



Pharmacy Newsletter

2019.12
Vol.15 No.12

Contents

- 1. 의약품 안전성 정보 안내
- 2. 신약소개 : Biktarvy Tab
- 3. ADR 보고사례 소개
- 4. Pharmacy News Brief



의약품 안전성 정보

의약품 안전성 정보 안내

▣ Palbociclib (Ibrance®), Ribociclib (Kisqali®), Abemaciclib (Verzenio®) : Rare but Severe Lung Inflammation [FDA : 2019. 9. 13]

미국 FDA에서는 호르몬 수용체 (HR) 양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체2 (HER2) 음성인 진행성 · 전이성 유방암 환자의 치료에 사용하는 palbociclib, ribociclib, abemaciclib 성분의 약제 사용 시 **드물지만 심각한 폐 염증성 질환이 나타날 수 있다**는 안전성 서한을 발표하였으며, 이를 각 제품 라벨에 반영하였다. (본원에서는 palbociclib 성분 약제인 ‘Ibrance Cap 75mg(비재고) & 100mg(비재고) & 125mg’을 사용 중임)

이 약제들은 small molecule cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) 저해제로, 유방암 세포의 분화를 감소시켜 종양의 크기를 줄이고, 환자의 무진행 생존 기간 (progression-free survival)을 늘리는 효과가 있다. 미FDA는 위 약제들의 임상시험 및 시판 후 조사 과정에서 발생한 이상반응 사례를 분석한 결과, 일부 환자에서 간질성 폐질환 · 폐렴과 같은 중증의 폐 염증성 질환이 발생하였음을 확인하였다. 다만, 직접적인 인과 관계는 밝혀지지 않았으며 이에 대한 추가 조사를 진행할 계획임을 밝혔다.

이를 바탕으로 미FDA에서는 의약품전문가들에게 ‘이 약제로 치료 중인 환자에서 저산소증, 기침, 호흡곤란, 방사선검사상 간질성 폐 침윤 등의 증상/징후가 나타나는지 주기적으로 모니터링하고, 위 증상이 최근에 생겼다면 약제 치료를 보류하고 환자를 평가할 것’을 권고하였다. 또한 ‘중증의 간질성 폐질환이나 폐렴이 나타난 환자에서는 CDK4/6 저해제 치료를 중단할 것’을 권고하였다. 이 약을 투여 중인 환자에게는 ‘호흡곤란 증세, 혹은 휴식 중일 때나 가벼운 활동 시에도 호흡이 가빠지는 증세가 나타난다면 즉시 의료전문가와 상의해야 하며, 임의로 약제 투여를 중단하지 않을 것’을 권고하였다.

지난 11월 식품의약품안전처(식약처)에서 공고한 일부 약제들의 허가사항 변경 내용을 안내 드립니다.

(1) Clofazimine 경구제 (본원 약품명 : Lapren Cap 50mg)

- 사용상의 주의사항 중 ‘일반적 주의’ 항목에 다음 내용이 추가되었다.

- ① 이 약 복용 후, QT 간격 연장과 Torsades de Pointes의 사례는 이 약의 일일 복용량인 100mg보다 많은 용량을 복용했거나 QT 간격 연장을 유발하는 약물과 병용한 환자들로부터 보고되었다. QT 간격 연장 및 Torsades de Pointes의 사례에 대하여, 환자는 반드시 의학적 약물 감시를 받아야만 하며, 이러한 모든 환자에서 QT 연장 및 심박동 장애의 검사로서 심전도(ECG) 모니터링을 수행한다.
 - ② Bedaquiline과 함께 이 약을 복용하는 환자에서도 각 약물을 권장 복용량만큼 복용했음에도 불구하고, QT 연장이 보고되었다. 만약 bedaquiline과 이 약을 동시에 복용하는 환자가 있다면 ECG의 모니터링이 필요하며, 임상적으로 중대한 심실 부정맥이 발견되거나 QTcF 간격이 500ms 또는 그 이상이라면 이 약의 복용을 즉시 중단하여야 한다.
- ‘상호작용’ 항목에는 『CYP3A4/5 기질과 병용 투여 시 clofazimine의 혈중 농도가 증가되어 약물 독성 위험을 높일 수 있다. 이 약과 병용투여 시 약물 독성 모니터링이 권고된다』는 내용이 추가되었다.

(2) Rifampicin 함유 경구제

(본원 약품명 : Rifodex Cap 150mg, Rifodex Tab 450mg & 600mg, Tubes Tab, TUBes2 Tab 150/300mg)

- 사용상의 주의사항 중 ‘금지’ 항목에 『Praziquantel의 유효 혈중농도에 도달하지 못할 수도 있으므로 praziquantel 투여 환자에게 이 약 사용은 금지된다. Praziquantel로 즉각 치료가 필요한 환자에는 rifampicin의 대체 약제가 고려되어야 한다. 그러나 praziquantel 치료가 필요한 경우 이 약은 praziquantel 투여 4주 전에 중단되어야 한다. 그 후 이 약제의 치료는 praziquantel 치료 완료 1일 후에 개시될 수 있다』는 내용이 추가되었다.
- ‘일반적 주의’ 항목에는 다음과 같은 내용이 추가되었다.
 - ① 이 약은 **비타민 K 의존성 응고 장애와 출혈**을 초래할 수 있다. 비타민 K 결핍의 위험성이 있는 환자 (예 : 만성 간질환, 영양 상태 불량, 항생제나 항응고제 장기 사용)의 경우, 이 약을 투여하는 동안 **응고 검사 (프로트롬빈 시간과 다른 응고 검사)**를 모니터링해야 한다. 비정상적인 응고 검사 결과 또는 출혈이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중지하고 **비타민 K 투여를 고려**해야 한다.
 - ② 국외 시판 후 보고에 의하면 고용량의 cefazolin과 rifampicin 병용 투여는 **프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)을 연장**시킬 수 있으며, 중증 **비타민 K 의존성 응고 장애**로 이어질 수 있고 이것은 생명을 위협할 수도 있다. 출혈 위험성이 높은 환자에게 cefazolin과 rifampicin을 병용 투여하지 않아야 한다. 대체 치료법이 없다면, PT와 다른 응고 검사를 면밀히 모니터링하고, 권고대로 **비타민 K를 투여**해야 한다.
- ‘상호작용’ 항목에는 『Atovaquone과 병용 시 atovaquone 농도는 감소하고, rifampicin의 농도는 증가하며 독성 위험이 증가될 수 있다. 이 약과 atovaquone의 병용 투여는 권고되지 않는다』는 내용이 추가되었다.

(3) Nortriptyline 경구제 (본원 약품명 : Sensival Tab 10mg)

- 사용상의 주의사항 중 ‘상호작용’ 항목에 『Valproic acid와 병용 시 nortriptyline의 혈중농도가 증가될 수 있으므로 모니터링이 권고되며, valproic acid 투여가 필요하다면 nortriptyline의 용량을 낮추는 것을 고려해야 한다』는 내용이 추가되었다.

신약 소개



Biktarvy Tab

빅타비 정



1. 성분 및 함량

(1정 중)

- bicitegravir sodium 52.45mg (50mg as bicitegravir)
- emtricitabine 200mg
- tenofovir alafenamide fumarate 28.04mg (25mg as tenofovir alafenamide)

2. 약가 및 제약사

- 약가 : (급여) 24,757원/Tab
- 제약사 : 길리어드사이언스 코리아

3. 성상 및 포장단위

- 성상 : 자갈색의 장방형 필름코팅정
- 식별문자 : GSI/9883
- 30Tab/BOT

4. 효능효과

- 항레트로바이러스 치료경험이 없거나 기존 항레트로바이러스 치료요법에 치료실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스수치 억제효과(HIV-1 RNA<50copies/ml)를 보이며 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염치료

5. 기전

- 1) **Bicitegravir**는 integrase inhibitor로서 integrase-active site에 결합하여 DNA integration의 strand transfer 단계를 차단함으로써 HIV integrase를 저해한다.
- 2) **Emtricitabine**은 nucleoside reverse transcriptase inhibitor이며, 세포 내에서 emtricitabine 5'-triphosphate로 인산화되어 HIV viral RNA dependent DNA polymerase를 저해함으로써 바이러스 복제를 억제한다.
- 3) **Tenofovir alafenamide**는 nucleotide reverse transcriptase inhibitor이며, 가수분해에 의해 세포 내에서 tenofovir로 전환된 후 활성 tenofovir diphosphate로 인산화되어 HIV viral RNA dependent DNA polymerase를 저해함으로써 바이러스 복제를 억제한다.

6. 용법용량

- 1일 1회 1정, 음식물 섭취와 관계없이 투여
- 씹거나 으개거나 분할해서는 안 됨
- 신장애 환자
 - CrCl \geq 30ml/min : 용량조절 불필요
 - CrCl<30ml/min : 권장되지 않음
- 간장애 환자
 - 경증 및 중등증(Child-Pugh A,B) : 용량조절 불필요
 - 중증(Child-Pugh C) : 권장되지 않음

투여 놓친 경우(평소 복용시간 기준)

18시간 이내	가능한 빨리 복용 후 다음 스케줄에 정상 복용
---------	------------------------------

18시간 이후	놓친 용량은 복용 않고 다음 스케줄에 정상 복용
---------	-------------------------------

구토 발생시(이전 복용시간 기준)

1시간 이내	1정 추가 복용
--------	----------

1시간 이후	추가 복용하지 않음
--------	------------

7. 사용상 주의사항

<금기>

- 1) 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 리팜피신, 세인트존스워드와 병용투여 : bicitegravir의 혈중 농도 감소로 인해 치료효과 소실 및 이 약에 내성 발현 야기 가능성
- 3) 도페틸리드와 병용투여 : 도페틸리드의 혈중농도 증가와 관련된 중증/생명을 위협하는 사례의 증가 가능성

<일반적 주의>

- 1) 성관계에 의한 전염의 위험
 - : 항레트로바이러스 치료를 통한 효과적인 바이러스 억제가 성관계에 의한 전염의 위험을 상당히 감소시키는 것으로 입증되었으나 위험성을 배제할 수 없다.
- 2) 체중 및 대사 매개변수
 - : 항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다.

3) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증
 : Emtricitabine 및 tenofovir의 전구체인 tenofovir disoproxil fumarate를 포함하는 뉴클레오사이드 유사체를 복용한 경우에 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(ALT 상승 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 이상 이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

4) 면역 재구성 증후군
 : 항레트로바이러스제 병용치료를 시작하는 시점에 심각한 면역결핍이 있는 HIV 감염환자의 경우, 무증상 또는 잔류 기회병원체에 대한 염증반응이 발생할 수 있으며, 심각한 임상 질환 또는 증상 악화의 원인이 될 수 있다. 보통 이러한 반응은 병용치료 처음 몇 주 또는 몇 개월 이내에 관찰되었다. 염증증상이 있으면 평가하여 필요시 치료를 시작할 수 있다. 면역 재구성 상태에서 자가면역질환이 보고되기도 하였다.

5) 골괴사증
 : 진행된 HIV-1 질환이 있는 환자 또는 항레트로바이러스제 병용치료에 장기간 노출된 환자에서 골괴사증이 보고되었다. 관절통, 관절경직 또는 운동 중 불편함을 경험할 경우 환자들은 진찰을 받아야 한다.

8. 이상반응

흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	우울증, 비정상적인 꿈, 두통, 어지럼증, 설사, 구역, 피로
때때로 (≥1/1000 ~ <1/100)	빈혈, 불안, 수면 장애, 자살 행동, 구토, 복통, 소화불량, 헛배부름, 고빌리루빈혈증, 혈관부종, 발진, 가려움증, 관절통

9. 상호작용

- 이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 약물과 병용 투여해서는 안된다.
- 이 약은 마그네슘/알루미늄 포함 제산제 투여 최소 2시간 이전 또는 음식과 함께 2시간 이후에 투여해야 한다.
- 이 약은 철분 보충제 투여 최소 2시간 이전 또는 음식과 함께 투여해야 한다.
- 성분별 주요한 약물 상호작용은 아래와 같다.

○ Bictegravir

- 1) CYP3A 및 UGT1A1의 기질이다. CYP3A 및 UGT1A1의 강력한 억제제(예 : 아타자나비르)와의 병용투여는 bictegravir의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으므로 병용투여는 권장되지 않는다.
- 2) P-glycoprotein(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP)

의 기질이다. P-gp 또는 BCRP를 억제하는 약물(예 : 마크롤라이드, 시클로스포린, 베라파밀, 드로네다론, 글리카프레비르/피브렌타스비르)과 병용투여 시 주의하여 사용하도록 권고된다.

- 3) 체외에서 유기 양이온 수송체 2(OCT2)와 다약제 및 독소배출 수송체 1(MATE1)를 억제한다. OCT2 및 MATE1 기질과 이 약의 병용투여는 병용투여한 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약은 도페틸리드를 제외한 OCT2 및 MATE1 기질과 병용투여 될 수 있다.

○ Tenofovir alafenamide

: P-gp 및 BCRP에 의해 전달된다. P-gp 활성을 유도하는 약물(예 : 리팜피신, 리파부딘, 카르바마제핀, 페노바르비탈)은 tenofovir alafenamide의 흡수 및 혈장농도를 낮출 것으로 예상되며, P-gp 및 BCRP를 억제하는 약물과 병용투여시 tenofovir alafenamide의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.

○ Emtricitabine & Tenofovir

: 사구체 여과와 능동 세뇨관 분비의 공동작용을 통해 신장을 통해 배설되므로, 신기능을 감소시키거나 능동 세뇨관 분비에 경쟁하는 약물(예 : 아시클로버, 시도포비르, 간시클로버, 발라사이클로버, 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예 : 겐타마이신) 및 고용량 또는 다수의 NSAIDs 등)과 함께 투약하면 약물의 농도가 증가할 수 있으며 이는 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

10. 임부 및 수유부

- 1) 임부 : 임신한 여성들을 대상으로 한 적절하고 통제가 잘된 이 약 또는 이 약 성분에 대한 임상시험은 없으며, 임신 중 이 약은 잠재적 위험에 비해 잠재적 이익이 타당한 경우에만 사용해야 한다.
- 2) 수유부 : Bictegravir 및 tenofovir alafenamide가 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않으며, emtricitabine은 사람 모유로 분비된다. 이 약 성분이 신생아/유아에 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 동안 이 약을 사용해서는 안 된다. 유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해, HIV-1 감염 여성은 어떤 상황에서도 모유 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

11. 저장방법

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관



다음은 본원 지역의약품안전센터에 보고된 약물이상반응 사례를 간략히 정리한 것입니다.

▣ 사례1. Revia Tab 50mg에 의한 횡문근융해증

의심약품(성분명)	Revia Tab 50mg (Naltrexone)	
병용약품	Thiamine Inj (Thiamine), Beecom Tab (Vitamin B&C), Loravan Tab (Naltrexone)	
증상	횡문근융해증	
History	43세 남환, 타원 경유 본원 응급실 내원하여 시행한 검사상 횡문근융해증 의심되어 입원하였습니다. 최근 갑작스러운 운동량 변화나 외상은 없었으며, 10일 전 타원에서 복용 시작한 약제 Naltrexone과 Lorazepam 중 Naltrexone으로 인한 약물 유발 횡문근융해증이 의심되어 ADR 보고되었습니다.	
평가	<p>[WHO-UMC 기준]</p> <ul style="list-style-type: none"> · 시간적 인과성 : 합당 · 다른 원인 : 없음 · 중단 후 경과 : 호전 · 재투약 증상 : 모름 	<p>[최종 평가]</p> <ul style="list-style-type: none"> · 이상사례와 약물과의 인과성 : “비교적 명확함 (Probable)”으로 평가됨

▣ 사례2. Artrodar Cap 50mg에 의한 설사

의심약품(성분명)	Artrodar Cap 50mg (Diacerein)	
병용약품	없음	
증상	설사	
History	67세 여환, 골관절염으로 외래 F/U 중인 자로 Artrodar 투여 후 설사 증상 발생하여 ADR 보고되었습니다	
평가	<p>[WHO-UMC 기준]</p> <ul style="list-style-type: none"> · 시간적 인과성 : 합당 · 다른 원인 : 없음 · 중단 후 경과 : 호전 · 재투약 증상 : 모름 	<p>[최종 평가]</p> <ul style="list-style-type: none"> · 이상사례와 약물과의 인과성 “비교적 명확함 (Probable)”으로 평가됨

▣ 사례3. Nucynta ER Tab 100mg에 의한 섬망

의심약품(성분명)	Nucynta Tab 100mg (Tapentadol)	
병용약품	없음	
증상	섬망	

History	84세 남환, 대상포진으로 응급실 내원하여 경구약과 연고 바르며 경과 지켜보던 자입니다. Nucynta ER 투여 후 섬망(“자꾸 헛소리를 해요”) 발생하여 ADR 보고되었으며, 약제 중단하였습니다.	
평가	국내 허가사항 중 수면장애, 신경과민, 안절부절, 기분저하 등의 정신장애가 나타날 수 있음이 명시되어 있습니다. 의심약제 투여 후 발생한 증상으로 시간적 인과관계 비교적 명확하고 중단 후 호전된 것으로 판단되며, 환자 병용약제의 경우 시간적 인과관계에 모순있어 배제 가능하므로 이상사례와 약물과의 인과성은 “비교적 명확함(Probable)”으로 평가되었습니다.	
	[WHO-UMC 기준] · 시간적 인과성 : 합당 · 중단 후 경과 : 호전 · 다른 원인 : 없음 · 재투약 증상 : 모름	[최종 평가] · 이상사례와 약물과의 인과성 : “비교적 명확함(Probable)”으로 평가됨

▣ 사례4. Gaster Inj 20mg에 의한 저혈압

의심약품 (성분명)	Gaster Inj 20mg (Famotidine)	
병용약품	없음	
증상	저혈압	
History	16세 남환, 부정맥이 있다고 듣고 타원 진료받다 증세 없어 따로 치료받는 것은 없다는 자로 2019년 9월 27일 상복부 답답한 양상의 불편감 지속되어 응급실로 내원했습니다. Gaster 투여 후 저혈압 증상(어지러움, 식은땀) 나타나 ADR 보고되었습니다.	
평가	국내 허가사항 중 0.1% 미만에서 속이 발생할 수 있음이 명시되어 있습니다. 의심약제 투여 후 나타난 증상으로 시간적 인과관계 명확하며, 의심약제 투여 중단 및 응급 처치 후 호전되었으므로 이상사례와 약물과의 인과성은 “비교적 명확함(Probable)”으로 평가되었습니다.	
	[WHO-UMC 기준] · 시간적 인과성 : 합당 · 중단 후 경과 : 호전 · 다른 원인 : 없음 · 재투약 증상 : 모름	[최종 평가] · 이상사례와 약물과의 인과성 : “비교적 명확함(Probable)”으로 평가됨



Pharmacy News Brief

1. 신규 입고 약품 (2019.11.1 ~ 11.30)

약품명	성분명	제약회사	사유
Infanrix IPV Hib 0.5ml/PFS Inj	Vacc. DTaP + Vacc. Polio virus + Hib	한국글락소스미스클라인	소아청소년과 긴급신청약품
Infanrix IPV Hib(국가지원) 0.5ml/PFS Inj			
Humatin 250mg(16Cap/Bot) (희귀/원외)	Paromomycin sulfa te	한국희귀필수의약품센터	감염내과 긴급신청약품

약품명	성분명	제약회사	사유
Ninlaro 2.3mg (3Cap/BOX) (무상)	Ixazomib citrate	한국다케다	중앙혈액내과 긴급신청약품
Ninlaro 3mg (3Cap/BOX) (무상)			
Ninlaro 4mg (3Cap/BOX) (무상)			
Genotropin Inj 36unit	Growth Hormone (Somatropin)	한국화이자	Genotropin Inj 16unit 품질 대체
CYcin Tab 250mg	Ciprofloxacin	일동제약	Ciprobay Tab 250mg 품질 대체
MEROgel Gel 5g	Metronidazole 7.5mg/g	비씨월드제약	Merogel Gel 10g 생산중단 대체

2. 코드 폐기약품 (2019.11.1 ~ 11.30)

약품명	성분명	제약회사	사유
Zocor Tab 40mg (원외)	Simvastatin	한국엠에스디	2019-3차 약사위원회 결정사항
Nadixa Cr 1% 10g (원외)	Nadifloxacin	부광약품	
Calcibeta Oint 30g (원외)	Calcipotriol + Betamethasone	한국콜마	
Calcibeta Gel 30g (원외)			
Credouble Tab 10/20mg (원외)	Ezetimibe 10mg + Rosuvastatin 20mg	한림제약	2019-3차 약사위원회 결정사항 / 1년 후 재평가 결과 코드폐기
Droptop Tab 10/20mg (원외)		일동제약	
Neustatin R Tab 10mg (원외)	Rosuvastatin	삼진제약	2019-3차 약사위원회 결정사항 / Rosuvastatin 단독제제 품목정리
Neustatin R Tab 20mg (원외)			
Cresante Tab 10mg (원외)		보령제약	
Cresante Tab 20mg (원외)			
Rovetin Tab 10mg (원외)		일동제약	
Rovetin Tab 20mg (원외)			
Vogmet Tab 0.2/250mg (원외)	Voglibose 0.2mg + Metformin 250mg	씨제이헬스케어	2019-3차 약사위원회 결정사항 / 약품목록 정리
Vogmet Tab 0.2/500mg (원외)			
Strokstar SR Cap (원외)	Aspirin 25mg + Dipyridamole 200mg	고려제약	2019-3차 약사위원회 결정사항 / 소모부진
Nizoral shamp (100ml)	Ketoconazole	한국얀센	규격 변경 (100ml → 120ml)

약품명	성분명	제약회사	사유
Dibenyline Cap 10mg(30정/B) (희귀/원외)	Phenoxybenzamine HCl	한국희귀필수의약품센터	수입중단 / Dibenzylan 10mg(30Cap/Box) (희귀/원외)로 대체
Mitomycin-C Inj 10mg	Mitomycin-C	제일기린약품	생산중단 / MITOMycin C Inj 10mg로 대체
Foms TNA Peri 1448ml Inj	Amino acid + Dextrose + Lipid	엠지	생산중단

발행인 : 이영희

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

편집인 : 정민경, 윤지영, 박정용, 김보경, 견진옥

16499

경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

TEL : 031-219-5678/5684

Fax : 031-219-4865