



Pharmacy Newsletter

● 발행일 : 2008년 12월 31일
● 발행인 : 이영희
● 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
● 편집인 : 견진옥, 오연실, 박연미

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ 경구용 인산나트륨 제제

대장 내시경 또는 다른 검사 전 장 세척을 위해 사용되는 경구용 인산나트륨제와 관련하여 급성 신부전의 한 형태인 급성 인산 신장병증 발생 보고가 있다고 미FDA가 발표하였다. 이러한 약품에는 처방약과 비처방약을 모두 포함하는 것으로 급성 신 손상의 위험인자가 확인되지 않은 몇몇의 환자에서 중대한 유해사례(serious adverse events)가 발생하였다. 미FDA는 이러한 내용이 처방약의 라벨에 박스 경고로 추가하도록 조치하고, 급성 인산 신장병증 위험을 고려하여 비처방성 변비약중 경구 인산나트륨제를 장 세척 목적으로 사용하지 않도록 하며, 의사의 처방을 받아 사용할 것을 권고하였다.

- FDA, 11/DEC/2008 -

국내 의약품 안전성 서한 및 속보

■ 아스트레오남 주사제 (의약품 안전성 속보)

KFDA는 아스트레오남 주사제에 대해 경증의 설사 내지 치명적인 대장염에 이르는 이상반응보고에 따른 허가 사항 변경(경고항 신설)에 대해 공지하였는데, '이 약을 포함하는 거의 모든 항박테리아제제에 대하여 Clostridium difficile에 의한 설사(Clostridium difficile associated diarrhea, CDAD)가 보고되었으며, 경증의 설사 내지 치명적인 대장염에 이르는 이상반응이 나타났다. Clostridium difficile은 CDAD를 진행시키는 A, B 독소를 생성하고, 이환율과 사망률을 증가시킬수 있으므로 항생제 투여 후 설사 증세를 보이는 모든 환자들은 CDAD 여부가 고려되어야 하며, 투여후 2개월 이상 지난 후에도 보고될수 있으므로 주의깊은 관찰이 필요하고, CDAD가 의심되거나 확인되면, Clostridium difficile을 대상으로 하지 않는 항생제는 중단 할 필요가 있다' 는 내용이 포함되었다.

- KFDA, 10/DEC/2008 -

■ 소라페넵토실레이트 제제 (의약품 안전성 서한)

일본 후생성이 항악성종양제 "소라페넵토실레이트 제제"에 대하여 12월 19일자로 허가사항을 변경토록 지시한다고 발표함에 따라 KFDA는 동 제제 투여 시 급성 폐장애, 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 호흡곤란, 발열, 기침 등의 임상증상을 충분히 관찰해 이상이 인정될 경우 신속히 흉부 X-선 검사를 실시하고, 급성 폐장애, 간질성 폐렴이 의심될 경우 동 제제 투여 중지 및 부신피질호르몬제제 등의 적절한 조치를 취하도록 권고하였다.

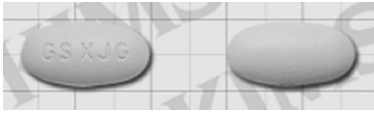
- KFDA, 23/DEC/2008 -

급여기준 공지

약제명	식품의약품안전청의 허가사항 중 효능·효과	비고
알레그라 정 30mg	<ul style="list-style-type: none"> 적응증 ⇨ 계절성 알레르기성 비염, 알러지성 피부질환(만성 특발성 님마진)과 관련된 증상의 완화 용법 및 용량 ⇨ 6세에서 11세 소아환자 : 1회 1정, 1일 2회 ⇨ 6세미만의 소아환자의 경우 본제에 대한 안전성 및 유효성이 확보되지 않았음 	<ul style="list-style-type: none"> 동일 약제이나 함량에 따라 적응증에 차이가 있으므로 투여시 참고
알레그라 정 120mg	<ul style="list-style-type: none"> 적응증 ⇨ 알러지성 비염과 관련된 증상의 완화 용법 및 용량 ⇨ 성인 및 12세 이상의 환자 : 1일 1회 1정 ⇨ 12세미만의 소아환자의 경우 본제에 대한 안전성 및 유효성이 확보되지 않았음 ⇨ 고령자, 신장/간장기능 장애 환자 : 용법 및 용량 조절없이 1일 1회 1정 투여 	
알레그라 정 180mg	<ul style="list-style-type: none"> 적응증 ⇨ 알러지성 피부질환(만성 특발성 님마진)과 관련된 증상의 완화 용법 및 용량 ⇨ 성인 및 12세 이상의 환자 : 1일 1회 1정 ⇨ 12세미만의 소아환자의 경우 본제에 대한 효과 및 안전성이 확보되지 않았음 	

신약소개

Tykerb[®] Tab(Lapatinib difosylate) (타이커브[®] 정 250mg)



1) 성상

양면이 불룩한 노란색의 타원형 필름코팅정제

2) 약리작용

- 사람 표피 성장 인자 수용체 중 ErbB1 및 ErbB2의 세포 내 도메인에서 ATP와 경쟁하여 tyrosine kinase의 인산화를 가역적으로 저해함으로써 ErbB1 및 ErbB2의 활성화로 인한 암세포의 성장 및 증식을 억제
- Antineoplastic agent, Tyrosine kinase inhibitor, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitor

3) 적응증

- HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein, 이명:ErbB2)가 과발현 되어 있고, 이전에 Anthracycline, Taxane, Trastuzumab을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 Capecitabine과 병용 투여

4) 용법 · 용량

- 21일 주기
 - 1~21일 : Lapatinib 1250mg (5 Tab) Qd/day (식전 1시간 또는 식후 1시간에 복용)
 - 1~14일 : Capecitabine 2000mg/m²/day #2 (식사와 함께 또는 식후 30분 이내 복용)
- 용량조절
 - 심장관련 : 좌심실 박출률이 정상 하한치 미만일 때 투약 중단, 정상으로 회복되고 관련 증상 없을 경우 최소 2주 후에 1000mg/day 용량으로 투여 재개
 - 간부전 : 중증 간부전 시 750mg/day 용량으로 감량

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : Incomplete and variable
- Protein binding : >99% to albumin and alpha1-acid glycoprotein
- Metabolism : Hepatic ; extensive via CYP3A4 and 3A5, and to a lesser extent via CYP2C19 and 2C8 to oxidized metabolites
- Half-life elimination : ~24 hours
- Time to peak, plasma : 3-6 hours
- Excretion : Feces (27 as unchanged drug ; 3% to 67%) Urine (<2%)

6) Drug Interaction

- CYP3A4 inhibitor 와 병용 투여 : ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telithromycin, voriconazole, 자몽과 병용 투여 시 lapatinib 혈중 농도 증가
- CYP3A4 inducer 와 병용 투여 : dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital 과 병용 투여 시 lapatinib 혈중 농도 감소

7) 이상반응

- >10%
 - Central nervous system : Fatigue (10% to 18%)
 - Dermatologic : Palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-and-foot syndrome) (53%), rash (28%)
 - Gastrointestinal : Diarrhea (65%), nausea (44%), vomiting (26%), abdominal pain (15%), mucosal inflammation (15%), stomatitis (14%), dyspepsia (11%)
 - Hematologic : Anemia (56%), neutropenia (22%), thrombocytopenia (18%)
 - Hepatic : AST increased (49%), total bilirubin increased (45%), ALT increased (37%)
 - Neuromuscular & skeletal : Limb pain (12%), back pain (11%)
 - Respiratory: Dyspnea (12%)
- 1% to 10%
 - Cardiovascular : LVEF decreased (1~2%)
 - Central nervous system : Insomnia (10%)
 - Dermatologic : Dry skin (10%)
- <1%
 - Postmarketing, and/or case reports : Hepatotoxicity, interstitial lung disease, pneumonitis, Prinzmetal's angina, QTc prolongation

8) 주의사항

- 금기 : 과민증 환자
- 좌심실 기능 부전이 일어날 수 있는 상태의 환자, 중증 간장에 환자에는 신중히 투여할 것.

9) Pregnancy Risk Factor : D

10) Lactation : 모유로의 분비여부는 알려져 있지 않으나 추천되지 않음.

11) 함량 및 제형 : 250mg/T

- * 참고문헌 : Package Insert
의약품 조사 자료집
DI Handbook 17th Ed.

Journal Review

Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopedic Surgery

Major orthopedic surgery는 수술 과정 중에는 조직 손상을 유발하고 회복 중에는 부동 상태를 요구하므로 이와 관련하여 prothrombotic state를 야기한다. Thromboprophylaxis를 시행하지 않은 경우 major knee or hip surgery 시행 환자 중 40~60%가 정맥 조영술로 발견 가능한 deep vein thrombosis(DVT)로 진행되고, total hip replacement를 시행한 환자 300례 중 1례에서 pulmonary embolism(PE)의 증상이 나타날 수 있다. Thromboprophylaxis는 venous thromboembolism(VTE)의 발생을 줄이지만 또한 출혈을 야기하기도 한다. 그래서 최근 VTE 예방을 위한 새로운 guideline이 발표되어 소개하고자 한다.

[치료 약물]

1. **Warfarin** - 경구 vitamin K antagonist인 warfarin은 미국에서는 수술 직후 지혈을 가능하게 하는 지연성 항응고 효과와 퇴원 후 경구 복용이 용이한 점 때문에 thromboprophylaxis로 널리 사용 되지만 유럽에서는 지연형 작용과 많은 약물 상호작용, 빈번한 모니터링과 용량 조절의 필요성 때문에 사용빈도가 적은 편이다.

Warfarin의 항응고 효과는 International Normalized Ratio(INR)를 이용해 모니터링한다. Thromboprophylaxis에서는 INR범위 2~3 정도가 효과적이라고 임상연구에서 입증되었다. 수술 하루 전날 시작한 warfarin투여는 최소 3일 동안 목표 INR에 도달하지 않는다. 일반적으로 투여 시작 2~3일 동안 5mg의 용량이 투여되고 이후의 용량은 INR level에 따라 조정된다. Warfarin의 대사와 sensitivity에 영향을 미치는 single nucleotide polymorphisms(SNPs)인 환자의 유전형은 치료용량을 결정하는데 도움을 줄 수 있다.

2. **Low Molecular Weight Heparin(LMWHs)** - LMWHs는 therapeutic monitoring이 필요 하지 않지만 반드시 피하로만 투여되어야 한다. LMWHs는 저용량 unfractionated heparin보다 orthopedic surgery에서 VTE예방에 우선이고 heparin induced thrombocytopenia도 적게 유발한다. LMWHs는 major orthopedic surgery 후 venographic DVT 예방에 warfarin보다도 더 효과적이다. 5개 공동 연구결과 hip surgery 시행 환자 중 모든 종류의 DVT 발생률이 warfarin 예방요법의 경우 21%인데 반해 LMWH를 투여한 경우에는 14%인 것으로 나타났다. Thromboprophylaxis에 관한 한 meta-analysis에서도 knee arthroplasty 시행 환자 중에서 proximal DVT 발생률이 warfarin(10%)보다 LMWH(6%)가 더 낮은 것으로 나타났다.

가장 흔하게 사용되는 LMWH는 1일 1회 투여 가능한 enoxaparin(Lovenox)이다. Enoxaparin은 피하 주사 후 3-5 시간 내에 최고 농도에 도달한다.

3. **Factor Xa Inhibitors** - 이들도 LMWH처럼 모니터링은 필요하지 않다. Factor Xa에 선택성이 있는 inhibitor인 Fondaparinux(Arixtra)는 orthopedic surgery 6-8시간 후 피하주사로 투여를 시작하고 1일 1회 2.5mg으로 투여를 지속한다. 2-3시간 내에 peak activity에 도달한다. Fondaparinux는 urine으로 제거 되고 반감기가 17-21시간이므로 creatinine clearance (30mL/min인 심각한 신장에 환자에서는 금기이다. Hip surgery 후 enoxaparin투여와 직접 비교할 때 fondaparinux요법은 10-day VTE 발생률을 거의 56% 감소시킨다(8.3% vs. 19.1%). 4개의 무작위 연구에서는 모든 형태의 orthopedic surgery를 통틀어서 fondaparinux가 enoxaparin에 비해 VTE 발생률을 13.7%에서 6.8%로 감소시키는 것으로 밝혀졌다. Major bleeding은 fondaparinux에서 더 흔하게 발생하지만 재수술이나 사망을 야기하는 임상적으로 의미 있는 출혈은 아니다.

Rivaroxaban(Xarelto - Bayer Schering/Ortho Mc Neil)은 factor Xa에 직접 결합하는 경구 oxazolidinone 유도체로 미국에서 연구된 약이지만 Canada와 유럽에서 승인받았다. Knee arthroplasty 시행 환자 2531명을 대상으로 한 연구에서 투여 10-14일 후 모든 종류의 DVT, 치명적이지 않은 PE 또는 모든 원인으로부터 기인한 사망을 합한 primary endpoint가 rivaroxaban을 투여 받은 환자의 9.6%, enoxaparin을 투여 받은 환자의 18.9%에서 나타났고, major bleeding은 각각 0.6%와 0.5%의 빈도로 발생했다. Hip arthroplasty 시행한 환자 3153명을 대상으로 한 연구에서는 투여 36일 후 동일한 primary endpoint가 rivaroxaban 투여 시에는 1.1%, enoxaparin 투여 시에는 3.7%의 빈도로 발생했다. Major bleeding 발생률은 rivaroxaban 투여 시에는 0.3%, enoxaparin 투여 시에는 0.1%로 통계상으로도 차이를 보이지 않았다.

4. **An oral direct thrombin inhibitor** - Dabigatran etexilate는 rivaroxaban과 유사하게 미국에서 연구된 약이면서 Canada(Pradax - Boehringer Ingelheim)와 유럽(Pradaxa)에서 사용되고 있다. 초기 oral direct thrombin inhibitor인 ximelagatran은 간독성으로 인해 임상시험과정에서 제조사에 의해 철회되었다. 이들 약제도 모니터링이나 빈번한 용량 조절이 필요하지 않다. Dabigatran은 한 연구에서 수술 후 VTE예방에 enoxaparin만큼 효과적이고 major bleeding 빈도도 유사하며 뚜렷한 간독성은 보이지 않았다.

[Duration of thromboprophylaxis]

다수의 VTE는 퇴원 후 발생한다. Thromboprophylaxis의 최적 기간은 수술의 종류에 따라 달라진다. 한 meta-analysis에서 주로 LMWHs로 hip or knee replacement 후 30-42일 동안 치료 받은 환자 1.3%에서 symptomatic VTE가 발생 했다. 반면 재원기간 동안만 치료받은 환자에서는 3.3%의 빈도로 발생했다. 퇴원 후 치료의 이점은 hip surgery 후에는 symptomatic VTE를 4%에서 1%로 급감시키고, knee surgery 후에는 1.4%에서 1.0%로 감소시킨 데에 있다. 장기간에 걸친 치료에서 minor bleeding의 발생률은 2.5%에서 3.7%로 증가하지만 major bleeding의 발생률을 증가 시키지는 않는다. 최근의 guidelines는 hip or knee arthroplasty 또는 hip fracture surgery 후에 warfarin, LMWH 또는 fondaparinux 요법을 추천한다(Fondaparinux는 hip fracture surgery에서 더 선호된다). 추천하는 치료 기간은 10-35일이고, hip surgery를 시행한 환자 중 high-risk 환자는 이 치료범위의 최장 기간에 근접하도록 치료 받아야 한다.

[Conclusion]

Major orthopedic surgery 이후의 thromboprophylaxis는 deep vein thrombosis와 pulmonary embolism을 예방할 수 있다. 최근에 사용되는 약물 중에는 enoxaparin 피하주사가 warfarin보다 안전하고 효과 적인 것으로 밝혀졌다. 그리고 fondaparinux 피하주사는 enoxaparin보다 더 효과적이다.

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (11/10 ~ 12/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Omalizumab	Xolair [®] Inj 150mg	150mg/V	노마티스	완제수입, 희귀약
Polysorbate 80	Viva lubricating [®] Eye Drop	1%, 15ml/Bot	제니스팜	완제수입, 원외전용
Gatifloxacin	Gatiflo [®] Opth Sol 5ml	0.3%, 5ml/Bot	한독	원외전용

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Telithromycin	Ketek [®] Tab 400mg	400mg/T	한독	생산중지
Mexiletine HCl	Mexitiil [®] Cap 100mg	100mg/C	한국메링거	생산중지
Cefuroxime axetile	Zinnat [®] Tab 250mg	250mg/T	한국글락소	소모부진 (2007-4차) (대체약:Ceroxim Tab 250mg)
Granisetron HCl	Kytril [®] Inj 1mg	1mg/1ml/A	로슈	소모부진 (2008-3차)
Granisetron HCl	Kytril [®] Inj 3mg	3mg/3ml/A	로슈	소모부진 (2008-3차)

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2008년 제2차 의약정보 워크숍이 12월 10일(수)~12일(금) 서울 바비엥스위트(III)에서 개최되었으며, 견진옥 약사가 참석하였습니다.
- 2008학년도 QI활동 경진대회가 12월 29일(월) 본원 별관대강당에서 개최되었으며, '약반환TFI(약반환 감소 위한 약 처방 System)의 최적화 - 경구약이 구연부문 우수상을, '약물부작용 보고 활성화 및 모니터링을 통한 환자 안전 증진활동' 이 CQI부문 참가상을 수상하였습니다.
- '종합병원 마약류 관리 지침' 규정에 따라 홍형숙 약사가 별관대강당에서 원내 마약류를 취급하는 모든 직원을 대상으로 12월 30일~31일 총 4회에 걸쳐 교육하였습니다.
- 12월 31일자 이윤경 약사가 퇴사하였습니다.



〈 QI - 구연발표 : 백효심 약사 〉



〈 CQI - 포스터 : 진선민 약사 외 〉



〈 마약류 취급자 교육 - 홍형숙 약사 〉