

전문의약품

라베올®듀오정
20/500mg

(라베프라졸나트륨, 탄산수소나트륨)

전문의약품

소화성궤양 및 위식도역류질환 치료제

라베올®듀오정 20/500밀리그램

Rabeol®DUO Tab. 20/500mg

■원료약품 및 그 분량

유효성분 : 라베프라졸나트륨(JP).....20.0mg
탄산수소나트륨(별규).....500.0mg

첨가제 : 건조탄산나트륨, 규산칼슘, D-만니톨, 산화마그네슘, 오파드라이 03K19229 클리어, 오파드라이AMB1188A620018옐로우, 저지완도하트루시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 푸미크산스테이릴나트륨, 히프로멜로오스

■성상 : 황갈색의 달걀형 필름코팅정

■효능·효과

- 위궤양, 십이지장궤양
- 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환
- 위식도역류질환의 증상 완화
- 위식도역류질환의 장기단 유지요법

■용법·용량

이 약 10/500mg, 20/500mg은 라베프라졸나트륨을 각각 10, 20mg을 함유하고 있으나, 이 약 10/500mg 2정과 20/500mg 1정의 탄산수소나트륨의 양은 동일하지 않으므로 주의한다.

1. 성인:

- 위궤양, 십이지장궤양 : 통상 성인에게 1일 1회 10/500mg을 경구 투여한다. 증상에 따라 1일 1회 20/500mg을 경구 투여할 수 있다. 통상 위궤양에는 8주까지, 십이지장궤양에는 6주까지 투여한다.
 - 미란성 또는 궤양성 위식도역류질환 : 1일 1회 10/500mg 또는 20/500mg을 4~8주간 투여한다. 프로토펙프억제제(PPI, proton pump inhibitor)를 8주간 투여 후에도 치료되지 않은 경우, 추가로 8주간 10/500mg 또는 20/500mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. 단, 20/500mg 1일 2회 투여는 중증의 정맥 손상이 확인된 환자에 한한다.
 - 위식도역류질환의 증상 완화 : 1일 1회 10/500mg을 투여한다. 4주간 투여 후에도 증상이 조절되지 않는 경우, 추가 진료가 필요하다. 증상이 소실된 후에는, 필요시 10/500mg을 1일 1회 투여하는 on-demand 요법을 사용하여 이후에 나타나는 증상을 조절할 수 있다.
 - 위식도역류질환의 장기단 유지요법 : 환자에 따라 1일 10/500mg 또는 20/500mg을 경구 투여한다.
2. 간장애 환자: 건강한 환자에서 간성뇌증의 이상반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다.
3. 고령자: 간기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신중히 투여한다.
4. 소아: 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

■사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약, 이 약의 구성성분 또는 벤즈이미다졸류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 아타자나비르를 투여중인 환자
- 임부 및 수유부
- 릴피비란을 투여중인 환자 (상호작용항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 간장애 환자
- 고령자(고령자에 대한 투여항 참조)
- 약물 과민반응의 병력이 있는 환자
- 심한 소화관궤양 환자
- 신장애 환자
- 심기능장애, 폐기능장애 환자
- 저클로르성알카리증등의 전해질실조 환자
- 바터 증후군, 저칼륨혈증, 산-염기 균형 장애를 가진 환자(이 약은 탄산수소나트륨을 함유하고 있으므로 주의하여 투여한다.)
- 나트륨 섭취 제한을 필요로 하는 환자(나트륨혈증, 부종, 임신중독증, 방광결석, 고혈압환자 등)

3. 이상반응

- 라베프라졸나트륨
 - 과민반응 : 때때로 발진, 두드러기, 가려움 등이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.
 - 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.
 - 간장 : 때때로 ALT, AST, ALP, γ-GTP, LDH, 총빌리루빈의 상승 등이 나타날 수 있으므로 투여 중에는 정기적으로 혈액생화학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 전격성간염, 간기능장애, 황달 이 나타날 수 있다. 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.
 - 신설관계 : 고혈압, 심근경색, 심전도 이상, 편두통, 설신, 협심증, 각막단, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 드물게 서맥, 폐색전증, 심실상성 빈맥, 혈전정맥염, 혈관확장, QTC 연장, 심실 빈맥이 나타날 수 있다.
 - 소화기계 : 설사, 때때로 변비, 복통, 복부팽만감, 소화불량, 트림, 구역, 작열충혈, 혈변, 거식증, 담석증, 구강궤양, 삼킴곤란, 잇몸염, 쓸개염, 식욕항진, 비정상적 대변, 대장염, 식도염, 설열, 회맹염, 직장염 드물게 구토, 구토, 하복부통, 위궤, 위염, 구내염, 미각이상, 출혈성 설사, 담관염, 십이지장염, 위장 출혈, 간성뇌증, 간염, 간염, 간지방축적, 침성확장, 갈증이 나타날 수 있다.
 - 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, 기억 상실증, 혼돈, 투렛외로증후군, 순환열류량 과다가 나타날 수 있다. 또, 간경변환자 1례에서 상하지 마력, 지각도마(知覺鈍麻), 약력저하, 언어혼란, 회절기림, 외국에서 간성뇌수의 기왕력을 가진 간경변환자 1례에서 착란, 방향감각 장애, 기면(瞋眠)의 보고가 있다.
 - 호흡기계 : 기침, 인두염, 비염, 호흡곤란, 천식, 코피, 루두염, 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.
 - 근골격계 : 근육통, 요통, 관절염, 다리경련, 뼈 통증, 관절증, 윤활낭염, 과다근육긴장증, 신경통, 드물게 단일수축이 나타날 수 있다.
 - 피부 및 부속기계 : 발진, 가려움, 발한, 두드러기, 탈모증, 드물게 피부건조, 대상포진, 간선, 피부색 변화, 독성표피괴사용해(리엘중후군), 피부점막만중후군(스티븐스-존슨중후군), 다형홍반이 나타날 수 있다.

- 특수감각 : 백내장, 약시, 녹내장, 안구건조, 비정상적 시야, 이명, 중이염, 드물게 각막탁막, 호르보임, 결모반, 난청, 눈의 통증, 망막변성, 사시가 나타날 수 있다.
- (1) 비뇨기계 : 단백뇨, 방광염, 빈뇨, 월경곤란, 배뇨곤란, 신결석, 자궁출혈, 다뇨증, 드물게 유방확장, 혈뇨, 발기부전, 질분비물, 월경과다, 고환염, 요실금, 간질신장염이 나타날 수 있다.
- (2) 기타 : 때때로 부종 및 총콜레스테롤, 중성지방, BUN, 혈중 간당성 지극 효르민의 상승, 흉통, 오한, 발열, 요로감염, 흉반, 또 드물게 견태관, 체중증가, 시가지신, 식욕부진, 경부경직, 광과민성 반응, 순취호과, 체중증가, 동통이 나타날 수 있다. 다른 프로토펙프억제제(proton pump inhibitor)계열약품(오메프라졸, 란소프라졸)에서 드물게 아나필락시스반응, 쇼크를 일으켰다는 보고 가 있으므로 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (3) 시판 후 외국에서 보고된 이상반응
 - 간 효소 수치와 상승이 보고되었으며, 드물게 간염, 황달이 보고되었다. 건강한 환자에서 간성뇌증이 드물게 보고되었다. 급사, 혼수, 고암모니아혈증, 황문근용해, 방항감각장애, 섬망, 아나필락시스, 혈관부종이 보고되었다. 또한 드물게 저마그네슘혈증, 혈소판감소, 호중구감소, 백혈구감소, 무과립구증, 용혈성빈혈, 범혈구감소증, 수포성 혹은 두드러기성 피부 발진 및 전신적인 알레르기 반응(제혈암, 호흡곤란, 인면부종 등), 근육통, 관절통이 보고되었다. 매우 드물게 간질 신장염, 여성형유방증, 간질폐렴, 갑상선자극호르몬 상승, 다형홍반, 독성표피괴사용해(리엘중후군) 및 피부점막만중후군(스티븐스-존슨 증후군)이 보고되었다. 와르파린과 병용시 INR과 프로트롬빈 시간 증가가 보고되었다. 뼈골절, 위저신 용종이 보고되었다. 실험실적 검사에서 라베프라졸 치료와 관련이 있는 다른 뚜렷한 비정상적인 검사결과는 보고되지 않았다. 클로스트리дум 디피실리성 설사가 나타날 수 있다(빈도불명). 다음은 프로토펙프억제제의 시판 후 조사를 통해 보고된 이상 반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 연구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신중히 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.
 - 면역계 : 전신홍반루푸스
 - 피부 및 피하조직계 : 피부홍반루푸스

(14) 국내 시판 후 조사결과

1) 라베프라졸나트륨

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

- 소화기계 : 구역, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 복부팽만, 트림, 구갈, 구취, 설열, 구강건조, 구토, 미각이상, 위염, 간기능 이상, ALT 상승, AST 상승
- 전신 및 대사이상 : 가슴답답함, 알레르기 반응, 발열, 부종, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 체중감소
- 신경계 : 두통, 어지럼, 착란, 무력증, 손발저림, 불안, 불면, 졸음
- 피부 및 부속기관 : 두드러기, 발진, 가려움증, 열굴부종, 흉조
- 근골격계 : 관절통, 근육통
- 호흡기계 : 기침, 호흡곤란
- 기타 : 두근거림, 인압상승, 시각이상, 요로감염

2) 탄산수소나트륨

- 대사이상 : 알카리증, 나트륨 축적에 의한 부종 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 강압 또는 휴약등 적절한 처치를 한다.
- 소화기계 : 때때로 위부팽만, 트림 드물게 위산의 반동성 분비 등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

- 이 약으로 인해 약성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 약성 종양이 의심되는 경도 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색변 등)이 있으면서 위 궤양이 있거나 의심되는 경우 약성이 아남을 확인하고 투여해야 한다.
- 치료를 결과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 이 약을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다. 이 약으로 장기단 치료할 경우(특히 1년 이상) 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.
- 신장애 환자에게 용량조절이 필요치 않다. 이 약의 투여 중에는 혈액상과 간기능에 주의하고 정기적으로 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사하는 것이 바람직하다. 또한 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 위궤양, 십이지장궤양, 문합부궤양에 대해서는 장기적인 사용경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는 것이 바람직하다.
- 관절염구에서 프로토펙프억제제 치료와 연관된, 손목 및 척추의 골다공증과 연관된 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상하하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사를 환자에서 증가되었다.

- 3개월 이상 프로토펙프억제제 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로토펙프억제제 투여 중단이 필요하다. 장기간 치료가 필요하거나 다국산 또는 저마그네슘혈증을 유발하는 약물(예, 이노제)을 병용투여하는 환자들은 치료 시작을 포함한 주기 적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 간직, 부정맥, 발작을 포함한다.
- 프로토펙프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보충 존재하는 세균의 수가 증가한다. 이 약으로 치료할 때 살모넬라, 캄필로박터, 클로스트리дум 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할수 있다. 이것은 클로스트리다움 디피실레균성 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리다움 디피실레균성 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다.
- 약리학적 특성과 발생한 이상반응을 근거로 하면, 이 약은 운전기능이나 기계 조작능력 등에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 그러나 졸음으로 민첩성이 떨어질 수 있으므로, 운전이나 복잡한 기계 작동은 피하도록 한다.
- 메토트렉세이트 : 프로토펙프억제제와 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토트렉세이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대체제의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토트렉세이트를 사용하는 경우, 프로토펙프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(상호 작용항 참조).
- 이 약의 장기투여로 인해 저염산증 또는 무위산증에 의해 비타민 B12 (시아노코발라민) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.
- 피부 및 전신홍반루푸스 : 프로토펙프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CL)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로토펙프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다. 프로토펙프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 아급성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 장기침습 이 없는 상태로 관찰되었다. 프로토펙프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게 보고되었다. 프로토펙프억제제 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 나타나으나, 관절통과 혈구감소증도 보고되었다. 의학적으로 지시된 것 보다 더 오랫동안 프로토펙프억제제를 투여하지 않는다. 만약 이 약을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일치하는 증상이 나타나거나 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4 ~ 12주 내로 프로토펙프억제제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사(예, 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA)에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과와 임상 증상보다 해결되는데 시간이 더 소요될 수 있다.
- 이 약의 투여로 인한 위내 산도의 감소는 혈청 크로모그라닌 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, 검사가참고 상한치를 초과한 경우 재검사 시행을 고려하도록 한다. 반복적으로 검사를 실시할 경우(예, 모니터링), 실험실간 참고 범위가 다르므로 농도의 측정은 동일한 실험실에서 실시해야 한다.
- 위저신 용종(Fundic gland polyps): 다른 프로토펙프억제제처럼, 이 약의 장기간 사용은 위저신 용종의 위험 증가와 관련이 있다. 대부분의 위저신 용종은 무증상이다. 크기가 크거나 궤양성의 경우 위저장관 출혈 또는 소장 폐색의 위험이 있다. 프로토펙프억제제 요법은 치료하고자 하는 증상에 의해 맞춰 용량으로 최단 기간 사용하도록 한다.
- 급성 간질성 신세뇨관염: 급성 간질성 신세뇨관염은 프로토펙프억제제를 투여한 환자에서 관찰되었으며 프로토펙프억제제 치료 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 환자는 과민반응부터 신장기능저하 의 비특이적 증상에, 권태, 오심, 식욕부진까지 다양한 징후와 증상이 나타날 수 있다. 보고된 일련의 사례에서, 일부 환자는 조직검사로 진단되었으며 신장 의 증상에, 열, 발진, 관절통)이 없었다. 급성 간질성 신세뇨관염이 의심되는 환자는 이 약의 투여를 중단하고 조치를 취해야 한다.
- 올혈성심부전, 부종 또는 나트륨정체 뿐만 아니라 감노증 또는 무노증이 있는 환자에는 주의하여 투여한다.
- 완중성이 있으나 장기 투여로 알카리증(혈뇨, 구토, 출혈, 탈수증)이 일어날 수 있으므로 주의하여 투여한다.

5. 상호작용

1) 라베프라졸나트륨

- (1) 다른 프로토펙프억제제 계열 약물과 마찬가지로, 라베프라졸나트륨은 간대사제인 CYP-450계를 통해 대사된다. 건강한 성인을 대상으로 실시한 시험에서 라베프라졸나트륨은 아목시실린 또는 CYP-450계에 의해 대사되는 이르파린, 페니토인, 테오필린, 디아제팜 등과 같은 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다(다른 PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 페니토인 의 대사, 배설을 지연시켰다는 보고가 있다.). 라베프라졸나트륨을 포함한 프로토펙프억제제와 와르파린을 병용투여한 환자들에게서 INR과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR 과 프로트롬빈시간의 증가는 비정상적출혈과 심지어 사망까지 초래할 수 있다.
- (2) 간제 간 마이크로솔과의 in vitro 시험에서 라베프라졸나트륨은 CYP-450(CYP2C19와 CYP3A4)계 효소에 의해 대사되었다. 이러한 시험에서 인체 내 라베프라졸의 혈중농도는 CYP3A4를 저해하거나 유도하지 않았다. 인체 간 마이크로솔과의 in vitro 시험에서 라베프라졸나트륨은 시클로스포린의 대사를 저해하였으며, 이매 IC50은 62 μM이었으며, 이 농도는 건강한 자원에서 20 mg 씩 14일간 복용한 후 측정되는 최고 혈중농도의 50배 이상의 농도이다. 이러한 저해의 정도는 같은농도의 오메프라졸과 유사하다.
- (3) 아타자나비르 – 건강한 자원에 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 프로토펙프억제제와의 유사한 결과가 예상된다. 따라서 이 약을 포함한 프로토펙프억제제를 아타자나비르와 동시에 투여해서는 안 된다.
- (4) 이 약은 위산분비를 뛰어난게 또한 장기간 지속적으로 저해한다. 위산농도에 따라 흡수에 차이가 있는 약물과는 상호작용이 있을 수 있다. 이 약과 병용투여시 정상인에서 케토키나졸의 혈중농도는 약 30 % 감소, 디곡신의 최저혈중농도는 22 %가 증가하였다. 또한 이 약과 이트르카나졸, 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 라베프라졸 병용시 제산제와의 상호작용을 확인하기 위해 실시된 시험에서 액제형 제산제와 상호작용이 관찰되지 않았다. 수산화알루미늄염, 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 일련의 임상시험에서 음식과도 임상적으로 상관성 있는 상호작용이 없었다. 고지방 식이와 함께 라베프라졸나트륨을 투여시 라베프라졸의 흡수가 4시간 이상까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC)와 최고 혈중농도는 변화 없다.
- (7) 항생제와의 병용 치료 : 16명의 건강한 자원자에게 라베프라졸나트륨 20mg과 아목시실린 1,000mg, 클라리트로마이신 500mg을 단독 혹은 병용 투여하고 교차 시험을 시행하였다. 클라리트로 마이신과 아목시실린의 AUC와 최고 혈중농도는 단독요법과 유사하였다. 라베프라졸의 AUC와 최고혈중농도는 각각 11 %, 34 % 증가하였으며 14-히드록시클래리트로마이신(클래리트로마이신의 활성 대사체의) 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 프로토펙프 억제제를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대체제인 히드록시메토트렉세이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토트렉세이트와 프로토펙프억제제에 대한 정성 약물상호작용연구는 수행되지 않았다. (일반적 작용항 참조)
- (9) 이 약과 칼피비린의 병용 시 칼피비린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 칼피비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

2) 탄산수소나트륨

- (1) 이 약의 소화관 내, 체액의 pH 상승에 의해 병용약물의 흡수, 배설에 영향을 줄 수 있으므로 신중히 투여한다.
- (2) 다량의 우유, 칼슘제제와 병용시 우유 알칼리 증후군(고칼슘혈증, 고칼슘혈증, 알카리증 등)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 사람의 임신에서 라베프라졸나트륨의 안전성에 대한 데이터는 없다. 라베프라졸나트륨은 임신중에 금기이다(동물실험에서 임신 렣트의 기관형성기에 경구투여시(400 mg/kg/day) 태자의 골화지연, 분만시 착상수, 생존자수와 분만율의 감소, 출생자의 체중증가량 저하와 open-field test에서 시행했수초와 구획이행수)의 감소가 관찰되었으며, 분만전 · 후에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 출생자의 지 속적인 체중저하가 관찰되었다. 임신 토끼의 기관형성기에 정맥투여시(30 mg/kg/day) 태자의 체중 저하, 골화지연이 관찰되었다.).
- 라베프라졸나트륨이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행해지지 않았다. 따라서 라베프라졸을 수유중에 사용해서는 안 된다(동물실험에서 유중증으로 분비 되는 것이 보고되었고, 랫트의 분만전 · 후에 정맥투여(30 mg/kg/day) 출생자의 체중저하가 관찰되었다.).

7. 고령자에 대한 투여

라베프라졸나트륨은 주로 간장애에서 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

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

10. 과량투여시의 처치

현재까지의 고의적 과량투여한 경험은 없다. 과량투여에 대한 경험이 제한적이다. 확인된 라베프라졸나트륨의 최고 투여량은 60 mg 1일 2회 혹은 160 mg 1일 1회를 넘지 않는다. 일반적으로 영향은 경미하며 다른 의학적 처치 없이 기억되었다. 특별한 해독제에 대해 알려진 바 없다. 라베프라졸나트륨은 단백질결합률이 아주 높아, 쉽게 투석되지 않는다. 과량투여한 경우 증상에 따른 치료를 실시하고, 전체적인 보조 요법을 실시하도록 한다.

11. 적응상의 주의

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다음 용기에 바꾸어 넣는 것은 시효완전이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

- 다른 프로토펙프억제제 계열(오메프라졸)에 대해 외국에서 시력장애가 나타났다는 보고가 있다.
- 다른 프로토펙프억제제 계열(오메프라졸, 란소프라졸)에 대해 랫트 장기간 경구투여한 독성시험에서 위에 카르티노이드가 발생했다는 보고가 있고 이 약에서는 Enterochromaffin-like세포(ELC세포) 의 과형성이 보고되었다.
- 동물실험(랫트 경구투여 25 mg/kg)이상에서 갑상선중량 및 혈중티록신이 증가했다는 보고가 있으므로 사용시 갑상선기능에 주의할 것.
- 세균을 이용한 in vitro 복귀 돌연변이시험에서 약한 유전자변이 유발물질로 판명되었다.
- 동물실험에서 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.
- 동물실험 치료에서 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 최초 경구용량 투여후 약 2회 혈장 농도는 사람에서의 피크 혈장 농도(Cmax = 427 ng/mL)의 8 ~ 37배 이었다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- 라베프라졸 : 양성자펌프억제제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H⁺/K⁺-ATPase를 억제하여 위산 분비를 억제한다.
- 탄산수소나트륨 : 약알칼리성 약물을서 위산을 중화시켜 위내 산도를 감소시킨다.

2) 약동학/약력학적 정보

건강한 성인 39명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상 시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 20/500mg 복합제와 라베프라졸나트륨 20mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 시 라베프라졸나트륨의 AUC_{Clau, ss}의 단일제 대비 복합제의 기하 평균 비율은 1.0951이었고, 90% 신뢰구간은 1.0329 - 1.1610으로 관찰되었다. 또한, C_{max,ss}의 단일제 대비 복합제의 기하평균비율은 1.4028± 90% 신뢰 구간은 1.2348-1.5937 으로 관찰되었다. 건강한 성인 39명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 교차 임상 시험에서 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨 20/500mg 복합제와 라베프라졸나트륨 20mg 단일제 1일 1회, 7일간 경구 투여 후 24 시 간 integrated gastric acidity 감소 비율(%)은 라베프라졸나트륨/탄산수소나트륨과 라베프라졸나트륨을 단일제에서 각각 77.87±13.43%, 75.8±14.07%로 나타났으며 단일제 대비 복합제의 기하평균 비율은 1.0321 이었고, 90% 신뢰구간은 0.9725-1.0954로 관찰되었다.

■ 지정방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ 포장단위 : 28정

■ 제조원 : 삼진제약(주) – 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 52(제조의뢰자) 영진약품(주) – 경기도 화성시 남양읍 무하로 66(제조자)

※ 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.

※ 의사· 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 제품의 사용기한은 제품포장에 따로 표기되어 있습니다.

※ 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 본 첨부문서 문안 개정일자(2022년 2월 8일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.samjinpharm.co.kr) 또는 소비자상담실(수신자부담 전화 080-082-1234)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국 의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

SAMJIN 삼진제약주식회사