



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2007년 4월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 이승화, 방은숙, 김유정

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 Tel : 031-219-5678,5684 Fax : 031-219-5685

Topic News

사용상 주의사항 변경 정보

■ 위령선, 팔루근, 하고초 30% EtOH ext. (Joins® Tab)

재심사를 위하여 4년 동안 5962명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응발현율은 인과관계와 상관없이 3.02%(180/5,962)였으며 조사된 이상반응 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 2.38% (142/5962)로 보고되었다. 위장관계 부작용이 116명으로 가장 많았으며 부종이 22건으로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 이상반응은 인과관계와 상관없이 백혈구감소증, 불면, 피부발진 각 2건, 구토, 설사, 오심, 상안검주위 발진, 두근거림, 현기증, 불쾌감, 무력감이 각 1건씩 보고되었다.

- KFDA, 09/APR/2007 -

■ Flutrimazole (Nitral® Cream)

- 이상반응 : 재심사를 위해 6년 동안 803명을 대상으로 실시한 사용성적 조사결과 9명에서 작열감, 가려움, 자극감, 발적 등 경미한 이상반응이 보고되었다.
- 임부투여 : 임상경험이 없으므로 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한해 신중히 투여한다.

■ Dried Ivy leaf ext. (Prospan® Syr)

- 재심사를 위한 시판후 조사결과 이상반응발현율은 0.46%(3례/461례)였으며 복통2건, 고창, 구역, 구토, 현기증이 각 1건씩 보고되었다.

- KFDA, 10/APR/2007 -

■ Disodium Pamidronate (Panorin® Inj)

- 재심사를 위한 시판후 조사결과 이상반응발현율은 4.28%(29례/678례)였으며 근육통이 가장 많았다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 흉통, 섬망, 경직, 발진, 색시증이 보고되었다.
- 약물상호작용 : 악성 과칼슘혈증 치료시 칼시토닌과 상승작용을 일으킬 수 있다. 액제나 이뇨제와 병용투여는 hydric overcharge, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증을 일으킬 수 있다.
- 과량투여시 처치 : 징후가 없는 경증의 저칼슘혈증은 경구용 칼슘보충제로 치료할 수 있다. 고열을 동반한 면역학적 질환과 관계있는 증상 및 저혈압은 스테로이드제의 투여로 개선될 수 있다.

- KFDA, 11/APR/2007 -

■ Salmeterol/Fluticasone propionate (Seretide® Diskus)

- 국내에서 재심사를 위해 6년 동안 1,004명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상반응 발현율은 1.49%(15/1,004례)로 인두염, 칸디다증과 천막소리, 두통, 진전, 현기증, 변비, 구갈, 습진, 심계항진, 구내염이 각각 1례씩 보고되었다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 현기증, 변비, 구갈, 습진이 각각 1건씩이었다. 사용성적 조사 결과 65세 이상 노인에서의 이상반응 발현율이 65세 미만의 발현율보다 통계적으로 유의하게 나타났다. (3.32% vs 0.84%)
- 만성폐색성폐질환 환자에게 이 약을 투여한 임상시험에서 폐렴 보고가 증가하였다. 프로피온산 플루티카손을 포함한 경구흡입용 코르티코스테로이드는 소아 및 청소년에서 성장 속도 감소를 유발할 수 있다.

- KFDA, 17/APR/2007 -

건강보험 소식

약제명	허가사항
Ulinastatin 100,000단위 주사제	1. 허가사항 중 급성순환부전(출혈성 속, 세균성 속, 외상성 속, 열상성 속)에 사용 시에만 급여 인정하며
고시 2002-45호 (2002.7.1)	2. 급성 췌장염 [외상성, 수술 후 및 내시경적 역행성췌담관조영(ERCP) 후의 급성 췌장염 포함], 만성 재발성 췌장염의 급성악화기에 투여한 경우에는 약값 전액을 본인 부담토록 함

신약소개

Ziagen® Tab (Abacavir <지아겐® 정>, 희귀의약품)

1) 약리작용

- Guanosine analogue로서 carbovir triphosphate로 인산화되어 HIV viral RNA dependent DNA polymerase를 방해함으로써 viral replication이 저해된다.
- Nucleoside reverse transcriptase inhibitor

2) 적응증

- 다른 항레트로바이러스제와의 병용으로 HIV의 감염치료

3) 용법 용량

- 다른 항레트로바이러스제와 병용한다.
- 성인 : 300mg Bid
- 소아 (3개월 ~ 16세) : 8mg/kg Bid
- 간부전환자
 - ① Mild : 200mg Bid
 - ② Moderate-to-severe : 금기

4) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : rapid and extensive absorption
- Distribution : Vd : 0.86 L/kg
- Protein Binding : 50%
- Metabolism : 간에서 alcohol dehydrogenase와 glucuronyl transferase에 의해 불활성인 carboxylate와 glucuronide metabolites로 대사된다.
- Bioavailability : 83%
- Half-life elimination : 1.5 hrs
- Time to peak : 0.7~1.7 hrs
- Excretion : 주로 urine , feces (총용량의 16%)

5) Drug Interaction

- Amprenavir의 혈중농도를 증가 시킴
- 일부에서 methadone 혈중농도를 감소 시킴
- Ribavirin과의 병용 시 nucleoside analogues는 lactic acidosis 유발 위험성이 증가된다.

6) 이상반응

- > 10% : Headache, fatigue, malaise, nausea
- 1 ~ 10% : Depression, dizziness, fever, anxiety, abnormal dreams, rash, vomiting, abdominal pain, thrombocytopenia, AST 상승, musculoskeletal pain, bronchitis, respiratory viral infection, hypersensitivity reactions, infection
- < 1% : Erythema multiforme, hepatotoxicity, lactoacidosis, pancreatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

7) 주의사항

- 금기 : 중증 간장해 환자, 말기 신장해 환자
- Alcohol과 복용 시 독성이 증가될 수 있다.
- 음식물의 섭취와 흡수 정도는 무관하다.

8) Pregnancy Risk Factor : C

9) Lactation : 수유금기 (유즙분비는 알려져 있지 않음)

10) 함량 및 제형 : 300mg/T

- 참고문헌 : DI Handbook, 13th Ed. Package Insert

Antiretroviral Regimens Recommended for Tx. of HIV-1 Infection in Antiretroviral Naive Patients

Preferred Regimens		
NNRTI-Based	Efavirenz + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Tenofovir DF)	
PI-Based	Lopinavir/Ritonavir + (Lamivudine or Emtricitabine) + Zidovudine	
Alternative Regimens		
NNRTI-Based	Efavirenz + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Abacavir or Didanosine or Stavudine)	
	Nevirapine + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine or Tenofovir)	
	Atazanavir + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine) or (Tenofovir + Ritonavir 100mg/d)	
	Fosamprenavir + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine or Tenofovir)	
	Fosamprenavir/Ritonavir(100-400mg/d) + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine or Tenofovir)	
PI-Based	Indinavir/Ritonavir(100-400mg/d) + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine or Tenofovir)	
	Lopinavir/Ritonavir + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Stavudine or Abacavir or Tenofovir or didanosine)	
	Nelfinavir + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine or Tenofovir)	
	Saquinavir/Ritonavir(100-400mg/d) + (Lamivudine or Emtricitabine) + (Zidovudine or Stavudine or Abacavir or Didanosine or Tenofovir)	
	3 NNRTI-Based	Abacavir + Zidovudine + Lamivudine (위의 Preferred or Alternative regimen을 사용할 수 없을 경우)

* NNRTI : Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

* Pregnant 1st trimester에서는 Efavirenz 추천되지 않음

Journal Review

Cardiovascular Risks of Antiretroviral Therapies

Introduction

1990년 중반부터 HIV-infection 치료에 highly active antiretroviral therapy(HAART)가 사용되었다. 그러나 combination therapy 사용으로 인해 metabolic complication이 증가되어 환자의 cardiovascular disease risk가 증가되었다. 그러므로 Cardiovascular risks of HAART를 이해하는 것이 HIV-infection의 장기적인 관리를 위해 필요하다고 본다.

Assessment of HAART's contribution to Cardiovascular Risks

HAART 복용환자 중 endpoint of MI를 관찰하여 심혈관계 질환의 위험도를 조사하고 Protease inhibitor(PI)의 사용여부와 노출기간이 risk factor로 작용하는지를 알아보았다.

Pathogenesis; Specific Antiretroviral drug effects

* *metabolic syndrome*은 인슐린 저항성 증가로 인한 당내성 불능, 고혈압, high TG, low HDL, proatherogenic cholesterol과 복부 지방의 증가와 같은 증상을 말한다. HAART를 받고 있는 HIV-infected 환자에게서 당뇨병 발병 비율이 증가함을 알 수 있다. 이런 부정적인 metabolic effect는 class-specific하기보다는 drug-specific하므로 환자별 HAART regimen 선택이 중요하다.

1) HAART Effects on Glucose and Fat Metabolism

Drug	Lipid effect	Glucose effects	비고
Protease inhibitor			
Ritonavir	↑ TG/TC	↑ insulin resistance	Dyslipidemia, 내장 비만 유발
Lopinavir/ritonavir	↑ TG/TC	↑ insulin resistance	
Indinavir	↑ TG/TC	↑ insulin resistance	
Nelfinavir	↑ TG/LDL, ↓ HDL	No significant effect	
Tipranavir	↑ TG/TC	Not known	
Atazanavir	No significant effect	No significant effect	↑ HDL, ↓ TG
Nucleosides			
Zidovudine	mild ↑ TG/TC	No significant effect	
stavudine	↑ TG/TC	↑ insulin resistance	
Tenofovir, Abacavir	No significant effect	No significant effect	
Non-nucleosides			
Efavirenz	mild ↑ TC/HDL/LDL	No significant effect	
Nevirapine	↑ HDL	No significant effect	

2) HAART and Dyslipidemia

HIV-infection 만으로도 lipid change가 보이지만, HAART로 인하여 TC/VLDL/TG/LDL등이 모두 증가한다. Ritonavir는 lipoprotein lipase inhibition하여 TG를 증가시킨다.

3) Vascular Effects of HAART

혈관에 대한 영향으로는 PIs 사용 시 carotid IMT와 endothelial dysfunction이 나타나는 것으로 보고 되나 장기 연구 자료는 없었다.

4) Lipodystrophy (지방이영양증)

HAART 초기에 나타나는 body fat distribution change로 말초의 지방 축적은 적어지고 몸통 및 내장 지방의 축적이 나타남을 알 수 있다. 치료 초기에는 사지를 비롯하여 온 몸에 지방이 증가하나 시간이 지날수록 지방은 몸통으로 집중된다. (dual NRTI regimen과 PIs 추가 사용 시 뚜렷이 나타난다.) 이와 같은 증상을 보이는 환자는 chronic metabolic syndrome이 이미 나타났으며 cardiac risk가 더 커짐을 알 수 있다.

Newer Antiretroviral Therapies

* Tenofovir, Abacavir : favorable lipid level과 body fat change

* NNRTI+PI → NRTI - sparing regimen : significant lipoatrophy change

* Tipranavir + ritonavir (200mg bid), Darunavir + Ritonavir (100mg bid) : 연구가 부족하지만 당과 지질 대사에 영향을 끼치며 multi-drug-resistant HIV에 salvage regimen으로 사용할 수 있다.

* Atazanavir : 모든 PIs 중에서 가장 metabolic effect가 좋다. 단 booster로 low-dose ritonavir 병용 시 metabolic effect가 나빠진다. (TG/TC는 증가하고 HDL은 감소된다.)

Conclusion

HAART는 metabolic complication을 증가시켜 심혈관계 위험을 증가시킨다. 또한 HAART의 potency가 클수록 risk도 증가한다. 따라서 long-term HIV 치료 시 환자에 따라 cardiovascular risk를 최소화 할 therapy를 선택해야 한다.

〈Annu.Rev.Med. 2007;58:141-155〉

Pharmacy News Brief

〈약품변경사항〉 (3/10 ~ 4/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Abacavir	Ziagen [®] Tab	300mg/T	한국 GSK	희귀의약품, 완제수입
Dexibuprofen	Maxibupen [®] Syr	12mg/ml	한미	-
Propafenone	Rytmonom [®] Tab	300mg/T	일성	함량추가, 완제수입
Lidocaine HCl	Xilonibsa [®] Spray 10%	50ml/Bot	한국호넥스	완제수입, 품목대체
Sodium Valproate	Valoin [®] Inj	400mg/V	한림	일시품목대체
Colistimethate	Colistimethate [®] Inj	150mg/V	후메디칼	관리항균제, 완제수입
L, rhamnosus, L, acidophilus	Lacidofil [®] Cap	20mg/C	한국팜비오	-
Glucose, NaCl, MgCl, NaHCO ₃ etc	MultiBic [®]	4.5L/Bag	FMC	완제수입
Clindamycin	Fullgram [®] Inj	300mg/A	삼진	품목대체
Vinflunine	Vinflunine [®] (임상용) Inj	50mg/V, 250mg/V	한국 BMS	임상시험용
Levonorgestrel	Norlevo [®] Tab	1.5mg/T	현대	제형(함량)변경 대체, 완제수입
Clobetasol	Clobex [®] 0.05% Lo	118ml/Bot	갈더마	규격변경대체
Chloramphenicol	Chloramphenicol [®] Cap	250mg/C	신일	품목대체
Electrolytes for TPN	Furtman [®] Inj 2ml	2ml/V	중외	규격변경

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Lactobacillus acidophilus	Lacteol [®] Tab	464mg/T	동화	동효능약품 입고, 소모부진
Human Insulin	NovoLet [®] 20/80	3ml/Pen	녹십자	생산중지
Sodium Valproate	Depakine [®] Inj	400mg/V	사노피아벤티스	일시품절 (4/7 재입고)
Lidocaine HCl	Xylocain [®] Spray 10%	50ml/Bot	아스트라제네카	Xilonibsa [®] 대체
Bacitracin, Neomycin, Polymixin B	Banepo [®] Oint 20g	20g/Tube	대한	일시품절
Chlorpromazine	Chlorpromazine [®] Inj	50mg/2ml/A	명인	생산중지
Glycopyrrolate	Tabinul [®] Inj	0.4mg/V	하나	생산중지
Clindamycin	Cleocin [®] Inj	300mg/A	파마시아	생산중지
Levonorgestrel	Norlevo [®] Tab	0.75mg/T	현대	1.5mg/T 함량대체
Tegaserod	Zelmac [®] Tab	6mg/T	노바티스	부작용보고로 인한 자진회수
Clobetasol	Clobex [®] 0.05% Lo	59ml/Bot	갈더마	118ml/Bot 대체
Chloramphenicol	Helocetin [®] Cap 500mg	500mg/C	중근당	생산중지
Electrolytes for TPN	Furtman [®] Inj	10ml/V	중외	2ml/V 대체
Sod. valproate	Valoin [®] Inj	400mg/V	한림	Depakine [®] Inj 재입고
Weat germ oil 외 4종	Cenpro [®] Tab (원외)	-	광동	생산중지

NEWS

| 약제팀소식 |

- 약제팀 정기세미나가 4월 2일(월), 4월 23일(월)에 간경변의 복수 치료, 크론씨병을 주제로 13층 회의실에서 개최되었습니다.
- 2007-1차 약사위원회가 4월 23일 (월)에 개최되었습니다.