사용상의주의사항

1. 경고

이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 않는다. (해당 제제에 한함)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약물의 성분에 대한 과민반응 환자

2) 페니실린계 항생제에 과민반응 환자(H.pylori 박멸을 위해 아목시실린과 병용요법시)

3) 마크로라이드계 항생제 과민 환자

4) 심장이상 또는 전해질 장애 등으로 테르페나딘을 투약중인 환자(H.pylori 박멸을 위해 클래리스로마이신과 병용시에 한함.)

5) 아타자나비르 설페이트를 투약중인 환자(6. 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 약물과민증의 병력 환자

2) 간장애 환자(용량을 조절하여 투여해야 한다.)

3) 고령자

4) 임부, 수유부 및 소아

4. 이상반응

1) 중대한 이상반응

시판후 사용성적 조사 및 환자의 자발보고 등에서 나타난 중대한 이상반응은 다음과 같다.

① 아나필락시스 반응(전신발진, 안면부종, 호흡곤란 등)(0.1% 미만)이 발현되었고, 쇼크(0.1% 미만)를 유발한 예가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취해야 한다.

② 범혈구감소, 무과립구증, 용혈성 빈혈(0.1% 미만), 과립구감소, 혈소판감소, 빈혈(0.1-5%미만)이 나타나는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취해야 한다.

③ 황달, AST, ALT의 상승을 수반한 중독성 간기능장애(0.1% 미만)가 나타나는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취한다.

④ 중독성 표피괴사 반응(Lyell 증후군), 피부점막안 증후군(Stevens-Johnson 증후군)(0.1%)이 나타나는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다. 시판 후 사용 중에 DRESS 증후군이 보고되었다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.(국내 실마리정보 분석·평가 결과)

⑤ 간질성폐렴(0.1%미만)이 나타나는 경우가 있으므로 발열, 해수, 호흡곤란, 폐음의 이상(염발음(捻髮音)) 등이 나타나는 경우에는 신속하게 흉부 X선 등의 검사 실시 및 이 약의 투여를 중지하고 부신피질호르몬제를 투여하는 등 적절한 조치를 취한다.

⑥ 간질성신장염이 나타날 수 있고, 때때로 급성신부전을 일으킬 수 있으므로, 신기능검사치(BUN, 크레아틴 상승 등)에 주의하여 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취한다.

⑦ H.pyroli 박멸에 사용되는 아목시실린 또는 클래리스로마이신으로 위막성대장염과 같은 혈변을 동반한 심각한 대장염 (0.1% 미만)이 나타날 수 있다. 만약 복통과 잦은 설사 증상이 나타난다면 투약의 중지 등의 적절한 조치를 취해야 한다.

2) 임상시험에서 두통은 1% 이상에서 나타났으나 위약 투약군에서 더 자주 나타났다. 설사 발생율은 위약투약군, 란소프라졸 15㎎, 30㎎ 투약군에서 발생율이 유사했지만 란소프라졸 60㎎ 투약군에서는 더 높았다. (각각 2.9%, 1.4%, 4.2% 및 7.4%) 유지기 시험동안 시험약 투여와 인과관계가 있는 것으로 생각되는 이상반응중 가장 많이 보고된 이상반응은 설사였다. 미국 및 다른 국가에서의 임상시험 또는 시판 후 보고된 이상반응은 1% 미만이며 다음과 같다.

① 전신 : 무력, 칸디다증, 흉통, 부종, 열, 플루증상(flu syndrome), 구취, 감염, 권태감

② 심혈관계 : 심증, 뇌혈관 사고, 고혈압/저혈압, 심근경색, 심계항진, 쇽크(순환부전), 혈관확장

③ 소화기계 : 식욕부진, 위석, 분문연축, 담석증, 변비, 구갈/갈증, 소화불량, 연하곤란, 트림, 식도협착, 식도궤양, 식도염, 대변 변색, 고창, 위결절/위저선 폴립, 위장염, 위십이지장 출혈, 토혈, 식욕증가, 타액 증가, 항문 출혈, 구내염, 이급후중, 궤양성 대장염, 구토, 구역, 설사

④ 내분비계 : 당뇨병, 갑상선종, 고지혈증/저지혈증

⑤ 혈액 및 림프계 : 빈혈, 출혈

⑥ 대사 및 영양 질환 : 통풍, 체중증가/감소

⑦ 근골격계 : 관절염/관절통, 근골격통, 근육통

⑧ 신경계 : 초조, 기억상실증, 불안, 무관심, 착란, 우울, 어지러움/실신, 환각, 편측마비, 적대감 악화, 성욕감퇴, 신경증, 감각이상, 비정상 사고

⑨ 순환기계 : 천식, 기관지염, 기침 증가, 호흡곤란, 비출혈, 객혈, 딸꾹질, 폐렴, 상기도감염

⑩ 피부 및 부속기관 : 여드름, 탈모, 가려움증, 발진, 두드러기

⑪ 특수 감각기관 : 시야흐림, 귀머거리, 안통, 중이염, 미각도착, 이명, 시야협착

⑫ 비뇨생식 기관 : 월경이상, 알부민뇨증, 가슴 확장/여성형 유방, 가슴압통, 당뇨(glycosuria), 혈뇨, 발기부전, 신결석

3) 시판 후 안전성 조사를 실시하고 있다. 아래에 기술된 대부분의 경우는 다른 원인에 의한 것으로 보이며 란소프라졸과의 인과관계에 대해서는 검증되지 않았다. 이러한 이상반응은 임의적으로 보고되므로 발생율을 알 수 없다.

① 전신 : 아나필락시양 반응

② 소화기계 : 간독성, 구토

③ 혈액 및 림프계 : 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 과립구감소증, 호중구감소증, 전혈구감소증, 혈소판감소증, 혈전성혈소판감소자반증

④ 특수 감각기관 : 언어장애(Speech disorder)

⑤ 비뇨생식기관 : 요저류

⑥ 대사 및 영양계 : 저마그네슘혈증

4) 국내 시판후 조사결과(조사증례수 : 897명) 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 복통

5) 아목시실린, 클래리스로마이신과 병용 투여

란소프라졸, 아목시실린, 클래리스로마이신을 병용 투여한 임상시험에서 병용과 관련된 특별한 이상반응은 발견되지 않았다. 발생한 이상반응은 란소프라졸, 아목시실린, 클래리스로마이신과 관련하여 이전에 보고된 것과 같다.

3제 요법 : 란소프라졸, 아목시실린, 클래리스로마이신

14일간 3제 요법을 받은 환자에서 가장 자주 나타난 이상반응은 설사(7%), 두통(6%), 미각도착(5%)이었다. 3중 요법 10일과 14일 사이에 나타난 이상반응 발생 빈도에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

6) 실험실적 측정치

다음의 실험실 검사치의 변화가 란소프라졸에 대한 이상반응으로 보고되었다.

간기능검사 결과 이상, SGOT(AST) 증가, SGPT(ALT) 증가, 크레아티닌 증가, Al-P 증가, 글로불린 증가, GGTP 증가, WBC 증가/감소/이상, AG ratio 이상, RBC 이상, 빌리루빈혈증, 호산구증다증, 고지방혈증, 전해질 증가/감소, 콜레스테롤 증가/감소, 글루코코르티코이드 증가, LDH 증가, 혈소판 증가/감소/이상, 가스트린 농도 증가 등의 추가적인 실험실적 측정치의 이상이 발견되었다.

위약 대조 실험에서SGOT(AST), SGPT(ALT)을 측정한 결과 위약 투여군에서 0.4% (1/250), 란소프라졸 투여군에서 0.3% (2/795)가 최종 방문에서 정상 범위의 상한보다 3배 이상 컸다. 시험기간동안 환자에서 황달이 보고된 적은 없었다.

단독투여한 경우에 비해 란소프라졸, 아목시실린, 클래리스로마이신을 복합 투여한 임상시험에서 실험실적 측정치가 특별히 증가한 경우는 없었다.

5. 일반적 주의

1) 경과를 충분히 관찰하고 증상에 따라 치료상 필요한 최소 용량으로 투여하며, 위궤양, 문합부궤양에 사용하는 경우 장기간의 사용 경험은 충분하지 않으므로 유지요법에는 사용하지 않는 것이 바람직하다.

2) H.pylori 박멸을 위해 클래리스로마이신, 아목시실린과 병용투여시 항생제의 투약정보를 참조해야 한다.

① 클래리스로마이신은 적당한 대체 치료법이 없는 경우를 제외하고는 임부에게 투여하여서는 안된다. 클래리스로마이신 복용 중 임신을 한 경우, 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성을 알고 있어야 한다.

② 클래리스로마이신, 아목시실린 등 거의 모든 항생제에서 위막성 대장염이 보고되었으며 경증에서 생명을 위협하는 경우까지 그 정도가 다양하다. 따라서 항생제 투여후 설사를 나타내는 환자의 진단은 중요하다. 항생제 치료는 대장의 정상 세균총을 변경시키고 클로스트리디아의 과성장을 유도할 수 있다. 여러 연구에서 Clostridium difficinale에 의해 생산된 독소가 항생제 관련 대장염의 주요 원인으로 나타났다. 위막성 대장

염 진단후에는 치료를 시작해야 한다. 경증의 위막성 대장염은 약물 투여의 중지만으로 반응한다. 중등도 또는 중증의 경우 체액과 전해질 치료, 단백질 공급, Clostridium difficinate 대장염에 대해 임상적으로 효과가 있는 항생제 치료가 고려된다. 심각하고 때로는 치명적인 과민반응(아나필락시스)이 페니실린 치료중인 환자에서 보고되었다. 이러한 반응들은 페니실린 과민반응 병력을 가졌거나 여러 알러젠에 감수성을 갖는 사람에게 나타나기 쉽다. 세팔로스포린을 투여하였을 때 중증의 과민반응을 경험한 환자가 페니실린에 과민반응 병력을 가지고 있다는 많은 보고서가 있다. 페니실린으로 치료를 시작하기 전에 페니실린계 약물, 세팔로스포린계 약물 기타 알러젠에 과민반응이 있는지를 조사하여야 한다. 만약 과민반응이 일어난다면 아목시실린 투여가 중지되어야 하고 대체 치료가 고려되어야 한다. 중증의 아나필락시스 반응은 즉각적인 에피네프린, 산소, 스테로이드 정맥주사 및 삽관법을 포함한 기도유지 등의 응급치료가 필요하다.

3) 일부 해외 역학연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료가 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.

4) 3개월 이상 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료를 받은 환자들에게서 저마그네슘혈증이 드물게 보고되었으며, 1년 이상 치료를 받은 경우에 가장 많이 나타났다. 대부분의 환자들에게 저마그네슘혈증의 치료로서 마그네슘보충 및 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 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.

5) 중증 피부 이상 반응: 프로톤펌프억제제 사용 시 스티븐스존슨증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS증후군) 및 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCAR)이 보고되었다. 중증 피부 이상 반응의 최초 징후 또는 과민반응이 나타나면 이 약 투여를 중단하고 추가적인 평가를 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 란소프라졸의 위산분비억제 작용은 아타나자비르 설페이트의 용해도를 낮추어 아타나자비르의 혈중 농도가 감소하여 아타나자비르 설페이트의 효과가 저하될 수 있기 때문에 아타나자비르 설페이트와의 병용투여를 금한다.

2) 유사제제(오메프라졸)가 디아제팜, 페니토인의 대사, 배설을 지연시킨다고 보고되어 있다.

3) 란소프라졸이 테오필린(CYP1A2, CYP3A) 병용 투여시 테오필린의 청소율이 10% 상승되는 것으로 나타났으므로 란소프라졸 투여를 시작 또는 종료시 임상적으로 유효한 혈중 농도를 확인하기 위해서는 각 환자는 테오필린 용량의 적당한 적정이 필요하다.

4) 란소프라졸은 타크롤리무스와 병용투여 시, 간의 약물대사효소에 의해 타크롤리무스의 대사를 경쟁적으로 저해하므로 란소프라졸 투여 시 타크롤리무스의 혈중농도가 증가할 수 있다.

5) 란소프라졸 30mg, 오메프라졸 20mg을 단독 또는 슈크랄페이트와 동시에 병용투여한 단회투여 교차시험 결과, 란소프라졸 및 오메프라졸의 흡수가 지연되었으며 생체이용율이 각각 17%, 16% 감소하였다. 따라서 프론토 펌프 억제제를 슈크랄페이트보다 30분 앞서 투여해야 한다.

6) 란소프라졸은 현저하고 오랫동안 지속되는 위산 분비 억제를 나타내므로 란소프라졸은 위산의 pH가 생체이용율에 중요한 인자인 약물(예, Ketoconazole, itraconazole, ampicillin esters, iron salts, digoxin, methyldigoxin, gefitinib)의 흡수에 영향을 미칠 수 있다.

7) 란소프라졸을 포함한 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)와 와파린을 동시에 투여받은 환자에게서 INR(International Normalized Ratio)과 프로트롬빈 시간이 증가했다는 보고가 있다. INR과 프로트롬빈 시간의 증가는 비정상적인 출혈뿐만 아니라 사망까지도 야기할 수 있으므로 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)와 와파린을 동시에 투여받는 환자는 INR과 프로트롬빈시간 증가에 대한 모니터링이 필요할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 랫트에 있어서 태자의 혈장중 농도는 모동물의 혈장농도보다 높다고 인정되었다. 또한, 토끼(경구 30㎎/㎏)에서 태자사망율의 증가가 인정되므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 동물실험에서 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중인 부인에는 투여를 피하고 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 적다.)(성인 용법에 한함)

2) 1세에서 17세의 소아환자에 대하여 위식도역류질환관련증상과 미란성식도염에 대한 안전성과 유효성이 연구되었다. 성인에서의 란소프라졸 사용에 관한 통제된 시험결과를 바탕으로 소아환자에 대한 추가적 임상시험과 약동학, 약력학시험이 실시되었다. 소아환자에서의 이상반응은 성인에서와 유사하였다. 미국에서의 연구에서 성인에게서 발견되지 않은 새로운 이상반응은 나타나지 않았다. 1세이하의 환자에 대한 란소프라졸의 안전성과 유효성에 관하여는 연구된 바 없다.

1세에서 11세까지의 소아에서(N=66) 시험약 투여와 관계된 가장 흔하게 보고된(2명 이상) 이상반응은 변비(5%)와 두통(3%)이었다. 미국에서의 임상시험에서 성인에게서 발견되지 않은 새로운 부작용은 보고된 바 없다.

12세에서 17세까지의 소아에서(N=87) 시험약 투여와 관계된 가장 흔하게 보고된(3% 이상) 이상반응은 두통(7%), 복부통증(5%), 설사(3%), 현기증(3%)이었다. 현기증의 경우, 성인에서 1% 이하로 발생하였고 비미란성 위식도역류질환을 가진 청소년 3명에서 보고되었으며, 편두통, 호흡곤란, 구토증상을 동반한 현기증을 나타낸 것으로 보고되었다. (소아 용법이 있는 경우에 한함)

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 위산분비기능이 저하되어 있으며 기타 다른 생리기능이 저하되어 있으므로 저용량으로 투여를 시작하는 등 신중히 투여한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

3) 쉽게 부서질 수 있으므로 자동분포기사용은 적절하지 않다.(구강정에 한함)

11. 기타

1) 랫트(50㎎/㎏/일)에게 52주간 강제 경구투여한 실험(임상용량의 약100배)의 1예에서 양성의 정소 간세포종이, 24개월간 강제 경구 투여한 실험(15㎎/㎏/일)의 암컷 1예에서 위의 카르티노이드 종양이 인정되었다는 보고가 있다. 또한 암컷 랫트에 15㎎/㎏/일 이상 및 수컷 랫트에 50㎎/㎏/일이상 투여군에서 망막위축 발생빈도의 증가가 확인되었다. 정소세포종 및 망막위축증은 마우스의 발암성 시험, 개, 원숭이의 독성시험에서는 확인되지 않았으며 랫트에서의 특이한 변화일수 있다.

2) 이 약의 투여가 위암에 따른 증상을 은폐할 수 있으므로 악성이 아님을 확인하고 투여해야 한 다.

3) 오메프라졸 주사제에 의해 외국에서 시력장애가 발현되었다는 보고가 있다.