

- 프로토펙트르페제로 인해 위내 산도가 감소하면 위장관에 보통 존재하는 세균의 수가 감소한다. 라베프라졸로 치료할 때 삼포비라, 칸디다, 클로스트리디움 디피실레와 같은 세균에 의한 위장관의 감염 위험이 약간 증가될 수 있다. 이것은 클로스트리디움 디피실레균 설사 위험성 증가와 연관이 있으며 특히 입원환자에서 이러한 위험성이 증가되었다는 여러 관찰연구 결과가 보고되었다. 이러한 진단은 설사증세가 개선되지 않았을 때 고려되어야 한다. 클로스트리디움 디피실레균 설사는 거의 모든 환群제 사용 중 보고되고 있다.
- 약리학 특성상 발생하는 이상반응을 근거로 하면, 라베프라졸은 운전능이나 기계 조작능력 등에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 그러나 졸음이나 민첩성이 떨어질 수 있으므로, 운전이나 복잡한 기계 작동은 피하도록 한다.
- 메토크레이트: 프로토펙트르페제와 메토크레이트 모두 고용량을 사용하는 경우, 메토크레이트의 사용상의 주의사항 참조를 병용하는 경우 메토크레이트 그리고그리고는 그 대체제의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토크레이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토크레이트를 사용하는 경우, 프로토펙트르페제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다(6, 상호작용 항 참조).
- 라베프라졸의 장기투여로 인해 저염증 또는 무염증에 의해 비타민 B12 (시아노코발린) 흡수장애가 나타날 가능성이 있다.
- 피부 및 전신홍반루푸스: 프로토펙트르페제를 복용한 환자에서 피부홍반루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE)와 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)가 보고되었다. 이러한 사례들은 새로 발생하거나 기존의 자가면역질환의 악화로 발생하였다. 프로토펙트르페제로 유발되는 홍반루푸스 사례는 대부분 피부홍반루푸스였다. 프로토펙트르페제를 복용한 환자에서 보고된 피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태는 이형성피부홍반루푸스이며, 영아부터 노인에 이르기까지 지속적인 약물 치료 후 수주에서 수년 이내에 발생하였다. 일반적으로 조직학적 결과는 징기침이 없는 상태로 관찰되었다. 프로토펙트르페제를 복용한 환자에서 전신홍반루푸스는 피부홍반루푸스보다 덜 흔하게 보고되었다. 프로토펙트르페제 관련 전신홍반루푸스는 보통 비유발성전신홍반루푸스보다 그 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 것보다 더 오랫동안 프로토펙트르페제를 투여하지 않는다. 만약 라베프라졸을 복용한 환자에서 피부홍반루푸스 또는 전신홍반루푸스와 일하는 증상이나 징후가 나타나는 경우, 약물 복용을 중단하고 적절한 전문의에게 환자 평가를 의뢰한다. 대부분의 환자들은 4~2주 내로 프로토펙트르페제 중단만을 통하여 개선되었다. 혈청학적 검사에 항핵항체(Antinuclear antibody, ANA)에서 양성으로 나타날 수 있으며, 높은 혈청학적 검사결과는 임상 증상보다 해결되는 데 시간이 더 소요될 수 있다.
- 저용량 아스피린 요법과 관련된 위궤양 및 십이지장궤양의 재발 억제제의 경우, 혈전 또는 생식 생선 약제를 위해 저용량 아스피린을 계속 투여하는 환자에서 이 약(아스피린/라베프라졸나트륨)으로 전환하여 투여하여 투여 시작 전에 환자에게 위궤양 또는 십이지장궤양의 병력이 있는지 확인해야 한다.
- 금성 간질성 신사노관염: 금성 간질성 신사노관염은 프로토펙트르페제를 투여한 환자에서 관찰되었으며 프로토펙트르페제 치료 기간 중 언제라도 발생할 수 있다. 환자는 피로반응부터 신장기능저하의 비특이적 증상에, 권태, 오심, 식욕부진까지 다양한 증후와 증상이 나타날 수 있다. 보고된 일련의 사례에서 일부 환자는 조직검사로 진단되었으며 신장 의 증상에 열 발진 관동통이 없었다. 금성 간질성 신사노관염은 신부전으로 진행될 수 있다. 금성 간질성 신사노관염이 의심되는 환자는 이 약의 사용을 중단하고 조치를 취해야 한다.

6. 상호작용

건강한 성인 대상자에서 아스피린 100mg, 라베프라졸나트륨 5mg을 병용 반복 투여하여 실시한 약물 상호작용 시험결과, 라베프라졸 존재 하에서 아스피린의 C_{max}, AUC에 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한, 라베프라졸 존재 하에서 아스피린의 약력학 평가변인인 혈소판 응집 억제 및 혈청 트롬복산, 생성 억제에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 아스피린 존재 하에서 라베프라졸의 C_{max} 및 AUC는 각각 약 30%, 19% 감소하였으나, 임상적으로 유의하지 않았다. 다른 약물들과 아스피린/라베프라졸 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아스피린과 라베프라졸 개개 약제에 대한 연구는 이와 같이 수행되었다.

○ 아스피린

- 항응고제, 혈전용해제/다른 혈소판응집억제제, 지혈제 및 당뇨병치료제(인슐린제제, 부티타미드 등): 아스피린의 효과가 증가되어 출혈에 대한 위험성이 증가될 수 있으므로 용량을 감소시키는 등 신중히 투여한다.
- 오산배설촉진제(벤조브로린, 프로베네이드): 아스피린과 병용투여시 오산배설 작용이 억제된다. 이것에 의해 오산의 작용을 감소시킬 수 있다.
- 메토크레이트: 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 및 살리실산과의 병용투여로 신세뇨관에서 메토크레이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토크레이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 고용량의 메토크레이트(5mg/주 이상)는 아스피린과 병용투여하지 않으며 병용투여하는 경우에는 저용량의 메토크레이트와 신중히 투여하여야 한다.
- 리튬제제: 아스피린과 병용투여시 리튬의 혈중농도가 상승하여 리튬독성이 나타났다는 보고가 있으므로 병용시에 관찰을 충분히 하고 신중히 투여한다.
- 이부프로펜, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs): 아스피린과 병용투여시 아스피린에 의한 비역전체 혈소판 응집억제 작용이 감소될 수 있다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 알려지지 않았다. 심혈관계 질환에 대한 위험이 증가된 환자에게 아스피린과 이부프로펜, 나프록센 등 일부 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 병용투여시 아스피린의 심혈관 보호 효과가 제한될 수 있다.
- 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 및 살리실산 제제: 아스피린과 병용 투여 시 위장관 궤양 및 출혈의 위험성이 증가되거나 신기능이 감소될 수 있으므로 병용 투여하지 않는다.
- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI): 아스피린과 병용 투여시 상부 위장관 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다.
- 디곡신: 아스피린과 병용투여시 신장 배설이 감소되어 디곡신의 혈장 농도가 증가할 수 있다.
- 전신 작용 부신피질호르몬 제제(에다스본, 대역오법용 하이드로코티손 제제): 아스피린과 병용 투여시 살리실산 제제의 혈중 농도를 감소시킨다. 병용 투여시 위장 출혈 및 궤양 발생이 증가할 수 있다.
- 1) 인트오스테린 전환 효소 억제제(ACE inhibitor): 아스피린의 고용량과 병용 투여시 혈관확장성 프로스타글린의 역할에 의해 사구체 여과율이 감소하고, 혈압 강하 효과가 감소한다.
- 2) 알프로스타: 아스피린과 병용투여시 단백결합 차원으로 인해 알프로스타의 독성이 증가한다.
- 3) 알코올: 아스피린과 병용 투여시 위장관 점막 손상이 증가하고, 살리실산과 알코올의 상승효과로 인해 출혈시간이 연장된다.

○ 라베프라졸

- 다른 프로토펙트르페제 계열 약물과 마찬가지로, 라베프라졸은 간다사제인 CYP-450계를 통해 대사된다. 건강한 성인을 대상으로 실시한 시험에서 라베프라졸은 이복사질린 또는 CYP-450계에 의해 대사되는 외르파인, 셀리프, 에티페말, 디카제말 등과 같은 약물과 임상적으로 유사한 상호작용을 나타내지 않았다(다른 PPI 계열 약물인 오메프라졸의 경우에는 락타이드의 대사, 배설을 지연시켰다는 보고가 있다). 라베프라졸을 포함한 프로토펙트르페제와 외르파인을 병용투여한 환자들에서 INR과 프로트롬빈 시간이 증가하였다는 보고가 있었다. INR과 프로트롬빈 시간의 증가는 비정상적출혈과 신장 사백개지 초래할 수 있다.
- 2) 인체 간 마이크로소파의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 CYP-450(CYP2C19와 CYP3A4) 계 효소에 의해 대사되었다. 이러한 시험에서 인체 내 라베프라졸의 혈중농도는 CYP3A4를 저해하거나 유도하지 않았다. 인체 간 마이크로소파의 in vitro 시험에서 라베프라졸은 시클로스포린의 대사를 저해하였으며, 이때 IC50은 62 μM이었으며, 이 농도는 건강한

- 지전자 20mg씩 14일간 복용한 후 측정되는 최고 혈중농도의 50배 이상의 농도이다. 이러한 저해의 정도는 같은 농도의 오메프라졸과 유사하다.
- 3) 이타자-비르 - 건강한 지원자에게 이타자-비르 300mg/리토비르 100mg과 오메프라졸(40mg 1일 1회) 또는 이타자-비르 400mg과 란소프라졸(60mg 1일 1회) 병용투여시 이타자-비르 노출도가 실질적으로 감소하였다. 이타자-비르 흡수는 pH 의존적이다. 라베프라졸과의 병용투여는 연구되지 않았으나 기타 프로토펙트르페제에서도 유사한 결과가 예상된다. 따라서 라베프라졸을 포함한 프로토펙트르페제를 이타자-비르와 동시에 투여하여서는 안 된다.
- 4) 라베프라졸은 위산분비를 뛰어난게 또한 장기간 지속적으로 저해한다. 위산농도에 따라 흡수가 차이가 있는 약물과는 상호작용이 있을 수 있다. 라베프라졸과 병용투여시 정산인에서 케토프라졸의 혈중농도는 약 30% 감소. 미국산의 최하혈중농도는 22%가 증가하였다. 또한 라베프라졸은 약 30%의 케피타입을 병용투여시 이들 약물의 혈중 농도가 저하될 우려가 있다. 따라서 이러한 약물과 라베프라졸을 병용투여하여 용량조정이 필요할 경우, 환자별로 모니터링하여 결정하도록 한다.
- 5) 임상시험에서 제산제와 라베프라졸 병용시 제산제와의 상호작용을 확인하기 위해 실시된 시험에서 액체형 제산제와 상호작용이 관찰되지 않았다. 수산화알루미늄을 수산화마그네슘 함유 제산제와 라베프라졸을 동시에 병용 투여한 경우와 제산제 투여 시간 후에 복용한 경우 평균 혈중농도(코인산염) 각각 8%, 6% 저하되었는 보고가 있다.
- 6) 지방 식사를 섭취한 일련의 임상시험에서 음식과 임상적으로 상관성 있는 상호작용이 없었다. 고지방 식사와 함께 라베프라졸을 투여시 라베프라졸의 흡수가 41% 이상까지 지연될 수 있지만 흡수 정도(AUC)와 최고 혈중농도는 변화 없다.
- 7) 항생제와의 병용 치료: 16명의 건강한 지원자에게 라베프라졸 20mg과 이타자비린 1000mg, 클라리트로마이신 500mg을 단독 혹은 병용 투여하고 그 시험을 시행하였다. 클라리트로마이신과 아스피린의 AUC와 최고 혈중농도는 단독요법과 유사하였다. 라베프라졸의 AUC와 최고혈중농도는 각각 11%, 34% 증가하였으며 14-히드록시클라리트로마이신(클라리트로마이신의 활성 대사체의 AUC와 최고혈중농도는 단독 투여시의 값에 비해 각각 42%, 40% 증가되었다. 이 라베프라졸과 14-히드록시클라리트로마이신 노출의 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다.
- 8) 임상병용 사례 보고, 집단동태학 연구(population pharmacokinetic studies) 및 후향적 연구 등에서 메토크레이트(주로 고용량을 사용하는 경우, 메토크레이트의 사용상의 주의사항 참조)와 프로토펙트르페제를 병용하는 경우 메토크레이트 그리고그리고는 그 대체인 히드록시메토크레이트의 혈청 농도가 상승 및 유지되어 메토크레이트의 독성이 나타날 수 있다고 보고되었다. 그러나 고용량의 메토크레이트와 프로토펙트르페제에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다(6, 일반적 주의 항 참조).
- 9) 헬리코박테리움 박멸을 위한 항생제 병용요법: 클라리트로마이신 및/또는 에리트로마이신을 피오지드와 병용 투여시 심부농염(염역, 심실성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes 포함)이 나타나고 이는 클라리트로마이신 및 에리트로마이신에 의해 이들 약물의 간다사기 방해로 인해 발생하는 것으로 의문의 사후조사결과 보고되었으며 치명적인 사례도 보고되었다.
- 10) 라베프라졸과 릴리비린의 병용 시 릴리비린의 혈중농도가 감소할 수 있으므로 (위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 릴리비린의 치료효과를 저하시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 임부 및 수유부에 투여해서는 안 된다.
- 아스피린
 - 1) 프로스타글린 합성 저해는 임신 또는 태아의 발달에 불리한 영향을 줄 수 있다. 역학 연구결과, 임신초기에 프로스타글린 합성 저해제 사용으로 인하여 임신 및 기관 결손에 대한 위험성이 증가될 수 있다는 우려가 제기되었다. 이러한 위험성은 투여 용량 및 투여기간에 따라 증가할 것으로 예상된다. 임신 위험성과 살리실산제 복용과의 연관성을 입증할 유익한 자료는 없다. 살리실산의 기관 결손에 대한 역학 연구결과 일관되지는 않으나, 정중배격막결함(gastrochiasis)에 대한 위험성 증가가 배제될 수 없다. 임신초기(1-4개월제)에 아스피린을 투여한 14,800명의 모자에서 기관결손의 증가는 나타나지 않았다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 임신 3기 동안 모든 프로스타글린 합성 저해제들은 태아의 심폐기관 독성(동맥관의 조기 폐쇄 및 폐고혈압), 신기능 저하(이는 양수과소증(oligohydroamniosis)을 유발할 수 있다. 또한 임신말기에는 신모와 이에서 출혈시기를 연장시키고, 저용량에서도 항응고작용이 나타날 수 있으며, 자궁 수축이 억제되어 분만시간이 연장 또는 지연될 수 있다.
 - 2) 임신 말기의 랫드에 투여한 시험에서 태자의 동맥관 수축이 보고되어 있다.
 - 3) 아스피린은 유증오류의 위험이 아미노산 수유부에 투여하지 않는다.
 - 라베프라졸
 - 1) 사람의 임신에서 라베프라졸의 안전성에 대한 데이터는 없다. 라베프라졸은 임상연구의 급기(다동물실험에서 임신 랫드의 기관형성에 병용투여시 (400mg/kg/day) 태자의 골화 지연, 분만시 착상수, 생존자수와 분말의 수축, 출생자의 체중중기량 저하와 open-field test에서 시행했수와 구강흡수의 감소가 관찰되었다. 분만 후, 정맥투여시 (300mg/kg/day) 출생자의 지속적인 체중저하가 관찰되었다. 임신 초기의 기관형성에 정맥투여시(30mg/kg/day) 태자의 체중 저하, 골화지연이 관찰되었다.
 - 2) 라베프라졸이 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유부에서 어떠한 연구도 행하지 않았다. 따라서 라베프라졸을 수유중에 사용하는 안 된다(동물실험에서 유증오류로 분비되는 것이 보고되었고, 랫드의 분만전, 후에 정맥투여(30mg/kg/day) 출생자의 체중저하가 관찰되었다).

8. 고령자에 대한 투여

라베프라졸은 주로 간에서 대사되지만 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많고 고령자에게는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 소회기증상 등의 이상반응(이상반응항 참조)이 나타나는 경우에는 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

10. 과량투여시의 처리

○ 라베프라졸
현재까지는 고의로 과량투여한 경험은 없다. 과량투여에 대한 경험이 제한적이다. 확인된 최고 투여량은 60mg 1일 2회 혹은 160mg 1일 1회를 넘지 않는다. 일반적으로 병용은 경미하며 다른 약학적 처리 없이 기억적이다. 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. 적용상의 주의

- 아스피린
 - 1) 정용피떡을 파손하지 않도록 주의한다.

- 2) 탄산소나트륨, 탄산마그네슘 등의 알칼리제와 배합하지 않는다.
- 3) 가능한 한 흡습하기 쉬운 제제의 배합하지 않는다.

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.
- 3) 포장을 개봉한 후에는 습기를 피하여 보관한다. (습기에 의해 함량)이 저하될 수 있다.)

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- 아스피린: 혈소판의 활성화 경로 중 COX-1(Cyclooxygenase-1)을 비가역적으로 아세틸화하여 트롬복산의 생성을 억제한다.
- 라베프라졸: 프로토펙트르페제(PPI, proton pump inhibitor)로서 H+/K+-ATPase를 차단하여 위산 분비를 억제한다.

2) 임상시험 정보

- 이 약(아스피린/라베프라졸나트륨 100/50mg)과 아스피린 100mg, 라베프라졸나트륨 5mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 2건을 실시하였다(2x4 반복 교차시험, 건강한 성인에게 병복(39명) 및 식후(36명)시 단일 경구 투여하여 혈중 아세틸살리실산, 라베프라졸을 측정함) 결과, 비교항(항목치(AUC, C_{max})를 로그2배변하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 각각의 동등성 기준이내로 생물학적으로 동등함을 모두 입증하였다.

3) 독성시험 정보

○ 라베프라졸

- (1) 다른 프로토펙트르페제 계열(오메프라졸)에 대해 외국에서 시력장애가 나타났다는 보고가 있다.
- (2) 다른 프로토펙트르페제 계열(오메프라졸, 란소프라졸)에 대해 랫트 장기간 경구투여한 독성시험에서 위에 카르티노이드가 발생했다는 보고가 있고 라베프라졸에서는 Enterochromaffin-like세포(EC세포)의 과형성이 보고되었다.

(한글표제어 / 금표제어)

600/001 1000
리프지
리프지 비피드 리프지 리프지

Ver.02499001



4524

- (3) 동물실험(랫트 경구투여 25mg/kg 이상)에서 감작성증상 및 혈중 티록신이 증가했다는 보고가 있으므로 사용시 감작성능에 주의함
- (4) 세균을 이용한 in vitro 복귀 돌연변이시험에서 약한 유전자변이 유발물질로 평가됨
- (5) 동물실험에서 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.
- (6) 동물실험 자료에서 라베프라졸나트륨의 LD50는 단회경구 투여시 마우스에서 (1,000mg/kg, 랫트에서) 1,300mg/kg이었다. 라베프라졸나트륨의 치사량은 단회 경구투여시 개에서 2,000mg/kg (사람 권장용량에, 20mg/day)의 약 2,500~5,000 배, 단회 정맥투여시 마우스에서 200mg/kg, 랫트에서 150mg/kg 이었다. 마우스에서 100mg/kg, 랫트에서 300mg/kg, 개에서 25mg/kg씩의 초회 경구용량 투여후 피크 혈장 농도는 사람에서의 피크 혈장 농도(C_{max} = 427ng/mL)의 8~37배 이었다.

[저장방법] 기밀성이 실온(~30°C) 보관

[포장단위] 30캡슐/병

[제품문의처] 한미약품(주) 소비자상담실: 080-996-4000 (수신료유무)

- * 부작용 피해구제 상담: 한국약품안전관리원 (4-3330)
- * 약품부작용 신고: 한국약품안전관리원 (1624-6223)

* 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용한 또는 구입한) 결괴되거나 변질·변태·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.

* 시험기형이 경화된 제품은 복용하지 마십시오.

* 주의

- 1) 장해친 용법 - 용량을 준수하여 사용하고, 충분한 양의 물과 함께 복용할 것
- 2) 포장을 개봉하여 복용 시 기밀 캡에 포장봉이 같이 따라오는 경우가 있으나 복용 시 캡에 포장봉이 있는지 꼭 확인하여야 합니다.
- 3) 이 제품은 흡습성이 우려되므로 개봉 후 무공을 잘 닫아 보관할 것
- 4) 캡을 안에 정용성 필름코팅제에 포함되어 있으므로 내용물을 갈아서 투여하지 말 것

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재용기, 케이스에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

11. 01. 2017. 01. 20
Hanmi 한미약품(주)
(본사) 서울특별시 송파구 위례성대로 14 (공정) 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

* 약의품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 약의품과 함께 보관하십시오.

* 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 진화를 통해 확인하실 수 있습니다.

라스파린정100 5mg_112102499_001



Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서	균형			
Material fix	모조지 45g				
Coating					
Size(LxWxH/mm)	210x297				
Date(Y/M/D)	2023/12/21				
Country	대한민국				
Memo					
신규		※오버프린팅없음! ※PDF파일로 인쇄교정분을 대신합니다. 인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.			