



Pharmacy Newsletter

2019.03
Vol.15 No.3

Contents

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| 1. 의약품 안전성 정보 안내 | 3. 특집 : Q&A |
| 2. 신약소개 : Qudexy XR Cap | 4. Pharmacy News Brief |



의약품 안전성 정보 안내

▣ Tofacitinib (Xeljanz®): 류마티스 관절염 환자에 고용량 사용 시 폐색전 및 사망 위험 증가

[FDA : 2019. 2. 25]

미국 FDA에서는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염 치료에 단독으로 사용하거나 Methotrexate와 병용 투여하는 Janus kinase inhibitor 계열의 약제인 **Tofacitinib** (본원 해당약품 : Xeljanz Tab 5mg)에 대한 안전성 서한을 발표하였다.

Xeljanz®는 류마티스 관절염 및 건선성 관절염 치료 시에는 5mg 1일 2회 투여, 궤양성 대장염 치료 시에는 10mg 1일 2회 투여 용법으로 허가를 받았으며, 류마티스 관절염 치료 목적으로 10mg 1일 2회 용법은 허가되지 않았다.

현재 해당 약제의 시판 후 연구가 진행되고 있는데, 1가지 이상의 심혈관질환 위험 인자를 가진 50세 이상 류마티스 관절염 환자를 대상으로 Methotrexate와 병용하여 Tofacitinib 10mg을 1일 2회 투여한 그룹과 5mg을 1일 2회 투여한 그룹, 그리고 Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α) 저해제를 투여한 그룹으로 나누어 안전성을 비교하였다. 그 결과, **Tofacitinib을 ‘10mg 1일 2회’ 투여한 그룹에서 다른 두 그룹에 비해 폐색전증 발생 및 사망의 위험성이 높은 것으로 나타났다.** 이 연구는 2019년 말 종료될 것으로 예상되며, 이후 최종 연구 결과가 보고될 예정이다.

위 결과를 바탕으로 Xeljanz®의 제조판매사인 Pfizer社에서는 Tofacitinib 10mg을 1일 2회 투여 중인 류마티스관절염 환자에서 ‘5mg 1일 2회’ 용법으로 변경하도록 하는 조치를 취하고 있다. 또한 미FDA에서는 이번 발표한 안전성 서한을 통해 환자와 의약전문가들에게 ‘이 약제로 치료 중 **호흡이 가빠지거나 곤란한 증상, 가슴 통증 및 등 통증, 객혈, 과도한 발한, 피부가 축축하고 파래지는 증상** 등이 나타나는 경우 즉시 의료기관에 방문하여 적절한 치료를 받아야 할 것’을 강조하였다.

■ Febuxostat : Allopurinol과 비교 시 심혈관계 부작용 및 사망 위험 높아

[FDA : 2019. 2. 21 & MFDS : 2019. 2. 25]

미국 FDA와 한국 식품의약품안전처(식약처)에서는 Xanthine Oxidase 저해제 계열의 통풍 치료제인 ‘Febuxostat’에 대한 안전성 서한을 발표하였다.

미국 FDA에서 Febuxostat 약제의 안전성 평가를 위해 시행한 시판 후 임상시험 자료를 검토한 결과, **Allopurinol에 비해 Febuxostat 투여 시 심혈관질환으로 인한 사망을 포함하여 환자 사망의 위험성이 커진다는 것을 확인하였다.** 이에 미국 FDA는 해당 정보를 제품 허가사항의 ‘경고’ 항목에 반영할 예정이며, **Allopurinol 제제 복용 시 심각한 부작용이 나타나거나, Allopurinol 치료가 효과적이지 않은 환자에게만 Febuxostat를 사용하도록 제한할 예정임을 밝혔다.**

- ① 심혈관질환으로 인한 사망 : Febuxostat 15명/1,000명/년 vs Allopurinol 11명/1,000명/년
- ② 모든 원인에 의한 사망 : Febuxostat 26명/1,000명/년 vs Allopurinol 22명/1,000명/년

식약처에서는 국내 Febuxostat 성분 약제의 허가사항에 ‘Allopurinol에 비해 심혈관계 부작용 발생 빈도가 높고, 약제 투여 시 심혈관계 증상을 주의 깊게 모니터링할 것’을 알리는 내용이 이미 기재되어 있으나, 관련 정보를 의약전문가와 환자에게 환기시키기 위하여 안전성 서한을 배포하였다. 의약전문가들에게는 ‘환자에게 이 약 사용 시 나타날 수 있는 **이상 반응의 위험성을 알리고, 심장질환 및 뇌졸중 병력이 있는 환자에게는 이 약의 위험성과 유익성을 고려하여 사용 여부를 결정할 것**’을 강조하였다. 또한 미국의 조치와 같이 ‘Allopurinol 사용 시 심각한 부작용이 나타나거나, Allopurinol 치료가 효과적이지 않은 환자에게만 Febuxostat를 사용하는 것’을 고려해보도록 권고하였다. 환자들에게는 ‘이 약 투여 중 **가슴 통증, 호흡곤란, 빠르거나 불규칙한 심장박동, 신체 한쪽 측면의 쇠약감 또는 저림, 무감각, 현기증, 갑작스러운 심한 두통, 언어장애**와 같은 증상이 발생한다면 즉시 의료기관을 방문하여 진료받을 것’을 강조하였다.

■ Heparin 주사제 허가사항 변경 안내

[MFDS : 2019. 2. 1]

식품의약품안전처(식약처)에서 헤파린 주사제에 대한 허가사항 변경을 지시하였다.

(본원 해당약품 : HepaRIN 5000unit/5ml, Heparin 20000unit/20ml, Heparin 25000unit/5ml)

- 사용상의 주의사항 중 ‘경고’ 항목에 ‘**벤질알콜은 조숙아에게서 치명적인 가쁜 호흡증상과 연관이 있는 것으로 보고되었다**’는 내용이 추가되었다.
- 투여 금기 항목에 ‘**신생아, 미숙아**’가 추가되었다. (벤질알콜 함유)
- 마찬가지로 임부 및 수유부에 대한 투여 항목에 ‘이 약은 벤질알콜을 함유하고 있다. **벤질알콜은 태반을 통과할 수 있고, 모유로 이동할 수 있으므로 임부 및 수유부에게 투여를 주의한다**’는 내용이 추가되었다.
- 이상반응 항목 및 일반적 주의 항목에 ‘**헤파린 유도 혈소판감소증은 헤파린 투여 중단 수주 후에도 발생할 수 있다**’는 내용이 추가되었다.
- 상호작용 항목에 ‘**니트로글리세린 중단에 따라 반동효과가 발생할 수 있다.** 헤파린과 정맥용 니트로글리세린을 동시 투여하는 과정에서 부분트롬보플라스틴 시간에 대한 면밀한 모니터링과 헤파린 용량 조절이 권고된다’는 내용이 추가되었다.

신약 소개



Qudexy XR Cap

큐덱시 서방캡슐



1. 성분 및 함량

- Topiramate 25mg, 50mg, 100mg, 200mg

2. 약가 및 제약사

- 약가
 - 25mg : (급여) 659원/Cap
 - 50mg : (급여) 989원/Cap
 - 100mg : (급여) 1,483원/Cap
 - 200mg : (급여) 2,224원/Cap
- 제약사 : SK케미칼

3. 성상 및 포장단위

- 흰색 내지 미황색의 과립이 든 상부 분홍색(25mg), 노란색(50mg), 적갈색(100mg), 갈색(200mg), 하부 회색의 경질캡슐제
- 식별문자 : UPSHER-SMITH 25mg, 50mg, 100mg, 200mg
- 각각 30Cap/BTL

4. 효능효과

- 부분발작, 전신발작, 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작의 치료

5. 기전

- Voltage-dependent sodium channels의 차단, GABA-A receptors의 일부 subtype에서의 gamma-aminobutyrate acid activity의 증가, glutamate receptor의 AMPA/kainate subtype의 길항, carbonic anhydrase enzyme의 저해(특히 isozymes II와 IV)를 통해 antiepileptic efficacy를 나타내는 것으로 보인다.

6. 용법용량

- 이 약은 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다.
- 식사와 관계없이 투여할 수 있으며, **1일 1회** 투여한다.

1) 단독요법

- 성인(만 17세 이상) : 처음 1주일 동안 저녁에 25mg 씩 투여. 이후 1-2주 간격으로 1일 25 또는 50mg씩 증량하여

1일 1회 투여. 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100-200mg. 최대 권장용량은 1일 500mg.

- 소아(만 6-16세) : 처음 1주일 동안 저녁에 0.5-1mg/kg으로 투여. 이후 1-2주 간격으로 1일 0.5-1mg/kg씩 증량하여 1일 1회 투여. 단독요법으로서의 권장용량은 1일 3-6mg/kg.

2) 부가요법

- 성인(만 17세 이상) : 최소유효량은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 1회 투여. 최대 권장용량은 1일 800mg. 처음 1주일 동안은 저녁에 25-50mg씩 투여. 이후에는 1-2주 간격으로 용량은 25-50mg 증량하여 1일 1회 투여.
- 소아(만 2-16세) : 권장용량은 약 5-9mg/kg을 1일 1회 투여. 처음 1주일 동안은 25mg(또는 그 이하, 1일 1-3mg/kg 기준으로 함)을 저녁에 투여. 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1-3mg/kg씩 증량하여 1일 1회 투여.
- 중등도 및 중증 신장애 환자는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장됨.

7. 사용상 주의사항

<금기>

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

<신중투여>

- 1) 신장애 환자
- 2) 혈액 투석 중인 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 이 약 투여 도중 체중의 증감이 적절치 못한 환자

<일반적 주의>

- 1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
- 2) 발작 혹은 간질 병력의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 항전간제 투약중단은 발작 발생 가능성 또는 발작 빈도

의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 한다.

- 3) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 현기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있다. 졸음이 발생할 수 있고 다른 항전간제보다 더 진정작용이 있을 수도 있다. 이것은 또한 시각 장애 및/혹은 시야흐림을 유발할 수 있다. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경험이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에게는 잠재적인 위험이 될 수도 있다.
- 4) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요하다. 수분 공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있다. 운동이나 높은 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다.
- 5) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사시 근시, 좁아진 전방, 안 충혈 및 안압 상승이 관찰될 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 내에 나타난다. 치료의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처치로 일반적으로 안압이 저하되었다.
- 6) 음이온 차의 변화 없는(non-anion gap) 고염소혈증성 대사성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상 범위 이하로 혈청 중탄산염 농도 저하)이 이 약 치료와 관련이 있다. 혈청 중탄산염의 저하는 신장의 carbonic anhydrase에 대한 이 약의 저해 효과로 인한 것이며 일반적으로 치료 초기에 발생한다. 이 감소는 대개 경미하거나 중등도(성인에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)이다. 드물게 10mmol/L 아래로의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 중첩증, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 등 산증의 위험을 증가시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있다. 기존의 상태에 따라, 이 약 치료 중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장된다. 대사성 산증이 발현되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.
- 7) 토피라메이트의 투여로 입원이 필요할 수도 있는 땀분비 감소증이 보고되었다. 땀분비 감소증은 체온 상승을 동반하며 특히 높은 온도에 노출된 어린이에게서 보고되었다. 더운 날씨에 토피라메이트를 투여받는 소아 환자에 대하여는 땀분비 감소와 체온 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.

8. 이상반응

- 임상 시험에서 위약 대비 2% 이상 증가한 이상반응 : 피로, 무기력, 과민, 졸림, 어지럼증, 저림, 실어증, 구음장애, 기억장애, 정신운동지체, 고혈압, 체중 감소, 식욕저하, 식욕부진

9. 상호작용

- 1) 이 약의 투여가 페니토인의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며, 페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈중 농도를 감소시킨다. 병용 투여 시 약물 농도의 모니터링이 필요하다.
- 2) 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 돌발성 출혈이 증가될 가능성이 있음을 고려해야 한다.
- 3) 이 약을 신결석 경향을 나타내는 약물, carbonic anhydrase 억제제와 병용할 경우 이 약의 약한 carbonic anhydrase를 억제하는 효과와 더해져 결석 형성을 촉진시킬 수 있다. 병용 투여를 피하고 수분 섭취량을 증가시키는 것이 권장되고 있다.
- 4) 토피라메이트와 발프로산의 병용 투여는 두 약제 단독 투여시에는 내약성을 가졌던 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고암모니아혈증을 일으킬 수 있다.

10. 임부 및 수유부

- 1) 임부 : 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다.
- 2) 수유부 : 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유 중으로 이 약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었다. 많은 약물들이 사람의 모유 중으로 분비되므로, 약물 투여의 모체에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 약물을 중단할지를 결정하도록 한다.

11. 저장방법

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 습기를 피하여 보관



다음은 약제팀 내 약품정보실로 유선 문의한 내용을 정리한 것입니다.

Q1. Triaxone Bag (2g+100ml) 투여 환자의 skin test는 어떻게 하나요?

A1. Triaxone Bag 성분인 ceftriaxone은 3세대 cephalosporin으로 skin test 시행 대상 약물입니다. 원내 지침에 따라 skin test 시 최종 농도 1mg/1ml로 희석하여 intradermal 투여해야 합니다. 바이알 제형 약품의 경우 바이알 내에 재구성하여 skin test용 시액을 만들었다면, Triaxone bag은 제품 구성대로 바이알 약액을 bag에 재구성 후 bag에서부터 희석하여 test용 시액을 만들어 주시면 됩니다. 재구성된 Bag의 농도는 20mg/1ml이며, 이 약액으로부터 최종 1mg/1ml가 되도록 희석합니다. 즉, bag으로부터 약액 0.1ml을 취해 NS 0.9ml을 섞어 2mg/ml의 농도로 1차 희석 후, 1차 희석액의 0.5ml에 NS 0.5ml을 가해 2차 희석을 하면 최종 1mg/1ml 농도의 약액을 얻을 수 있습니다. 이 약액을 0.1ml 취하여 intradermal 투여하여 반응 관찰 후 최종 투여 결정을 내리시면 되겠습니다.

[참고자료 : 원내 항생제 Skin Test (Intradermal) 시행 방법]

Q2. Panorin Inj을 정기적으로 맞고 있는 다발성 골수종 환자입니다. 타과 처방약으로 Fosamax Plus D Tab을 처방 받았는데, 이 약을 복용하면 Panorin Inj을 중단해도 되나요?

A2. Fosamax Plus D Tab은 alendronate와 cholecalciferol의 복합제로 Fosamax Plus D Tab의 성분인 alendronate와 Panorin inj의 성분인 pamidronate는 골 재흡수를 억제하는 비스포스포네이트류에 속합니다. 우선, Panorin Inj의 허가사항 '경고'항에 '이 약은 다른 비스포스포네이트류와 병용 투여해서는 안 된다' 라고 명시되어 있어 Panorin inj와 Fosamax Plus D Tab 둘 중 한가지 약제로만 치료해야 합니다. Fosamax Plus D Tab가 '폐경 후 여성 및 남성의 골다공증 치료'에 적응증을 가지고 있는 경구제라면, Panorin Inj는 '골다공증'뿐만 아니라 '골대사 이상에 의한 파제트골염, 악성종양에 의한 과칼슘혈증, 유방암 환자의 용해성 골전이, 다발성 골수종에 의한 골연화' 등 골용해성 병소에 적응증을 가지고 있는 주사제입니다. 따라서 다발성 골수종으로 인한 뼈 질환 치료에 이용되는 비스포스포네이트류로는 'Panorin inj(Pamidronate)'를 사용하는 것이 더 적절해 보입니다.

[참고자료 : Uptodate, 식약처 허가사항]

Q3. 환자분이 식도 정맥류 출혈 때문에 Indenol Tab을 복용하던 중 오심 부작용이 나타나 Dilatrend Tab으로 처방이 변경되었습니다. Dilatrend Tab을 varix bleeding에 사용하기도 하나요?

A3. Indenol Tab의 성분인 propranolol과 Dilatrend Tab의 성분인 carvedilol은 beta blocker로, 식약처 허가 적응증과 FDA 허가 적응증 상에는 명시되어 있지 않으나, off-label로 정맥류 출혈 예방에 사용하는 용법이 있습니다. Carvedilol 초기 용량으로 6.25mg 하루 한 번, 유지 용량으로 12.5mg 하루 한 번 복용하며 최대 용량으로 12.5mg 하루

두 번까지 복용 가능합니다. 단, 재발성 정맥류 출혈일 경우에는 사용하지 말 것을 권고하고 있습니다.

[참고자료 :: Lexicomp, MICROMEDEX]

Q4. TARGIN CR Tab 40/20mg 2Tab BID로 복용 중인 환자의 통증이 잘 조절되지 않아 용량을 증량하고자 합니다. 허가사항을 보니 현재의 용법이 최대용량인 것 같습니다. 어떻게 증량해야 할까요?

A4. TARGIN CR Tab 40/20mg은 Oxycodone 40mg과 Naloxone 20mg의 복합제입니다. 허가사항의 용법·용량 항에 따르면 이 약의 하루 최대 용량은 Oxycodone 160mg/Naloxone 80mg 으로 이보다 높은 용량을 필요로 하는 경우 서방형 Oxycodone 단독제제를 동일한 시간 간격으로 추가하여 보조 투여하는 것을 권고하고 있습니다. 원내 처방 가능한 서방형 Oxycodone 단독 제제는 OCOdone CR Tab 10mg, OcodONE CR Tab 20mg, Oxycontin CR 80mg 세 가지가 있으며 서방형 Oxycodone의 하루 최대 용량이 400mg인 점을 감안하여 증량하시기 바랍니다.

[참고자료 : 식약처 허가사항]



Pharmacy News Brief

1. 신규 입고 약품 (2019.2.1 ~ 2.28)

| 약품명 | 성분명 | 제약회사 | 사유 |
|---------------------------|--------------------|-------------|-------------------------------------|
| Hamidon Susp 1mg/ml | Domperidone | 코오롱제약 | Domperidone Susp(대원) 1mg/ml 생산중단 대체 |
| Dudrizine Syr 2mg/ml | Hydroxyzine HCl | 삼아제약 | Ucerax Syr 2mg/ml 품절 대체 |
| Ventolin 흡입액 5mg/ml(20ml) | Salbutamol sulfate | 한국글락소스미스클라인 | Ventolin Nebule 2.5mg/2.5ml 품절 대체 |
| EUVax B 1ml(성인용/바이알) Inj | Vacc.Hepatitis B | 엘지화학 | EUVax B 1ml/PFS(성인용) Inj 품절 대체 |
| Alkeran Inj 50mg(희귀/원외) | Melphalan | 한국희귀질환의약품센터 | Alkeran Inj 50mg 장기품절 대체 |

2. 코드 폐기 약품 (2019.2.1 ~ 2.28)

| 약품명 | 성분명 | 제약회사 | 사유 |
|------------------------|---------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|
| Selectol Tab 200mg(원외) | Celiprolol | 한독 | 2018-4차 약사위원회 결정사항 |
| Tenoretic Tab(원외) | Atenolol(50mg)+Chlorthalidone(12.5mg) | 현대약품 | |
| Kerlone Tab 20mg(원외) | Betaxolol.HCl | 부광약품 | |
| Febuxon Tab 40mg(원외) | Febuxostat | 콜마파마 | |
| Febuxon Tab 80mg(원외) | Febuxostat | 콜마파마 | |
| Potastin OD Tab(원외) | Bepotastine calcium dihydrate | 한미약품 | 2018-4차 약사위원회 결정사항 / Rogaine 5% Foam Aerosol 60g 로 대체 |
| Moxidil 5% (60ml) (원외) | Minoxidil | 한미약품 | |

발행인 : 이영희

발행처 : 아주대학교병원 약제팀

(<http://pharm.ajoumc.or.kr>)

편집인 : 김승연, 서지은, 박정용, 김보경, 견진욱

16499

경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

TEL : 031-219-5678/5684

Fax : 031-219-4865