전문의약품	
분류번호	232

파라베졸정 10mg / 20mg

(라베프라졸나트륨)

PARABEZOLE Tab.(Rabeprazole sodium)

※ 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정 중

■유효성분 :

파라베졸정10밀리그램 : 라베프라졸나트륨(JP)	10mg
파라베졸정20밀리그램 : 라베프라졸나트륨(JP)	20mg

■기타 첨가제 : 디아세틸화모노글리세리드, 산화제이철(황색), 산화티탄, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 에틸셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 침강탄산칼슘, 탤크, 프로필렌글리콜, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스프탈레이트, D-만니톨

[성상] 담황색의 원형 장용 필름코팅정

[효능 · 효과]

- 위궤양, 십이지장궤양
- 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환
- 위식도역류질환의 증상 완화
- 위식도역류질환의 장기간 유지요법
- 헬리코박터필로리에 감염된 소화기 궤양 환자에 대한 항생제 병용요법
- 졸링거 엘리슨 증후군

[용법 · 용량]

○ 위궤양, 십이지장궤양 : 통상 성인에게 라베프라졸나트륨으로서 1일 1회 10 mg을 경구 투여한다. 증상에 따라 1일 1회 20 mg을 경구 투여할 수 있다. 통상 위궤양에는 8주까지, 십이지장궤양에는 6주까지 투여한다.

○ 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 : 1일 1회 10 mg 또는 20 mg을 4 ~ 8주간 투여한다. 프로톤펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)를 8주간 투여 후에도 치료되지 않은 경우, 추가로 8주간 10 mg 또는 20 mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 단, 20 mg 1일 2회 투여는 중증의 점막 손상이 확인된 환자에 한한다.

○ 위식도역류질환의 증상 완화 : 1일 1회 10 mg을 투여한다. 4주간 투여 후에도 증상이 조절되지 않는 경우, 추가 진료가 필요하다. 증상이 소실된 후에는, 필요시 10 mg을 1일 1회 투여하는 on-demand 요법을 사용하여 이후에 나타나는 증상을 조절할 수 있다.

○ 위식도역류질환의 장기간 유지요법 : 환자에 따라 1일 10 mg 또는 20 mg을 경구 투여한다.

○ 헬리코박터필로리 제균 : 헬리코박터필로리 감염 환자들은 제균요법으로 치료받아야 한다. 이 약 20 mg과 클래리트로마이신 500 mg, 아목시실린 1 g을 1일 2회씩 7일간 병용 투여함이 권장된다.

○ 졸링거 엘리슨 증후군 : 성인에 대한 권장 초회량은 1일 1회 60 mg이다. 투여량은 개개 환자의 필요에 따라 1일 120 mg 까지 조절 가능하다. 100 mg 용량까지는 1일 1회 투여가 가능하며, 120 mg 용량은 60 mg 씩 1일 2회로 나누어 투여한다. 졸링거 엘리슨 증후군 환자들은 이 약을 1년까지 투여한 경험이 있다.

○ 간장애 환자 : 간경변 환자에서 간성뇌증의 이상반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다.

○ 소아 : 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

○ 고령자 : 간기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신중히 투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자

2) 페니실린계 항생제에 과민반응 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 아목시실린과 병용요법시)

3) 마크로라이드계 항생제 과민반응 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 클래리트로마이신과 병용시에 한함.)

4) 테르페나딘, 시사프리드, 피모지드, 아스테미졸을 투여 받고 있는 환자(헬리코박터필로리 박멸을 위해 클래리트로마이신과 병용시에 한함)(상호작용항 참조)

5) 아타자나비르를 투여중인 환자

6) 임부 및 수유부

7) 릴피비린을 투여중인 환자 (상호작용항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자

2) 고령자(고령자에 대한 투여항 참조)

3) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 이상반응

1) 과민반응 : 때때로 발진, 두드러기, 가려움 등이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.

2) 혈액계 : 때때로 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 호산구증가, 호중구증가, 림프구감소, 빈혈, 반상출혈, 림프절병증, 저색소빈혈, 범혈구 감소, 무과립구증, 혈소판감소, 용혈성 빈혈 등이 나타날 수 있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 또 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

3) 간장 : 때때로 ALT, AST, ALP, γ-GTP, LDH, 총빌리루빈의 상승 등이 나타날 수 있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액생화학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 전격성간염, 간기능장애, 황달이 나타날 수 있다. 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

4) 심혈관계 : 고혈압, 심근경색, 심전도 이상, 편두통, 실신, 협심증, 각차단, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 드물게 서맥, 폐색전증, 심실상성 빈맥, 혈전정맥염, 혈관확장, QTC 연장, 심실 빈맥이 나타날 수 있다.

5) 소화기계 : 설사, 때때로 변비, 복통, 복부팽만감, 소화불량, 트림, 구역, 직장출혈, 혈변, 거식증, 담석증, 구강궤양, 삼킴곤란, 잇몸염, 쓸개염, 식욕항진, 비정상적 대변, 대장염, 식도염, 설염, 췌장염, 직장염 드물게 구갈, 구토, 하복부통, 위체, 위염, 구내염, 미각이상, 출혈성 설사, 담관염, 십이지장염, 위장 출혈, 간성뇌증, 간염, 간암, 간지방축적, 침샘확장, 갈증이 나타날 수 있다.

6) 정신신경계 : 두통, 불면, 불안, 현기증, 경련, 비정상적인 꿈, 성욕저하, 신경병, 감각이상, 떨림, 때때로 무력증, 신경과민, 졸음, 또 드물게 현훈, 우울 등이 나타날 수 있다. 드물게 초조, 기억상실증, 혼돈, 추체외로증후군, 순환혈류량 과다가 나타날 수 있다. 또, 간경변환자 1례에서 상하지 탈력, 지각둔마 (知覺鈍麻), 악력저하, 언어혼란, 휘청거림, 외국에서 간성혼수의 기왕력을 가진 간경변환자 1례에서 착란, 방향감각 장애, 기면(嗜眠)의 보고가 있다.

7) 호흡기계 : 기침, 인두염, 비염, 호흡곤란, 천식, 코피, 후두염, 딸꾹질, 과다호흡, 때때로 기관지염, 부비동염이 나타날 수 있다. 드물게 무호흡, 호흡저하가 나타날 수 있다. 간질폐렴이 나타날 수 있으므로 발열, 기침, 호흡곤란, 폐음 이상 등이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 신속하게 흉부 X선 검사 등을 실시하고 적절한 처치를 한다.

8) 근골격계 : 근육통, 요통, 관절염, 다리경련, 뼈 동통, 관절증, 윤활낭염, 과다근육긴장증, 신경통, 드물게 단일수축이 나타날 수 있다.

9) 피부 및 부속기계 : 발진, 가려움, 발한, 두드러기, 탈모증, 드물게 피부건조, 대상포진, 건선, 피부색 변화, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 다형홍반이 나타날 수 있다.

10) 특수감각 : 백내장, 약시, 녹내장, 안구건조, 비정상적 시야, 이명, 중이염, 드물게 각막혼탁, 흐려보임, 겹보임, 난청, 눈의 동증, 망막변성, 사시가 나타날 수 있다.

11) 비뇨기계 : 단백뇨, 방광염, 빈뇨, 월경곤란, 배뇨곤란, 신결석, 자궁출혈, 다뇨증, 드물게 유방확장, 혈뇨, 발기부전, 질분비물, 월경과다, 고환염, 요실금, 간질신장염이 나타날 수 있다.

12) 기타 : 때때로 부종 및 총콜레스테롤, 중성지방, BUN, 혈중 갑상샘 자극 호르몬의 상승, 흉통, 오한, 발열, 요로감염, 홍반, 또 드물게 권태감, 체중증가, 시각이상, 식욕부진, 경부경직, 광과민성 반응, 숙취효과, 체중감소, 통풍이 나타날 수 있다. 다른 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor)계열약물 (오메프라졸, 란소프라졸)에서 드물게 아나필락시스반응, 쇼크를 일으켰다는 보고가 있으므로 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

13) 시판 후 외국에서 보고된 이상반응

간 효소 수치의 상승이 보고되었으며, 드물게 간염, 황달이 보고되었다. 간경변 환자에서 간성뇌증이 드물게 보고되었다. 급사, 혼수, 고암모니아혈증, 횡문근융해, 방향감각장애, 섬망, 아나필락시스, 혈관부종이 보고되었다. 또한, 드물게 저마그네슘혈증, 혈소판감소, 호중구감소, 백혈구감소, 무과립구증, 용혈성빈혈, 범혈구감소증, 수포성 혹은 두드러기성 피부 발진 및 전신적인 알레르기 반응(저혈압, 호흡곤란, 안면부종 등), 근육통, 관절통이 보고되었다. 매우 드물게 간질 신장염, 여성형유방증, 간질폐렴, 갑상샘자극호르몬 상승, 다형홍반, 독성표피괴사용해(리엘증후군) 및 피부점막안증후군
(스티븐스-존슨 증후군)이 보고되었다. 와르파린과 병용시 INR과 프로트롬빈 시간 증가가 보고되었다. 뼈골절이 보고되었다. 실험실적 검사에서 라베프라졸 치료와 관련이 있는 다른 뚜렷한 비정상적인 검사결과는 보고되지 않았다. 클로스트리듐 디피실레성 설사가 나타날 수 있다(빈도불명).

다음은 프로톤펌프억제제의 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신뢰성 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.

- 면역계 : 전신홍반루푸스
- 피부 및 피하조직계 : 피부홍반루푸스

14) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 53,109명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 0.47 %(250례/53,109례)로 보고되었다.

(1) 소화기계 : 구역, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 복부팽만, 트림, 구갈, 구취, 설염, 구강건조, 구토, 미각이상, 위염, 간기능 이상, ALT 상승, AST 상승

(2) 전신 및 대사이상 : 가슴답답함, 알레르기 반응, 발열, 부종, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 체중감소

(3) 신경계 : 두통, 어지럼, 착란, 무력증, 손발저림, 불안, 불면, 졸음

(4) 피부 및 부속기관 : 두드러기, 발진, 가려움증, 얼굴부종, 홍조

(5) 근골격계 : 관절통, 근육통

(6) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란

(7) 기타 : 두근거림, 안압상승, 시각이상, 요로감염

4. 일반적 주의

1) 이 약으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한다.

2) 치료시 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 이 약을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다. 이 약으로 장기간 치료할 경우(특히 1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.

3) 신장애 환자에게 용량조절이 필요치 않다. 이 약의 투여 중에는 혈액상과 간기능에 주의하고 정기적으로 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사를하는 것이 바람직하다. 또한 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

4) 위궤양, 십이지장궤양, 문합부궤양에 대해서는 장기적인 사용경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는 것이 바람직하다.

5) 관찰연구에서 프로톤펌프억제제 치료가 고관절, 손목 및 척추의 골다공증과 연관된 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.

6) 3개월 이상 프로톤펌프억제제 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 디곡신 또는 저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이뇨제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 강직, 부정맥, 발작을 포함한다.

7) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이 약으로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할수 있다. 이것은 클로스트리디움 디피실레균성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리디움 디피실레균성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다.

8) 약리학적 특성과 발생한 이상반응을 근거로 하면, 이 약은 운전능이나 기계 조작능력 등에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 그러나 졸음으로 민첩성이 떨어질 수 있으므로, 운전이나 복잡한 기계 작동은 피하도록 한다.

9) 메토트렉세이트 : 프로톤펌프억제제와 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토트렉세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(상호작용항 참조).

10) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제 병용요법으로 이 약과 같이 투여하는 항균제의 사용설명서를 참조해야 한다.

11) 이 약의 장기투여로 인해 저염산증 또는 무위산증에 의해 비타민 B12 (시아노코발라민) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.

12) 피부 및 전신홍반루푸스 : 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로톤펌프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다. 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 아급성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 장기침습이 없는 상태로 관찰되었다.

프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게 보고되었다. 프로톤펌프억제제 관련 전신홍반루푸스는 보통 비약물유발성전신홍반루푸스보다 더 가벼운 증세를 보인다. 전신홍반루푸스는 주로 젊은층의 성인부터 노인에 이르기까지 초기 약물 치료 후 수일에서 수년 이내에 발생한다. 대다수의 환자는 발진이 나타났으나, 관절통과 혈구감소증도 보고되었다.

의학적으로 지시된 것 보다 더 오랫동안 프로톤펌프억제제를 투여하지 않는다. 만약 이 약을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~ 12주 내로 프로톤펌프억제제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA))에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될 수 있다.

13) 이 약의 투여로 인한 위내 산도의 감소는 혈청 크로모그라닌 A(serum chromogranin A, CgA)의 농도를 증가시킨다. 따라서 이 약을 투여 중인 사람은 신경내분비종양 진단검사에서 위양성 결과를 야기할 수 있다. CgA검사 전 최소 14 일 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 하며, 검사치가 참고 상한치를 초과한 경우 재검사 시행을 고려하도록 한다. 반복적으로 검사를 실시할 경우(예, 모니터링), 실험실간 참고 범위가 다르므로 농도의 측정은 동일한 실험실에서 실시해야 한다.

5. 상호작용

1) 다른 프로톤펌프억제제 계열 약물과 마찬가지로, 이 약은 간대사계인 CYP-450계를 통해 대사된다. 건강한 성인을 대상으로 실시한 시험에서 이 약은 아목시실린 또는 CYP-450계에 의해 대사되는 와르파린, 페니토인, 테오필린, 디아제팜 등과 같은 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다(다른 PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 페니토인의 대사, 배설을 지연시켰다는 보고가 있다.).

이 약을 포함한 프로톤펌프억제제와 와르파린을 병용투여한 환자들에게서 INR과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR과 프로트롬빈 시간의 증가는 비정상적출혈과 심지어 사망까지 초래할 수 있다.

2) 인체 간 마이크로솜과의 in vitro 시험에서 이 약은 CYP-450(CYP2C19와 CYP3A4)계 효소에 의해 대사되었다. 이러한 시험에서 인체 내 라베프라졸의 혈중농도는 CYP3A4를 저해하거나 유도하지 않았다. 인체 간 마이크로솜과의 in vitro 시험에서 이 약은 시클로스포린의 대사를 저해하였으며, 이때 IC50은 62 μM이었으며, 이 농도는 건강한 자원자가 20 mg씩 14일간 복용한 후 측정되는 최고 혈중농도의 50배 이상의 농도이다. 이러한 저해의 정도는 같은농도의 오메프라졸과 유사하다.

3) 아타자나비르 – 건강한 자원자에 아타자나비르 300 mg/리토나비르 100 mg과 오메프라졸(40 mg 1일 1회) 또는 아타자나비르 400 mg과 란소프라졸(60 mg 1일 1회)의 병용투여시 아타자나비르 노출도가 실질적으로 감소하였다. 아타자나비르 흡수는 pH 의존적이다. 이 약과의 병용투여는 연구되지 않았으나 기타 프로톤펌프억제제에서와 유사한 결과가 예상된다. 따라서 이 약을 포함한 프로톤펌프억제제를 아타자나비르와 동시에 투여하여서는 안 된다.

4) 이 약은 위산분비를 뛰어나게 또한 장기간 지속적으로 저해한다. 위산농도에 따라 흡수에 차이가 있는 약물과는 상호작용이 있을 수 있다. 이 약과 병용투여시 정상인에서 케토코나졸의 혈중농도는 약 30 % 감소, 디곡신의 최저혈중농도는 22 %가 증가하였다. 또한 이 약과 이트라코나졸, 게피티닙을 병용투여시 이들 약물의 혈중 농도가 저하될 우려가 있다. 따라서 이러한 약물과 이 약을 병용투여하여 용량조절이 필요할 경우, 환자별로 모니터링하여 결정하도록 한다.

5) 임상시험에서 제산제와 이 약 병용시 제산제와의 상호작용을 확인하기 위해 실시된 시험에서 액제형 제산제와 상호작용이 관찰되지 않았다. 수산화알루미늄겔, 수산화마그네슘 함유 제산제와 이 약을 동시에 병용 투여한 경우와 제산제 투여 1시 간 후에 복용한 경우 평균 혈중농도곡선하면적이 각각 8 %, 6 % 저하되었다는 보고가 있다.

6) 저지방 식이를 섭취한 일본의 임상시험에서 음식과도 임상적으로 상관성 있는 상호작용이 없었다. 고지방 식이와 함께 이 약을 투여시 이 약의 흡수가 4시간 이상까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC)와 최고 혈중농도는 변화 없다.

7) 항생제와의 병용 치료 : 16명의 건강한 자원자에게 이 약 20 mg과 아목시실린 1,000 mg, 클래리트로마이신 500 mg을 단독 혹은 병용 투여하고 교차 시험을 시행하였다. 클래리트로마이신과 아목시실린의 AUC와 최고 혈중농도는 단독요법과 유사하였다. 라베프라졸의 AUC와 최고혈중농도는 각각 11 %, 34 % 증가하였으며 14-히드록시클래리트로마이신(클래리트로마이신의 활성 대사체)의 AUC와 최고혈중농도는 단독 투여시의 값에 비해 각각 42 %, 46 % 증가되었다. 이 라베프라졸과 14-히드록시클래리트로마이신 노출의 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다.

8) 이상반응 사례 보고, 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프 억제제를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토트렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토트렉세이트와 프로톤펌프억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.(일반적 주의항 참조)

9) 헬리코박터필로리 박멸을 위한 항생제병용요법 : 클래리트로마이신 및/또는 에리트로마이신을 피모지드와 병용 투여시 심부정맥(QT연장, 심실성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes포함)이 나타나고 이는 클래리트로마이신 및 에리트로마이신에 의해 이들 약물의 간대사가 방해를 받기 때문인 것으로 외국의 시판후 조사결과 보고되었으며 치명적인 사례도 보고되었다.

10) 이 약과 릴피비린의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 사람의 임신에서 이 약의 안전성에 대한 데이터는 없다. 이 약은 임신중에 금기이다(동물실험에서 임신 랫트의 기관형성기에 경구투여시(400 mg/kg/day) 태자의 골화지연, 분만시 착상수, 생존자수와 분만율의 감소, 출생자의 체중증가량 저하와 open-field test에서 시행횟수와 구획이행수의 감소가 관찰되었으며, 분만전 · 후에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 출생자의 지속적인 체중저하가 관찰되었다. 임신 토끼의 기관형성기에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 태자의 체중 저하, 골화지연이 관찰되었다.).

2) 이 약이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행해지지 않았다. 따라서 이 약을 수유중에 사용해서는 안 된다
(동물실험에서 유즙중으로 분비되는 것이 보고되었고, 랫트의 분만전 · 후에 정맥투여(30 mg/kg/day) 출생자의 체중저하가 관찰되었다.).

7. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 간장에서 대사되지만 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많고 이상반응이 나타날 수 있으므로 소화기증상등의 이상반응(이상반응항 참조)이 나타난 경우에는 휴약하는 등 신중히 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다.).

9. 임상검사치에의 영향

간효소증가와 관련되어 드물게 발생한 경우를 제외하고 실험실 시험결과 수치에 특별히 비정상적인 결과는 없었다.

10. 과량투여시의 처치

현재까지는 고의로 과량투여한 경험은 없다. 과량투여에 대한 경험이 제한적이다. 확인된 최고 투여량은 60 mg 1일 2회 혹은 160 mg 1일 1회를 넘지 않는다. 일반적으로 영향은 경미하며 다른 의학적 처치 없이 가역적이다.

특별한 해독제에 대해 알려진 바 없다. 라베프라졸나트륨은 단백결합률이 아주 높아, 쉽게 투석되지 않는다. 과량투여한 경우 증상에 따른 치료를 실시하고, 전체적인 보조요법을 실시하도록 한다.

11. 적용상의 주의

이 약을 씹거나 부수어 복용하지 않도록 하며, 정제를 한번에 삼켜 복용한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 라베프라졸나트륨정20밀리그램[영일제약(주)]과 대조약 파리에트정20밀리그람(라베프라졸나트륨)[(주)한국얀센]을 2X4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 혈중 라베프라졸을 측정한 결과, 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수가 56%이었다. 비교평가항목치(AUC)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가항목치(C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 56%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.6984에서 log 1.4319 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_{0-10hr}(ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	파리에트정20밀리그람(라베프라졸나트륨)[(주)한국얀센]		850.0±385.3	466.7±232.0	4.00(1.50~10.00)	1.11±2.35
시험약	라베프라졸나트륨정20밀리그램[영일제약(주)]		805.6±361.4	399.6±198.8	4.00(1.50~7.00)	1.30±1.35
기준	90% 신뢰구간*		log 0.8716 ~ 1.0600	log 0.7438 ~ 1.0342	–	–
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	Cmax	log 0.6984 ~ log 1.4319(변동계수** 56%)				
로그변환한 평균치의 차			log 0.9612	log 0.8771		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=35)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

** 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수(%)

나. 시험약 라베프라졸나트륨정10밀리그램[영일제약(주)]과 대조약 파리에트정10밀리그람(라베프라졸나트륨)[(주)한국얀센]을 2×4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 라베프라졸을 측정한 결과, 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수가 31% 이었다. 비교평가 항목치(AUC)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25이내이며, 비교평가 항목치(C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 31%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7944에서 log 1.2589 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_{0-10hr}(ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	파리에트정10밀리그람(라베프라졸나트륨)[(주)한국얀센]		363.1±154.0	215.1±81.3	3.00(1.00~5.00)	1.41±0.40
시험약	라베프라졸나트륨정10밀리그램[영일제약(주)]		365.9±148.4	228.3±79.0	3.50(1.50~7.00)	1.38±0.35
기준	90% 신뢰구간*		log 0.9452 ~ 1.0621	log 0.9567 ~ 1.1803	–	–
	AUC_t	log0.8 ~ log1.25				
	Cmax	log 0.7944 ~ log 1.2589(변동계수** 31%)				
로그변환한 평균치의 차			log 1.0019	log 1.0627		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 34)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

** 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수(%)

[주1] 이 약은 영일제약(주) 라베프라졸나트륨정20밀리그램, 라베프라졸나트륨정10밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 영일제약(주)에 위탁제조하였음.

14. 기타

1) 다른 프로톤펌프억제제 계열(오메프라졸)에 대해 외국에서 시력장애가 나타났다는 보고가 있다.

2) 다른 프로톤펌프억제제 계열(오메프라졸, 란소프라졸)에 대해 랫트 장기간 경구투여한 독성시험에서 위에 카르티노이드가 발생했다는 보고가 있고 이 약에서는 Enterochromaffin-like세포(ECL세포)의 과형성이 보고되었다.

3) 동물실험(랫트 경구투여 25 mg/kg이상)에서 갑상선중량 및 혈중티록신이 증가했다는 보고가 있으므로 사용시 갑상선기능에 주의할 것.

4) 세균을 이용한 in vitro 복귀 돌연변이시험에서 약한 유전자변이 유발물질로 판명되었다.

5) 동물실험에서 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.

6) 동물실험 자료에서 라베프라졸나트륨의 LD50는 단회경구 투여시 마우스에서 〉1,000 mg/kg, 랫트에서 〉1,300 mg/kg 이었다. 라베프라졸나트륨의 치사량은 단회 경구투여시 개에서 〉2,000 mg/kg [사람 권장용량(예, 20 mg/day)의 약 2,500 ~ 5,000배], 단회 정맥투여시 마우스에서 〉200 mg/kg, 랫트에서 〉150 mg/kg 이었다. 마우스에서 100 mg/kg, 랫트에서 300 mg/kg, 개에서 25 mg/kg 씩의 초회 경구용량 투여후 피크 혈장 농도는 사람에서의 피크 혈장 농도(C_{max} = 427 ng/mL)의 8 ~ 37배 이었다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 28정(14정/Alu-Alu X 2)

[제조자] 영일제약(주) / 충청북도 진천군 진천읍 문화12길 6-1

[제조의뢰자] (주)다산제약 / 충청남도 아산시 도고면 덕암산로 342

※ 본 의약품은 KGMP(의약품 제조 및 품질관리기준)에 의하여 엄격한 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오염되거나 손상된 의약품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 개정연월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(의약품유해사례보고)에 알려주시기 바랍니다.

※ 부작용피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

첨부문서 작성 및 개정 연월일 : 2019년 4월 11일
[20190411/00]

DASAN Pharmaceutical (주)다산제약
충청남도 아산시 도고면 덕암산로 342
고객상담실 : 080-850-5206