

PPI가 포함된 Aspirin 복합제

라스피린캡슐 100/5mg(아스피린 / 라베프라졸)

【원료약품의 분량】 캡슐 중	
유효성분: 아스피린 정용펙렛(복구).....	132.50mg (아스피린)으로서 100mg)
라베프라졸나트륨(LP).....	5.00mg
첨가제(타르산소): 적색4호	
기타 첨제: 게: 모노인도카리네이트, 산화타르산, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 에틸셀룰로오스, 저자환도하드록시프로필셀룰로오스, 카르나우바, 크브시메틸셀룰로오스인산염, 겔룰, 황크, 황색산화철, 하드록시프로필셀룰로오스, 히드로록시옥스프탈레이트, D-만니톨	

【성 상】 이 약은 흰색의 정용펙렛과 노란색의 원형 정용코팅정이 든 상부 연보 분홍색 하부 흰색의 경질캡슐제이다.

【용 량·호교】

① 성인: 식사(장) 개량 과과력이 있으면서 다음과 같이 아스피린을 투여하여야 하는 환자

- 아스피린

- ① 다음 질환에서 혈전 생성 억제
· 심근경색
· 뇌경색
· 불안정형 협심증
- ② 관상동맥 우회술(CABG) 또는 경피경관 관상동맥 성형술(PTCA) 후 혈전 생성 억제
- ③ 고위험군환자(하혈성 심장질환의 가족력, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 비만, 당뇨 등) 복합적 위험인자를 가진 환자에서 심혈관계 위험성 감소

【용량·용량】

성인 1일 1회 1캡슐(아스피린/라베프라졸·트롬 100/5mg)을 복용한다.

이 약은 밥기나 부수어 복용하지 않도록 하며, 통째로 반한에 삼켜 복용한다.

아스피린을 함유하는 제제는 위장관 출혈의 이산반응으로 인하여 구역에 투여하지 않는 것이 일반적이나, 이 제제는 정용성캡슐이므로 충분한 물과 함께 복용을 권장할 수 있다.

출혈의 위험이 있으므로 수술·치과수술 포함을 하는 경우에는 담당의사에게 아스피린 제제를 복용하고 있음을 알리고 상담을 실시하여야 한다. 아스피린과 라베프라졸을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편의성을 위하여 이 약제가의 주성분 함량이 동일한 복합제으로 전환할 수 있다.

- 간에 대한 효과

간경변 환자에서 간상비증의 이산반응이 보고되었다. 따라서 신중히 투여하여야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 아스피린이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 아스피린을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- ① 이 약, 이 약의 구성성분 또는 살리실산도체, 벤조이디미딜류에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- ② 소화성궤양 환자
- ③ 아스피린·천식·비스테로이드성 소염진통제 등에 의한 천식발작의 유발 또는 그 병력이 있는 환자
- ④ 혈우병 환자
- ⑤ 심한 간장애 환자
- ⑥ 심한 신장애 환자
- ⑦ 심한 신기능부전 환자
- ⑧ 출혈 경향이 있는 환자
- ⑨ 일주일 동안 메트отреキサ이트 15밀리그램(5mg/주) 이상의 용량을 병용 투여하는 환자
- ⑩ 아타자나비르를 투여중인 환자(6. 상호작용 항 참고)
- ⑪ 엘비바린을 투여중인 환자(6. 상호작용 항 참고)
- ⑫ 임부 및 수유부(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- ① 신장애 환자 또는 심할면 순환 기능 이상 환자(신혈관 질환, 울혈성 심부전, 체액 감소, 큰 수술, 패혈증 또는 주요 출혈 시 등)
- ② 간장애 또는 그의 병력이 있는 환자
- ③ 상기능이상 환자
- ④ 혈액 이상 또는 그 병력이 있는 환자
- ⑤ 기관지천식 환자
- ⑥ 수술 전의 환자
- ⑦ 진통제, 소염제, 항류마티스제에 대한 과민증 및 다른 알레르기 질환의 병력이 있는 환자
- ⑧ 고혈압(8. 고혈자에 대한 투여 항 참고)
- ⑨ 항응고제를 병용 투여하는 환자(6. 상호작용 항 참고)
- ⑩ 포도당-6-인산결 탈수소효소(G6PD) 결핍 환자: 아스피린이 용혈 및 용혈성 빈혈을 유도할 수 있다. 용혈의 위험을 증가시킬 수 있는 요인은 고용량 투여, 열, 금강정압이다.
- ⑪ 이 약은 적색4호인류마티레드 AC, Alura Red AC를 함유하고 있으므로 이성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

- 아스피린

가래된 이상약물반응은 아스피린 제제의 단기 정기 경구 투여를 포함한 자발적 시판 후 보고에 근거하였다.

- 1) 속: 속 및 아나필락시스 증상(호흡곤란, 전신홍조, 혈관부종, 두드러기 등)이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것 아스피린은 천식발작을 유발할 수 있다.
- 2) 민증: 흉부·간지창증, 코막힘, 심장-호흡기 장애, 때때로 발진, 부종, 두드러기, 비염양 증상, 결막염 등의 과민증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
- 3) 피부: 드물게 라열종후군(중증성피피사증), 스티븐스-존슨증후군(피부점막인후후군), 발혈성 피부염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.
- 4) 혈액: 드물게 재혈불균형(빈혈, 빈혈, 백혈구감소, 혈소판감소, 혈소판기능 저해)출혈성 질환의 지연 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다. 포도당-6-인산결 탈수소효소(G6PD) 결핍 환자에서 용혈 및 용혈성 빈혈이 보고되었다.
- 5) 소화기계: 식욕부진, 가슴쓰임, 위통, 구역, 구토, 장 황색변 질환 등의 증상이 나타날 수 있고 장기투여시 위장관에 대한 이상반응 특히 위장출혈, 소화성궤양 및 궤瘍(천공)이 나타날 수 있다.
- 6) 정신신경계: 거세서 소리가 나, 귀 먹음, 어지러움, 두통, 혼돈 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 용량을 줄이거나 투여를 중지한다.
- 7) 간장: 드물게 간장애가 나타날 수 있다. 매우 드물게 간 트랜스아미나제 상승에 따른 일시적인 간손상이 보고되었다.
- 8) 신장: 신장애와 급성신부전이 보고되었다.
- 9) 기타: 과호흡, 대상성 산증 등이 나타날 경우에는 혈중농도가 현저하게 상승될 수 있으므로 용량을 줄이거나 투여를 중지한다.
- 라베프라졸
 - ① 과민반응: 때때로 발진, 두드러기, 가려움 등이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.
 - ② 혈액계: 때때로 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구중성 호산구증가, 호중구증가, 림프구감소, 빈혈, 반상혈증, 림프절병증, 자색스빈혈, 병발구 감소, 무립구증, 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, 각막단, 신장장애, 동맥경, 빈맥, 드물게 사맥, 폐색전증, 심실상성 빈맥, 혈전장벽형, 혈관확장, QTc 연장, 심실 빈맥이 나타날 수 있다.
 - ⑤ 소화기계: 설사, 때때로 변비, 복통, 복부팽만감, 소화불량, 트림, 구역, 장출혈, 설염, 가식증, 담석증, 구강궤양, 삼킴곤란, 이물감, 설개염, 식욕부진, 비정상적인 대변, 소화성 소화성, 직장염, 드물게 구토, 하부부종, 위염, 위염, 구내염, 마리아시증, 출혈성 설사, 담관염, 십이지장염, 위장 출혈, 간상비증, 간염, 간염, 간기능학적, 생화학적, 검증이 나타날 수 있다.

- 6) 정신신경계: 두통, 불면, 불안, 한기증, 경련, 비정상적인 꿈, 식욕저하, 신경병, 감각이상, 떨림, 때때로 무력증, 신경과민, 졸음, 또 드물게 현훈, 우울 등이 나타날 수 있다. 드물게 초조, 기억상실증, 혼돈, 추체외로증후군, 순환형탈양 과다가 나타날 수 있다. 또, 간경변환자 데에서 상하지 떨림, 지각도마(知覺鈍麻), 악력저하, 언어혼란, 휘장기림, 외국에서 간성혼수의 기왕력을 가진 간경변환자 데에서 착란, 방항감각 장애, 기면(健眠)의 보고가 있다.
- 7) 호흡기계: 가침, 인두염, 비염, 호흡곤란, 천식, 코피, 후두염, 목막짐, 과다호흡, 때때로 기관지염, 부비동염이 나타날 수 있다. 드물게 무호흡, 호흡저하가 나타날 수 있다. 간질발작이 나타날 수 있으므로 발열, 가침, 호흡곤란, 폐음 이상 등이 확인된 경우에는 라베프라졸의 투여를 중지하고 신속하게 흉부 X선 검사 등을 실시하고 적절한 처치를 한다.
- 8) 근골격계: 근육통, 요통, 관절염, 다리경련, 뼈 통증, 관절증, 윤휴남염, 과다근육강직증, 신경통, 드물게 단일수축이 나타날 수 있다.
- 9) 피부 및 부속기: 발진, 가려움, 발한, 두드러기, 발모증, 드물게 피부부진, 대성포진, 건선, 피부색 변화, 독성피피사증(에리혈증후군, 피부점막인후후군스피븐스-존슨증후군)이 나타날 수 있다.
- ⑩ 특수감각: 백내장, 약시, 녹내장, 안구건조, 비정상적 시야, 어둠, 줄이름, 드물게 각막확탁, 호르보인, 결막염, 난청, 눈의 통증, 망막변성 사시가 나타날 수 있다.
- ⑪ 비뇨기계: 단백뇨, 방광염, 빈뇨, 혈장관란, 배뇨곤란, 신결석, 자궁출혈, 다뇨증, 드물게 요양확장, 혈뇨, 발가부진, 질분비물, 월경장애, 고혈압, 요실금, 간질성 신쇄노관염(신우전으로 진행될 가능성이 있다.)이 나타날 수 있다.
- ⑫ 기타: 때때로 부종 및 종결막스테를 증가시켜, BUN, 혈중 간상성 지극 호르몬의 상승, 통풍, 오히, 발열, 요로감염, 흉반, 또 드물게 편두경, 재증증가, 시각이상, 식욕부진, 경부경직, 광각신성 반응, 숙취효과, 재증감소, 통풍이 나타날 수 있다. 다른 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor)계열약품(오메프라졸, 란소프라졸에서 드물게 아나필락시스반응, 쇼크를 일으킨다는 보고가 있으므로 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- ⑬ 시한 후 외국에서 보고된 이상반응
간 호소 수치의 상승이 보고되었으며, 드물게 간염, 황달이 보고되었다. 간경변 환자에서 간상비증이 드물게 보고되었다. 급사, 혼수, 고알모니아혈증, 황문공농해, 방항각각장애, 설양, 아나필락시스, 혈관부종이 보고되었다. 또한, 드물게 자그디내출혈, 혈소판감소, 호중구감소, 백혈구감소, 무립구증, 용혈성빈혈, 병발구감소, 수포성 혹은 두드러기성 피부 발진 및 전신적인 알레르기 반응(자혈합, 호흡곤란, 인면부종 등), 근육통, 관절염이 보고되었다. 매우 드물게 간질, 신경통, 애성항유양증, 간질발열, 갑상선자극호르몬 상승, 다형홍반, 독성피피사증(에리혈증후군) 및 피부점막인후후군(스티븐스-존슨 증후군)이 보고되었다. 알코판과 병용시 INR과 프로트롬빈 시간 증가가 보고되었다. 해골절이 보고되었다.
실혈상적 검사에서 라베프라졸 치료와 관련이 있는 다른 뚜렷한 비정상적인 검사결과는 보고되지 않았다. 클로스트리둠 디피코리움 감염증 설사가 나타날 수 있다(반도발열).
다음은 프로톤펌프억제제의 시판 후 조치를 통해 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 볼록적 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 항상 발생률을 신회성 있게 예측하거나 약물 투여와의 인과관계를 확립할 수 있지는 않다.
- 연역계: 전신홍반루푸스
- 피부 및 피하조직계: 피부홍반루푸스
- ⑭ 국내·외 조사결과
국내에서 재조사를 위하여 6년 동안 53,103명을 대상으로 실시한 사용성조사결과 이산반응의 발현종래율은 인과관계와 상관없이 0.47 %20세53,103명으로 조사되었다.
(1) 소화기계: 구역, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 복부팽만, 트림, 구질, 구역, 설염, 구강건조, 구토, 마리아시증, 위염, 간기능 이상, ALT 상승, AST 상승
(2) 전신 및 대사이상: 가슴압통, 일레크기 반응, 발열, 부종, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 재증감소
(3) 신장계: 두통, 어지럼, 천만, 무력증, 소변자림, 불만, 빈번, 졸음
(4) 피부 및 부속기관: 두드러기, 발진, 가려움증, 열골주름, 홍조
(5) 근골격계: 관절통, 근육통
(6) 호흡기계: 가침, 호흡곤란
(7) 기타: 두근거림, 안압상승, 시각이상, 오로감염

5. 일반적 주의

- 아스피린

- 1) 살리실산 제제와 레이 중후군과의 인과관계는 명확하지 않으나 관련성이 있다는 역학조사보고가 있으므로 4세 이하의 수도 또는 인플루엔자 환자에는 부득이한 경우에 한하여 신중히 투여하고, 투여후 환자의 상태를 충분히 관찰한다. (레이중후군: ①소아에 있어 매우 드물게 수도, 인플루엔자 등의 바이러스성 질환에 뒤이어 심한 구토, 의식장애, 경련(금강뇌부종), 간지외의 장기에 자람, 착각, 미트르오이변형, GOT, GPT, LDH, CPK의 급격한 상승, 고알모니아혈증, 저프로트롬빈혈증, 재혈등 등의 증상이 단기간에 발현하는 중증로 사망률이 높음)
- 2) 소염진통제에 의한 치료는 완연이외에 아닌 다중요인증상발로 치료하는 방법임에 유의한다.
- 3) 만성질환(만성골절류마티스, 병형성관절증 등)에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.
(1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 용량을 줄이거나, 투여중지 등의 적절한 조치를 한다.
(2) 약물중요 이미의 치료법도 고려한다.
- 4) 금강정환에 사용하는 다음 사항을 고려한다.
(1) 금강정형, 동통(동통) 및 발열의 정도를 고려하여 투여한다.
(2) 원칙적으로 동일한 약물의 장기투여는 피한다.
(3) 완연이외에 있으면 그것을 실시한다.
- 5) 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이산반응의 발현에 유의한다. 과도한 체온강조, 허탈, 사지냉각 등이 나타날 수 있으므로 특히 고열을 수반하는 쇼이 및 고령자 또는 소염제 질환 환자에 있어서는 투여후 환자의 상태에 충분히 주의한다.
- 6) 간염염이 으매발 수 있으므로 감염에 의한 염증에 대해서 사용하는 경우에는 적절한 항균제를 사용하고 관를 충분히 하면서 신중히 투여한다.
- 7) 고령자 및 어린이에 있어서 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 이산반응의 발현에 특히 주의한다.
- 8) 수술 전 주 이내에 아스피린을 투여한에서 소산 혈액량의 유출이 있는 장기보고되었다.
- 9) 아스피린을 과량투여할 경우에는 살리실산 중독을 일으키며, 중증일 경우에는 환각, 경련, 혼수, 호흡마비, 순환/장애 등을 일으켜 사망할 수 있다.
- ⑩ 아스피린을 신혈관계 또는 다른 용도로 사용할 경우는 의사, 약사와 상의해야 한다. 효능·효과와 다른 용도로 자치치료를 경우 심한 이상반응이 나타날 수 있다.
- ⑪ 아스피린은 복용 후 일정 기간 혈소판 응고 억제 작용을 나타내므로 수술 중 또는 수술 후 출혈 경향이 지속될 수 있다 (치과 수술 등의 간단한 수술 포함).
- ⑫ 살리실산 제제는 혈소판 억제 작용으로 인해 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 수술 중 출혈, 혈종, 코피, 비·상신각 출혈, 잇몸출혈 등의 증상이 관찰될 바 있다. 드물게 또는 매우 드물게 위장관제 출혈, 뇌출혈특히 조절되지 않는 기혈장애 또는 다른 혈관질환과 병용상이 나타나서 병용을 유발할 수 있다.
- ⑬ 자용량에서 아스피린은 요산 배설을 감소시켜 통풍의 소인을 가진 환자에서 통풍의 발병을 유발할 수 있다.
- ⑭ 아부프로렌, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSADs)는 아스피린의 혈소판 응집억제 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서 아스피린을 복용하는 환자가 비스테로이드성 소염진통제(NSADs)를 복용하고자 하는 경우에는 의사와 상의해야 한다.
- ⑮ 이 약과 함께 아스피린을 추가로 복용하고자 하는 경우 의사와 상의해야 한다.

- 라베프라졸

- 1) 라베프라졸로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진전이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 의심되는 경고 증성의도하지 않은 환자한 재증 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈, 흑색 변 등이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우 약제가 아픔을 확인하고 투여해야 한다.
- 2) 치료시 결과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 라베프라졸을 최소용량 및 적절한 치료기간으로 투여하여야 한다. 라베프라졸로 장기간 치료할 경우(특히 1년 이상) 황색는 장기적으로 감사를 받아야 한다.
- 3) 신장애 환자에서 용량조절이 필요치 않다. 라베프라졸의 투여 중에는 혈액상과 간기능에 주의를하고 정기적으로 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사를 하는 것이 바람직하다. 또한 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 4) 위궤양, 십이지장궤양, 문반부궤양에 대해서는 정기적인 사용정중을 충분히하고 유위요법에 사용하는 것이 바람직하다.
- 5) 관혈구에서 프로톤펌프억제제 치료와 고산질, 숙목 및 척추의 골다공증과 연관된 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 관정용량을 상하하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기시용 환자에서 증가되었다.
- 6) 3개월 이상 프로톤펌프억제제 치료를 받은 환자들에게서 자마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게서 자마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘 보충 및 프로톤펌프억제제 투여 중단이 필요하고, 장기간 치료가 필요하거나 다발성 또는 자마그네슘혈증을 유발하는 약물에, 이노제를 병용투여하는 환자들은 치료 시약을 포함한 주기적 마그네슘 수치 모니터링이 필요하다. 중대한 이상반응은 간직, 장장애, 발작을 포함한다.

- 7) 프로톤펌프억제제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보충 존재하는 세균의 수가 증가한다. 라베프라졸로 치료할 때 설모발염, 칸딜라티다, 클로스트리둠 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가할 수 있다. 이것은 클로스트리둠 디피실레감염 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진전은 실증조사기 개선되지 않았을 때 주로유아 한다. 클로스트리둠 디피실레감염 설사는 거의 모든 항균제 사용 중 보고되고 있다.
- 8) 의리학적 특성과 발현한 이상반응을 근거로 하면, 라베프라졸은 운전자나 기계 조작능력 등에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 그러나 졸음으로 민형성이 떨어질 수 있으므로, 운전이나 복잡한 기계 작동은 피하도록 한다.
- 9) 메트отреキサ이트: 프로톤펌프억제제와 메트отреキサ이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메트отреキサ이트의 사용상의 주의사항 참조)를 병용하는 경우 메트отреキサ이트 그리고/또는 그 대사체의 혈장 농도가 상승 및 지속되어 메트отреキサ이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메트отреキサ이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(6. 상호작용 항 참조).
- ⑩ 라베프라졸의 장기투여로 인해 저염산증 또는 위산위증에 의해 비타민 B12(사이코발리란) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.
- ⑪) 피부 및 전신홍반루푸스: 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사례들은 새로 발생하거나 기존의 자기면역질환의 악화로 발생하였다. 프로톤펌프억제제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다. 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 이급성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 장기침습에 있는 상태로 관찰되었다. 프로톤펌프억제제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스나 피부홍반루푸스인 일 흔하게 보고되었다. 프로톤펌프억제제 관련 전신홍반루푸스나 보통 비약물유발성전신홍반루푸스보다 더 가벼운 증례를 보인다. 전신홍반루푸스는 주로 젊은층의 성인양태 노인에 이르기까지 초기 약물 치료 후 수월에서 수년 이내에 발생한다. 대다수의 환자는 발진이 나타났으나, 관절통과 혈구감상증도 보고되었다. 의학적으로 지시된 것보다 더 오랫동안 프로톤펌프억제제를 투여하지 않는다. 만약 라베프라졸을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스 일처하는 증상이나 징후가 나타나면, 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.
- ⑫) 자용량 아스피린 요법과 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 재발 억제력, 경우, 혈전 또는 색전 생성 억제를 위해 자용량 아스피린을 계속 투여하는 환자에서 이 약(아스피린/라베프라졸나트륨)으로 전환하여 투여하여 투여 시작 전에 환자에게 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력이 있는지 확인해야 한다.
- ⑬) 금강 정질성 신쇄노관염: 금강 정질성 신쇄노관염은 프로톤펌프억제제를 투여한 환자에서 관찰되었으며 프로톤펌프억제제 치료 기간 중 인체라도 발생할 수 있다. 환자는 과민반응부터 산장기능저하의 비특이적 증상에, 권태, 오심, 식욕부진까지 다양한 징후와 증상이 나타날 수 있다. 보고된 일련의 사례에서 일부 환자는 조직감사로 진단되었으며 신장 의 증상에는 열, 발진, 관절통이 없었다. 금강 정질성 신쇄노관염은 신부전으로 진행될 수 있다. 금강 정질성 신쇄노관염이 의심되는 환자는 이 약의 투여를 중단하고 조치를 취해야 한다.

6. 상호작용

건강한 성인 대상자에서 아스피린 100mg, 라베프라졸나트륨 5mg을 병용 빈복 투여하여 실시한 약물 상호작용 시험결과, 라베프라졸 존재 하에서 아스피린의 C_{max}, AUC에 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한, 라베프라졸 존재 하에서 아스피린의 약학적 평가변수인 혈소판 응집 및 혈청 트롬복산B₁ 생성 억제에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 아스피린 존재 하에서 라베프라졸의 C_{max} 및 AUC는 각각 약 30%, 18% 감소하였으며, 임상적으로 유의하지 않았다. 다른 약물들과 아스피린/라베프라졸 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아스피린과 라베프라졸 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

- 아스피린

- ① 항응고제, 혈전용해제/타는 혈소판응집억제제, 지혈제 및 당뇨병치료제(인슐린제제, 틀루타이드 등): 아스피린의 효과가 증가되어 출혈에 대한 위험성이 증가될 수 있으므로 용량을 감소시키는 등 신중히 투여한다.
- 2) 요산배설촉진제(벤즈로마리온, 프로베네시드): 아스피린과 병용투여시 요산배설 작용이 억제된다. 차이짓게 이노제의 작용을 감소시킬 수 있다.
- 3) 메트отреキサ이트: 비스테로이드성 소염진통제(NSADs) 및 살리실산과의 병용투여로 신쇄노관에서 메트отреキサ이트의 배설이 지연되어 치명적인 메트отреキサ이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 고용량의 메트отреキサ이트(5mg/주) 이상은 아스피린과 병용투여하지 않으며 병용투여하는 경우에는 자용량의 메트отреキサ이트와 신중히 투여하여야 한다.
- 4) 리튬제: 아스피린과 병용투여시 리튬의 혈중농도가 상승하여 리튬중독이 나타났다는 보고가 있으므로 병용시에 관를 충분히 하고 신중히 투여한다.
- 5) 아부프로렌, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSADs): 아스피린과 병용투여시 아스피린에 의한 비가역적 혈소판 응집작용이 작용이 감소될 수 있다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 알려져지 않았다. 실험관계 질환에 대한 위험이 증가된 환자에게 아스피린과 아부프로렌, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSADs)와 병용투여시 아스피린의 실험관 보호 효과가 제한될 수 있다.
- 6) 비스테로이드성 소염진통제(NSADs) 및 살리실산 제제: 아스피린과 병용 투여시 위궤양 궤양 및 출혈의 위험성이 증가되거나 신기능 감소될 수 있으므로 병용 투여하지 않는다.
- 7) 산택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs): 아스피린과 병용 투여시 상부 위궤양 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다.
- 8) 다극산: 아스피린과 병용투여시 산성 배설이 감소되어 다극산의 혈장 농도가 증가될 수 있다.
- 9) 전신 작용 부신기질로르로 제제(에다신정, 제티오발용, 히드로코르티손 제제): 아스피린과 병용 투여시 살리실산 제제의 혈중 농도를 감소시킨다. 병용 투여시 위궤양 출혈 및 궤양 발생이 증가될 수 있다.
- ⑩) 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE rihibit): 아스피린의 고용량과 병용 투여시 혈관확장성 프로스타글린린의 약제로 인해 사구체 여과율이 감소되고, 혈압 강하 효과가 감소된다.
- ⑪) 발프로산: 아스피린과 병용투여시 단백질결합 차원으로 인해 발프로산의 독성이 증가한다.
- ⑫) 알코올: 아스피린과 병용 투여시 위궤양 점막 손상이 증가하고, 살리실산과 알코올의 상호효과로 인해 출혈시각이 연장된다.

○ 라베프라졸

- 1) 다른 프로톤펌프억제제 계열 약물과 마찬가지로, 라베프라졸은 간다시계인 CYP-450제를 통해 대사된다. 건강한 성인을 대상으로 실시한 시험에서 라베프라졸은 아목시라민 또는 CYP-450제에 의해 대사는 와르바르, 페니토인, 티오말린, 다이아제팜 등과 같은 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았으나(다른 PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 페니토인의 대사 배설을 지연시켰다는 보고가 있다). 라베프라졸을 포함한 프로톤펌프억제제와 와르바르를 병용투여한 환자들에게서 INR과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR과 프로트롬빈 시간의 증가는 비정상성출혈과 유사히 사망까지 초래할 수 있다.
- 2) 인해 간 마이크로소좀의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 CYP-450(CYP2C19와 CYP3A4) 계 효소에 의해 대사되었다. 이러한 시험에서 인해 내 라베프라졸의 혈중농도는 CYP3A4를 제거하여나 유도하지 않았다. 인해 간 마이크로소좀의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 시클로스포린의 대사를 저해하였으며, 이때 IC50은 62 μM이었으며, 이 농도는 건강한

- 자원자가 20mg/kg 14일간 복용한 후 측정되는 최고 혈중농도의 50배 이상의 농도이다. 이러한 저해의 정도는 같은 농도의 오메프라졸과 유사하다.
- ③ 아타자나비르 - 건강한 자원에서 아타자나비르, 300mg/리토나비르 100mg과 오메프라졸(40mg 1일 1회) 또는 아타자나비르 400mg과 란소프라졸(60mg 1일 1회)의 병용투여시 아타자나비르 노도율이 실질적으로 감소하였다. 아타자나비르 흡수는 6% 의증되었다. 라베프라졸과의 병용투여는 연두되지 않았으나 기타 프로톤펌프억제제에서도 유사한 결과가 예상된다. 따라서 라베프라졸을 포함한 프로톤펌프억제제를 아타자나비르와 동시에 투여하여서는 안 된다.
- 4) 라베프라졸은 위산분비를 뛰어난게 또한 장기간 지속적으로 저해한다. 위산농도에 따라 흡수여 차이가 있는 약물과는 상호작용이 있을 수 있다. 라베프라졸과 병용투여시 장간에서 케토프로실의 혈중농도는 약 30% 감소, 다극산의 최저혈중농도는 22%가 증가하였다. 또한 라베프라졸을 이트라코나졸, 게피라넵을 병용투여시 이들 약물의 혈중 농도가 저하될 우려가 있다. 따라서 이러한 약물과 라베프라졸을 병용투여하여 용량조절이 필요한 경우, 환자별로 모니터링하여 결정하도록 한다.
- 5) 임상시험에서 재산재와 약제학적 병용시 재산재와의 상호작용을 확인하기 위해 실시된 시험에서 약제학 재산재와 상호작용이 관찰되지 않았다. 수산화알루미늄겔, 수산화마그네슘 함유 제산재와 라베프라졸을 동시에 병용 투여한 경우와 재산재 투여 시간 후에 복용한 경우 평균 혈중농도상관관현적 각각 8, 6% 정도 차가되었는 보고가 있다.
- 6) 자재형 시약을 선택한 일본의 임상시험에서 음식과도 임상적으로 상관성 있는 상호작용이 없었다. 그자형 식이와 함께 라베프라졸을 투여시 라베프라졸의 흡수가 4시간 이상정까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC)와 최고 혈중농도는 변화 없다.
- 7) 항생제와의 병용 치료: 16명의 건강한 자원자에게 라베프라졸 20mg과 아목시살린 1,000mg, 클라리트로마이신 500mg을 단독 혹은 병용 투여하고 고자 시험을 시행하였다. 클라리트로마이신과 아목시살린의 AUC와 최고 혈중농도는 단독투여와 유사하였다. 라베프라졸의 AUC와 최고혈중농도는 각각 1%, 34% 증가하였으며 14-히드로시클레리트로미신(클라리트로마이신)의 활성 대사체의 AUC와 최고혈중농도는 단독 투여시의 것에 비해 각각 42%, 40% 증가되었다. 이 라베프라졸과 14-히드로시클레리트로마이신 노출의 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다.

- 8) 이상반응 사례 보고, 집단약학적 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메트отреキサ이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메트отреキサ이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로톤펌프 억제제를 병용하는 경우 메트отреキサ이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메트отреキサ이트의 혈장 농도가 상승 및 유지되어 메트отреキサ이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메트отреキサ이트와 프로톤펌프억제제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다(6. 일반적 주의 항 참조).
- 9) 헬리코박테리리 박멸을 위한 항생제 병용요법: 클라리트로마이신 및/또는 에리트로마이신을 피모지드와 병용 투여시 상부장벽(QT연장, 심실성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes 포함)이 나타나고, 이는 클라리트로마이신 및 에리트로마이신에 의해 이들 약물의 간대사가 방해를 받기 때문인 것으로 외국의 시판후 조사결과 보고되었으며 차형연구 사례도 보고되었다.
- ⑩) 라베프라졸과 필리바린의 병용 시 필리바린의 혈장농도가 감소할 수 있으므로 (위장 pH 증가 병용 투여해서는 안된다. 이는 필리바린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 임부 및 수유부에 투여해서는 안 된다.

- 아스피린

- ① 프로스타글린린 합성 저해는 임신 또는 태아의 발달에 불리한 영향을 줄 수 있다. 역학 연구결과, 임신초기에 프로스타글린린 합성 저해제 사용으로 인하여 유산 및 기란 결손에 대한 위험성이 증가될 수 있다는 우려가 제기되었다. 이러한 위험성은 투여 용량 및 투여기간에 따라 증가될 것으로 예상된다. 유산 위험성과 살리실산도체 복용간의 연관성을 입증할 유호한 자료는 없다. 살리실산의 기란 결손에 대한 역학 연구결과 일관되지는 않는다. 양태배액갈림증(gastroschiasis)에 대한 위험성 증가가 배제될 수 없다. 임신초기(1~4개월째)에 아스피린을 투여한 14,800쌍의 모자에서 기란결손의 증가는 나타나지 않았다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 임신 3기 동안 모든 프로스타글린린 합성 저해제들은 태아의 신피가면 독성(동맥관의 조기 폐쇄 및 폐고혈압, 신기능 저하)이는 양수과소증(oligohydroamnisis)을 유발할 수 있다. 또한 임신말기에는 산모와 아미에서 출혈시간을 연장시키고, 자용량에서도 항응고작용이 나타날 수 있으며, 자궁 수축이 억제되어 분만시간이 연장 또는 지연될 수 있다.

- 2) 임신 말기의 랫트에 투여한 시험에서 태자의 동맥관 수축이 보고되어 있다. 3) 아스피린은 유증으로의 이행이 일어나므로 수유에는 투여하지 않는다.

- 라베프라졸

- ① 사람의 임신에서 라베프라졸의 안전성에 대한 데이터는 없다. 라베프라졸은 임신중에 금기이다(동물실험에서 임신 랫트의 기관형성에 경구투여시 (400mg/kg/day) 태자의 골화지연, 분만시 착상수, 생종자수와 분만율의 감소, 출생자의 재증증가량 저하와 open-field 테스트에서 시행횟수와 구상/행수의 감소가 관찰되었으며, 분만전, 후에 장벽투여(30mg/kg/day) 출생자의 지속적인 재증저하가 관찰되었다. 임신 초기의 기관형성기에 장벽투여(30mg/kg/day) 태자의 재증 저하, 골화지연이 관찰되었다.)
- 2) 라베프라졸이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행해지지 않았다. 따라서 라베프라졸을 수유중에 사용하는 안 된다(동물실험에서 유증중으로 분비되는 것이 보고되었고, 랫트의 분만전, 후에 장벽투여(30mg/kg/day) 출생자의 재증저하가 관찰되었다.)

8. 고령자에 대한 투여

라베프라졸은 주로 간장애에서 대사되지만 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많고 고령자에서는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 소화기증상 등의 이상반응(이상반응항 참조)이 나타난 경우에는 휴약하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

10. 과량투여시의 처리

- 라베프라졸

현재까지의 고의로 과량투여한 경험은 없다. 과량투여에 대한 경향이 제한되지다. 확인된 최고 투여량은 60mg 1일 2회 혹은 160mg 1일 1회를 넘지 않는다. 일반적으로 영향을 경미하며 다른 의학적 처치 없이 가역적이다. 특별한 해독제에 대해 알려진 바 없다. 라베프라졸나트륨은 단백질결합률이 아주 높아, 쉽게 투석되지 않는다. 과량투여한 경우 증상에 따른 치료를 실시하고, 전해질인보조 요법을 실시하도록 한다.

11. 적용상의 주의