



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2007년 1월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 이승화, 방은숙, 이선미

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

Topic News

사용상 주의사항 변경 정보

■ Zaltoprofen (Soleton® Tab)

국내에서 4,701명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.64% (77례/4701례)로 보고되었다. 소화불량, 부종, 구역, 구토 순으로 빈도율이 높았으며 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 위염 5례, 혈압상승 2례, 인두염 1례가 보고되었다. 이 약을 12주 이상 복용한 환자 506명을 대상으로 실시한 장기조사결과 이상반응 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 6.16% (25례/406례)로 보고되었으며 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 위염, 현기증이 각 1례씩 보고되었다.

- KFDA, 24/JAN/2007 -

■ Nimodipine (Nimodipine® Inj)

- **신중투여 추가사항** : 수축기 혈압 100mmHg 이하인 저혈압 환자
- **이상반응 추가사항** : 구역을 포함한 비특정 위장관계 및 복부증상, 두통을 포함하는 비특정 뇌혈관 증상, 저혈압 및 혈관확장을 포함하는 비특정 심혈관계 증상, 드물게 혈전정맥염을 포함하는 주사부위반응, 간 효소치의 일시적인 상승, 경증또는 중등도의 과민반응을 유발하는 급성 과민반응, 발진과 같은 피부와 관련된 임상적 증상
- **일반적 주의사항** : 이 약은 23.7 vol%의 에탄올을 함유하고 있어 이는 알코올 중독자 또는 알코올 대사 장애 환자에 대해 유해할 수 있으며 임부 또는 수유부, 소아 및 간질환 또는 간질이 있는 환자와 같은 고위험군에 투여할 때는 주의해야 한다.
- **약물상호작용** : - Fluoxetine과 이 약을 일정하게 병용투여시 nimodipine의 혈장농도가 50% 이상 상승
 - Cimetidine 또는 Valproic acid와 병용시 nimodipine의 혈중 농도 증가
 - β -blocker와 동시에 정맥투여할 경우 비대상성 심부전 초래 가능
 - 신독성이 있는 약물과 병용투여할 경우 신기능을 악화시킬 수 있으며, 신기능 저하의 징후가 발견되면 투여중지를 고려해야 한다.
- **수유부에 대한 투여** : 수유부의 경우 이 약을 복용하는 중에는 수유를 중단하도록 권고한다.

- KFDA, 18/JAN/2007 -

건강보험 소식

약제명	허가사항	비고
Morphine Sulfate 주사제 (하이몰 주 20mg) 식약청 허가 (2004.8.4)	1.효능 및 효과 - 난치성 만성 통증의 치료 2.용법 및 용량 가. 이 약은 처치하기 어려운 만성통증 치료를 위해 뇌척수강내 또는 경막외 주입용으로만 사용 한다. 나. 뇌척수강내 투여 - 마약류에 내성이 없는 환자의 경우 초기용량 : 0.2 ~ 1mg/day - 마약류에 어느 정도 내성이 있는 환자의 경우 : 1 ~ 10mg/day - 1일 최대 용량의 한도는 개인별로 결정되어야 하며, 20mg/day이상의 투여는 중증이상반응이 발생할 가능성이 높기 때문에 주의해야 한다. 다. 경막외 투여 - 마약류에 내성이 없는 환자의 경우 초기용량 : 3.5 ~ 7.5mg/day - 마약류에 어느 정도 내성이 있는 환자의 경우 : 4.5 ~ 10mg/day - 치료 기간동안 요구 용량이 증가하여 종종 20 ~ 30mg/day까지 증량할 수 있다.	- 동 약제가 현재 정맥내로 투여되어 조정된 사례가 발생됨

신약소개

Bondronat[®] Inj 2mg, 6mg (Ibandronate)

1) 약리작용

- 파골세포 또는 파골세포 전구체의 작용을 통한 골 재흡수를 저해함으로써 골 재흡수율을 감소시켜서 골밀도 증가를 간접적으로 유도한다.
- Bisphosphonates

2) 적응증

- 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증
- 골 전이된 유방암 환자의 골격계 증상 (병리학적 골절, 방사선요법이나 외과적 수술이 필요한 골 합병증) 발생 위험 감소

3) 용법 용량

- 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 : 2~4mg IV Inf, over 2 hrs
- 골 전이된 유방암 환자의 골격계 증상 : 6mg IV Inf, over 1 hr Q 3-4 weeks

4) Pharmacodynamic/Kinetics

- Distribution : Terminal Vd : 90L (순환하는 Ibandronate 의 40~50%는 bone에 결합)
- Protein binding : 85~99%
- Half-life elimination : IV : Terminal : ~5-25 hrs
- Excretion : Urine (흡수된 양의 50~60%는 미변화체로 배설), feces (흡수되지 않은 약물)

5) Drug Interaction

- Aminoglycosides와 장기간 사용 시 serum calcium level 을 감소시킬 수 있다.
- NSIADs는 bisphosphonates 유도체의 소화기계 부작용 (GI ulcer 유발)을 악화시킬 수 있다.
- Bisphosphonates 유도체는 인(P)보급체의 저칼슘혈증 효과를 증강시킬 수 있다.

6) 이상반응

- > 10% : Dyspepsia, back pain
- 1-10% : Headache, dizziness, insomnia, rash, hypercholesterolemia, abdominal pain, diarrhea, pain extremity, myalgia, joint disorder, weakness, bronchitis, pneumonia, upper respiratory infection
- PMS and/or case reports : incapacitating bone, joint or muscle pain, ocular inflammation, scleritis, uveitis

7) 주의사항

- 금기 : Bisphosphonates 과민증 환자, 임부 및 수유부
- 이 약을 투여하기 전에 N/S로 적절한 수분이 공급되어야 한다.
- 투여하는 환자의 신기능과 혈청 중 칼슘, 인, 마그네슘 농도를 깊게 모니터링해야 한다.
- 중등도의 신부전환자에게는 용량 조절이 필요 없고 Clcr < 30ml/min의 중증인 경우는 이 약을 사용하지 않는다.
- Dilution : 500ml N/S 또는 D5W (냉장 24시간)

8) Pregnancy Risk Factor : C (국내 제조사 첨부문서에서는 금기)

9) Lactation : 동물실험결과(쥐) 소량이 모유 중으로 이행되었으나(IV) 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

10) 함량 및 제형 : 2mg/2ml/V, 6mg/6ml/V

- 참고문헌 : DI Handbook, 14th Ed. Package Insert 의약품 조사 자료집

〈본원 사용 중인 유사효능 약물 (Bisphosphonates) 일람〉

약품명	성분명	함량	허가적응증	약가(원)	제조사
Bondronat [®] Inj	Ibandronate	2mg/2ml/V 6mg/6ml/V	악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 골 전이된 유방암 환자의 골격계 증상 발생 위험 감소	115,169/V 236,368/V	로슈
Zometa [®] Inj	Zoledronate	4mg/V	악성종양으로 인한 고칼슘혈증	357,357/V	노바티스
Panorin [®] Inj	Pamidronate	15mg/1ml/A	Paget's Dz., 용해성 골전이, 악성종양으로 인한 고칼슘혈증, 다발성골수종의 골연화	17,280/A	한림

Journal Review

Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer

Introduction

폐경 후 여성의 유방암에서, 1990년대 중반 개발된 aromatase (estrogen synthetase) inhibitor (AIs)의 역할이 점차 확대되고 있다. 여러 연구들을 토대로 AIs가 뼈에 미치는 영향을 정리하고 장기적인 AI therapy에서의 뼈 건강 관리법을 알아보고자 한다.

Bone metabolism and strength

Estrogen은 receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand(RANKL) 생성을 억제하고 강력한 항 골흡수 인자인 osteoprotegerin의 생성을 자극하여 골흡수를 저해한다.

AIs and their mechanism of action

Aromatase는 estrogen 합성의 마지막 단계에 작용한다. AIs는 androstenedione와 구조적으로 유사한 steroidal inactivators, aromatase의 CYP450 moiety와 작용하는 nonsteroidal imidazole-based agent로 분류된다. 임상적 사용이 승인된 3세대 AIs는 가역적 nonsteroidal AI인 anastrozole과 letrozole, 비가역적 steroidal AI인 exemestane이다.

AI trials and bone effects

AIs가 뼈에 미치는 영향을 평가하는 세 가지 요소는 clinical fracture rates, BMD, bone turnover biomarkers인데, 이 중 fracture가 가장 적절하다.

Advanced breast cancer

Anastrozole을 복용한 34명을 대상으로 12주간 시행한 Bajetta의 연구에서는 골흡수 지표인 cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTx)가 유의성 있게 증가하였다.

Early breast cancer

표1. Adjuvant AI trials and clinical fracture rates

Trial	Comparator	연구기간	골절률 비교 (%)
<i>AI vs tamoxifen</i>			
ATAC	Anastrozole, Tamoxifen	68주	11(A), 7.7(T)
BIG 1-98	Letrozole, Tamoxifen	26주	5.7(L), 4(T)
<i>AI after 2~3 years of tamoxifen</i>			
ABCSG8/ARNO95 (Austrian)	Anastrozole, Tamoxifen	28주	2(A), 1(T)
ITA (Italian)	Anastrozole, Tamoxifen	36주	1(A), 1.3(T)
IES	Exemestane, Tamoxifen	31주	3.1(E), 2.3(T)
<i>AI after 5 years of tamoxifen</i>			
MA, 17	Letrozole, Placebo	31주	5.3(L), 4.6(P)

표2. BMD and bone turnover markers in bone studies and subprotocols

Trial	Comparator	환자수	연구기간	BMD 수치 변화 (%)	Biomarker
ATAC	Anastrozole, Control	308	2년	spine : -4(A), 0.3(C) hip : -3.2(A), -0.1(C)	↑ resorption ↑ formation
IES	Exemestane, Tamoxifen	206	1년	spine : -2.97(E), -0.02(T) hip : -1.57(E), -0.5(T)	? resorption ? formation
MA, 17	Letrozole, Placebo	226	1.6년	spine : -5.35(L), -0.71(P) hip : -3.6(L), -0.7(P)	↑ resorption
Lonning	Exemestane, Placebo	147	2년	spine : -4.34(E), -3.68(P) hip : -5.44(E), -2.96(P)	? resorption ? formation
TEAM	Exemestane, Tamoxifen	182	1년	spine : -2.75(E), 1.0(T) hip : -2.2(E), 3.3(T)	-

Healthy postmenopausal women

Letrozole을 복용한 42명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 6개월간 시행한 Heshmati의 연구에서는 위약에 비해 골흡수 지표가 유의성 있게 증가하였다.

Steroidal vs nonsteroidal AI effects on bone

Androgen은 골 생성을 증가시키는데, androstenedione과 구조적으로 유사하여 androgen receptor에 친화력이 있는 steroidal AI는 nonsteroidal AI에 비해 BMD와 biomarker 모두 골 보호 측면에서 우수했다.

Management recommendations for bone health in women receiving AIs

AI therapy를 시작하는 폐경기의 초기 유방암 여성에서는 생활 습관 개선이 선행되어야 한다. 하루 1,200~1,500mg의 calcium과 800IU의 vit.D 섭취, 적절한 운동, 알코올 섭취량 조절과 금연이 이에 해당된다. 또한, 매년 BMD를 측정하며, T score < -1.5 인 경우 vit. D 수치를 참고하여 bisphosphonates therapy를 시행한다. Bisphosphonates는 AI에 의한 폐경기 여성의 bone loss를 예방할 수 있다.

Conclusion

AIs는 효능과 단기 독성 측면에서 tamoxifen에 비해 우수하다. 그러나 AIs가 골 대사에 부정적인 영향을 주는 만큼, 치료 효과를 최대화하면서 골 대사도 고려할 수 있는 방안이 모색되어야 한다. 또한 BMD와 골절률과의 관계, 각 AI와 bone loss와의 관계를 명확하게 정의할 수 있는 방법도 필요하다.

- <Journal of clinical oncology> Volume 24, Number 33, November 20 2006-

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (06/12/10 ~ 07/1/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Ibandronate	Bondronat [®] Inj 6mg	6mg/6ml/V	한국로슈	완제수입
Isosorbide dinitrate	Isoket [®] Inj 50mg	50mg/50ml/V	한국슈와츠	재입고
Dihydrocodeine + Methylephedrine + Chlorpheniramine	Cough [®] Syr	0.5+1.31+0.15mg/ml	유한	품목대체
Cefepime	Maxipime [®] Inj 1g	1g/V	보령	재입고
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	Cotrim [®] Inj	400+80mg/A	대원	품목대체
Potassium citrate + Citric acid	Urocitra [®] -K SR Tab 1080mg	1,080mg/T	한국팜비오	품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Bacitracin + Neomycin + Polymixin B	Polybamycin [®] Oint 10g	-	신풍	Banepo [®] Oint 20g 대체
Sparfloxacin	Spara [®] Tab 100mg	100mg/T	삼아	소모부진
Nicardipine	Perdipine [®] Tab 20mg	20mg/T	동아	소모부진
Enflurane	Alyrane [®]	-	일성	제조사 생산중지
Dextromethorphan + Methylephedrine + Chlorpheniramine	Cough [®] Syr-S	0.75+1.31+0.15mg/ml	유한	비급여 전환
Medroxyprogesterone acetate	Cycrin [®] Tab	2.5mg/T, 5mg/T, 10mg/T	다림	제조사 생산중지
Cefepime	Maxipime [®] Inj 0.5g	0.5g/V	보령	1g 재입고
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	U-Prin [®] Inj	400+80mg/A	동화	제조사 생산중지
Potassium citrate + Citric acid	Urocitra [®] -K SR Tab 540mg	540mg/T	한국팜비오	함량변경제조
Nitroglycerin	Nitroglycerin [®] Inj 25mg	25mg/5ml/V	한국에보트	제조사 생산중지

3) 원내전환약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Entecavir	Baraclude [®] Tab	0.5mg/T, 1mg/T	BMS	급여 적용

NEWS

| 약제팀소식 |

- 1월 8일 (월)에 말초신경병증, 1월 22일(월)에 비만의 약물요법을 주제로 약제팀 세미나가 개최되었습니다.
- 1월 3일 (수)부터 1월 12일 (토) 까지 2주일간 약대생 실습교육이 시행되었습니다.
- 1월 9일 (화), 1월 11일(목)에 병원약사회 임상약학연수과정 후 TPN 실습이 이루어졌습니다.
- 1월 15일(월), 1월 17일 (수)에 병원약사회 임상약학연수과정후 NS 실습이 이루어졌습니다.
- 1월 23일 (화), 24일 (수) 에 병원약사회 임상약학연수과정 후 OS 실습이 이루어졌습니다.