증상 치료
	1~18세 소아	- 2차 치료로써 항암화학요법 후 지연된 구역·구토 예방	- 2차 치료로써 항암화학요법 후 지연된 구역·구토 예방, 2차 치료로써 확립된 수술 후 구역·구토 치료
용법 용량	성인	- 엽산메토클로프라미드로서 1일 10~30mg을 2~3회 분할하여 식전에 경구투여한다. 일일 최대 권장용량은 30mg 또는 0.5mg/kg이며, 최대 권장치료기간은 5일이다.	- 수술 후 구역·구토 예방을 위해 10mg 단회투여가 권장된다. 방사선요법 유발 구역·구토 예방 및 구역·구토의 증상 치료를 위해 10mg 단회투여가 권장되며, 일일 3회까지 반복하여 투여한다.
	1~18세 소아	- 권장용량은 0.1~0.15mg/kg이며, 일일 3회까지 반복하여 투여한다. 24시간 내 최대용량은 0.5mg/kg이다. - 항암화학요법 후 지연된 구역·구토 예방에 대한 최대 치료기간은 5일이다. - 이 약은 1세 미만 소아에게 금기이다.	- 권장용량은 0.1~0.15mg/kg 이며, 일일 3회까지 반복하여 투여한다. 24시간 내 최대 용량은 0.5mg/kg이다. - 확립된 수술 후 구역·구토 치료에 대한 최대 치료기간은 48시간이다. - 항암화학요법 후 지연된 구역·구토 예방에 대한 최대 치료기간은 5일이다. - 이 약은 1세 미만 소아에게 금기이다.

신약소개

Caldolor® Inj 400mg/4ml (Ibuprofen)



1. 성상 및 약가

- 무색투명한 유리용기에 들어있는 무색 또는 옅은 황색의 투명한 주사액
- 11,200원/vial (비급여)
- 제조사: Cumberland Pharm(USA)
- 판매사: 한국 제닉스(완제수입)

2. 기전

- 가역적으로 Cyclooxygenase-1 and 2를 저해함으로써 프로스타글란딘 전구체 생성을 감소시켜 해열, 진통, 소염작용을 나타냄.

3. 효능효과

- 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법
- 해열

4. 용법용량

: 각 환자의 치료 목표에 부합하는 최소 유효용량을 최단기간 동안 투여. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있음.

- (1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제(모르핀)의 보조요법: 400mg~800mg을 필요에 따라 매 6시간 간격으로 정맥투여. 투여 시간은 30분 이상이어야 함.
- (2) 해열: 400mg을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여. 환자상태에 따라 초회 400mg 투여 이후 매 4시간 간격으로 100~200mg을 투여할 수도 있음. 투여 시간은 30분 이상이어야 함.

5. 정맥주입용액 조절법

- 정맥 주입 전에 **최종 농도가 4mg/mL 이하가 되도록 정주용수액(0.9% 생리식염주사액, 5% 포도당주사액, 또는 유당첨가링겔액)으로 희석.**
- 희석된 정맥주입용액은 20~25℃, 실내조명조건에서 24시간 동안 안정함.

6. 사용상 주의사항

: 신장 이상 반응의 위험을 줄이기 위해 투여 전에 환자에게 **충분한 수분을 공급**해야 함.

(1) 경고

- 심혈관계 위험: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여 시 치명적일 수 있는 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험이 증가함.
- 위장관계 위험: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여 시 위장관의 출혈, 궤양 및 천공(뚫림) 등 치명적일 수 있는 중대한 위장관계 이상반응이 나타날 수 있음.

(2) 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 위장관 궤양, 위장관 출혈환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 심한 혈액이상 환자
- 심한 간장애 환자
- 심한 신장장애 환자

- 심한 심장기능부전 환자
- 심한 고혈압 환자
- 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 기관지천식 또는 그 병력이 있는 환자
- 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 저해제 포함)에 대하여 천식, 두드러기, 알레르기 반응과 같은 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
- 관상동맥 우회로술(CABG) 전후 통증발생환자
- 임신 말기 3개월 기간(임신 30주 이상)에 해당하는 임부
- 항암요법으로 고용량 메토타렉세이트를 투여중인 환자

(3) 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 혈액이상 또는 그 병력이 있는 환자
- 출혈경향이 있는 환자(혈소판 기능이상이 일어날 수 있음)
- 간경화, 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 신장장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 심장기능부전 또는 심질환 환자
- 고혈압 환자
- 과민증의 병력이 있는 환자
- 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자 및 혼합 결합조직질환(MCTD) 환자
- 궤양성 대장염 환자
- 크론병 환자
- 고령자 및 소아
- 임부
- 수유부
- 심근경색이나 뇌졸중 예방목적으로 저용량 아스피린을 복용하는 사람

7. 이상반응

(1) 다음과 같은 심각한 이상 반응이 나타날 수 있음.

- 속: 속, 아나필락시양 반응, 가슴쓰림, 오한, 호흡곤란, 혈압저하 등
- 혈액: 헤마토크리트 감소, 헤모글로빈 감소, 빈혈, 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈, 무과립구증, 과립구감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 혈소판 기능 저하(출혈시간 연장), 호산구증가 등의 혈액장애
- 소화기계: 소화성궤양, 위장관궤양, 위장출혈, 천공, 궤양성 대장염, 혈변, 위염, 궤양염, 토혈, 크론병, 식욕부진, 구역, 구토, 복통, 소화불량, 설사, 위부불쾌감, 상복부 통증, 구갈, 구내염, 복부팽만감, 구강궤양, 변비, 흑변
- 피부: 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사증(리엘증후군), 혈관신경성 부종, 수포성피부염, 다형 홍반, 반구진 발진, 피부 붉어짐, 수포, 발진
- 간장: 간염, 황달, GOT, GPT, ALP의 상승 등과 같은 간기능이상, 간장애
- 면역계: 과민증 또는 아나필락시스 반응, 천식발작, 두드러기, 습진, 자반, 발진, 가려움증
- 호흡기계: 천식, 기관지수축, 호흡곤란 또는 쉼쉼거림
- 감각기계: 암점 등 시각장애, 난청, 이명, 미각이상, 현기증
- 정신신경계: 졸음, 어지러움, 우울, 두통, 뇌혈관 사고 또는 신경질, 무관성 수막염 또는 수막염(심한 두통, 구역, 구토, 불면, 목이 뻣뻣함, 발열 또는 의식장애 등의 증상)
- 순환기계: 혈압저하, 혈압상승, 심계항진, 심부전, 심근경색증 또는 협심증
- 신장: 급성신부전, 췌노, 혈노, 요단백, BUN, 혈중크레아티닌의 상승, 고칼륨혈증, 간질성 콩팥염, 콩팥염증후군, 콩팥유두괴사, 요량 감소, 전신부종 및 이에 수반하는 숨가쁨, 나른함
- 기타: 안와주위부종, 안면부종, 권태감, 발열, 비출혈, 부종, 말초부종

(2) 이부프로펜 정맥주사제의 이상반응

- 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자는 통증환자 438명, 발열환자 122명으로 총 560명임. 이 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역, 구토, 고창, 두통이었으며, 투여중단을 일으킨 가장 흔한 이상반응은 두드러기(1%미만)였음.

8. 상호작용

- (1) 아스피린: 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 이 약과 아스피린의 병용에 의해 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험이 증가될 수 있음.
- (2) 항응혈제: 쿠마린계 항응혈제(와파린 등)와 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여 시 그 작용을 증강시킬 수 있고, 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있음.
- (3) ACE 억제제: 비스테로이드성 소염진통제는 ACE 억제제의 항고혈압 효과를 감소시킬 수 있음.
- (4) 프로세미드 및 치아깃계 이뇨제: 임상시험 및 시판 후 조사 결과 이 약의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 프로세미드 및 치아깃계 이뇨제의 나트륨 노배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었음.
- (5) 리튬: 비스테로이드성 소염진통제는 혈중 리튬 농도를 증가시키고 리튬의 클리어런스를 감소시킬 수 있음. 이는 비스테로이드성 소염진통제의 신장 프로스타글란딘 합성 저해에 기인한 것으로, 혈중 농도의 평균 최저치가 15% 상승하며, 리튬의 신 클리어런스가 20% 까지 감소.
- (6) 메토크레세이트: 세노관에서 메토크레세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토크레세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로, 항암요법으로 사용하는 고용량의 메토크레세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토크레세이트와 병용투여 시 신중히 투여.

- (7) 선택적 세로토닌 재흡수억제제: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여시 위장관 출혈 위험이 증가함.

9. 임부 및 수유부에 대한 투여

- (1) 임부
 - 이 약의 임부에 대한 적절한 임상 시험은 이루어지지 않았음. 임신 30주 이후에 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 투여할 경우 태아 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 투여하지 말 것. 임신 30주 이전에 이 약을 투여하는 것은 치료의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여.
- (2) 수유부
 - 모유로의 이행이 보고되고, 이로 인해 영아에서 심각한 이상반응 발생이 우려되므로 약물투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 약물투여를 중단해야 함.

10. 소아에 대한 투여

- 17세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않음.

11. 고령자에 대한 투여

- 고령자는 전반적으로 생리적 기능이 저하되어 있으므로 면밀히 모니터링 하면서 용량을 조절하여 투여해야 함.

ADR(Adverse Drug Reaction) 보고사례 소개

*아래는 본원 지역약품안전센터에 보고된 Metoclopramide 관련 약물유해반응 사례를 간단하게 정리한 것입니다.

〈사례1〉

의심약물	Metoclopramide Metoclopramide + pancreatin 복합제 Levosulpiride	인과성(WHO)	Metoclopramide: Certain Metoclopramide+pancreatin 복합제: Certain Levosulpiride: Probable
증상	Dystonia	보고일	2012.5.12
History	65세 여환은 입이 돌아가는 dystonia 가 수년전부터 반복적으로 발생하였으나 검사하지 않고 지내다가 내원 1주전부터 타병원 정형외과 약(pelubiprofen, pronase, metoclopramide+pancreatin복합제, acetaminophen)을 먹고 입 돌아가는 증상과 복부 불편감 있고, 이후 타병원 내과약(famotidine, trimebutine, levosulpiride) 추가로 먹은 후 증상 더 심해지는 것 같아 1월 26일 응급실 내원한 환자로 r/o drug induced dystonia 로 약 복용 중지 후 경과 관찰하도록 설명 후 퇴원함. 급번 입원 중 Macperan 투여 후 상기증상 호소하여 ADR 재보고됨.		
평가	* Metoclopramide : 드물게 수지진전, 근경직, 경·안부의 연축, 안구회전발작, 초조감 등의 증상, 장기투여에 의해서 드물게 입주위 등의 불수의운동 * Levosulpiride : 드물게 진전, 혀의 굳어짐, 초조감 등, 장기투여에 의해서 드물게 입주위 등에 불수의 운동 <인과성 평가결과> 약리기전상 Dopamine antagonist에서 발생할 수 있는 유해반응으로, Levosulpiride와 metoclopramide에서 반복적으로 나타난 점 고려하여 인과관계 Metoclopramide와 Metoclopramide + pancreatin 복합제에 대하여는 인과성관계 '명확함', Levosulpiride에 대해서는 '비교적 명확함'으로 평가되었으며 향후 동일기전을 가진 약제의 사용을 피해야 할 것을 권해드립니다.		
Reference	Package Insert		

〈사례2〉

의심약물	Metoclopramide	인과성(WHO)	Probable
증상	Neck stiffness, Eyeball deviation	보고일	2012.4.1
History	3개월 된 남환은 1월 중순에 pneumonia, acute bronchiolitis 진단받고 입원한 병력 있는 환자로 내원 전날 local ENT에서 항생제 처방받아 아침, 점심, 저녁 복용하였으나 호전 없었으며, 저녁 먹고 난 후 2회의 구토 하였고, 내용물은 먹은 음식물이었다고 함. ER 내원하여 medication 중 macperan 투여 후 상기증상 보여 약제의심 하에 ADR 보고됨.		
평가	* Metoclopramide의 약물유해반응으로 경련, 수지진전, 근경직, 경안부의 연축, 안구회전발작, 초조감 등이 나타날 수 있고, 이러한 경우 투여를 중지하며, 증상이 심한 경우에는 항파킨슨제 투여 등의 적절한 처치를 한다고 허가사항에 반영되어 있습니다. (인과성 평가결과) Dopamine receptor antagonist에서 나타날 수 있는 약물유해반응으로, 투여 후 상기증상 발생하였고, 투여중단과 Diazepam 처치를 통해 호전된 경과 고려하여 인과관계 '비교적 명확함'으로 평가되었습니다.		
Reference	Package Insert		

〈사례3〉

의심약물	Metoclopramide	인과성(WHO)	Possible
증상	General weakness, Dizziness	보고일	2013.10.19
History	45세 남환은 특이 병력 없는 자로 내원 전일 저녁 시작된 RLQ pain, diarrhea(어제 1회, 오늘 오전 1회, watery diarrhea), nausea 있어 local 내원하여 시행한 abd U/S상 small bowel, colon의 wall thickening 소견 보여 응급실 내원하였고 시행한 abd CT상 diffuse한 small bowel, A-colon의 wall thickening 소견 보여 소화기내과 입원함. Tramadol 투여 후 어지러움 호소하여 macperan 투여되었고, 투여 후 상기증상 보여 ADR 보고됨.		
평가	* Metoclopramide : Drowsiness(~10% to 70%; dose related), lassitude(~10%), restlessness(~10%), fatigue(2~10%), dizziness(1~4%) 등 * Tramadol : Dizziness(10~33%), somnolence(7~25%), weakness(4~12%) 등 (인과성 평가결과) Tramadol에 대한 Macperan 처치 후 나타난 약물유해반응으로, 먼저 투여된 Tramadol에 의한 영향 고려하여 '관련 있을 가능성 있음'으로 평가되었습니다.		
Reference	Uptodate		

Pharmacy News Brief



약품변경사항 (9/16~10/15)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제약사
Vacc.Influenza Virus	Agrippal Inj 0.25ml(소아용)	0.25ml/PFS	노바티스
Vacc.Influenza Virus	Agrippal Inj 0.5ml	0.5ml/PFS	노바티스
Cefotaxime Sodium	Cefotaxime Inj 0.5g(CJ)	0.5g/V	CJ제약
Povidone Iodine	Povidine Soln 10%	ml	성광제약

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제약사	비고
Progesterone(Micronized)	Estima Soft Cap 100mg	100mg/C	다림바이오텍	생산중단 (대체약:UTROGESTAN Soft Cap 100mg)
Ubidecarenone	Nobramin Cap 10mg	10mg/C	보령제약	생산중단
Povidone Iodine	Betadine Soln 10%	ml	먼디파마	생산중단 (대체약:Povidone Soln 10%)
Somatropin 24unit(8mg)	Saizen Inj 24unit (8mg)(원외)	24unit/V	머크	2013-2차 약사위원회 결정