사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 탄산란탄 또는 이 약의 첨가제에 과민한 환자

2) 저인산혈증 환자

3) 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자

2) 간장애 환자

3) 급성 소화성궤양, 궤양성 대장염, 크론씨병, 장폐색 환자 및 장폐색이 발생할 우려가 있는 환자(예: 복부 외과 수술을 받은 환자, 복막염)

3. 이상반응

1) 외국 임상 시험

가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통 및 알러지 피부 반응을 제외하고 위장관계 증상이었다. 위장관계 증상은 이 약을 식사와 함께 투여 시 발생빈도가 최소화되고, 일반적으로 투여가 지속될수록 약해진다.

이상반응 발현빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

감염 및 기생충	
흔하지 않게	위장염, 후두염
혈액 및 림프계 이상	
흔하지 않게	호산구증가증
내분비계 이상	
흔하지 않게	부갑상선기능항진증
대사 및 영양계 이상	

흔하게	저칼슘혈증
흔하지 않게	고칼슘혈증, 고혈당증, 고인산혈증, 저인산혈증, 식욕부진, 식욕증진
신경계 이상	
매우 흔하게	두통
흔하지 않게	어지러움증, 미각변화
귀 및 미로 이상	
흔하지 않게	현기증
소화기계 이상	
매우 흔하게	복통, 설사, 메스꺼움, 구토
흔하게	변비, 배탈, 속이 부글거림
흔하지 않게	장폐색증(ileus), 잠복성 장폐색증(subileus), 장폐색(intestinal obstruction), 과민성대장증후군, 식도염, 구내염, 묽은 변, 소화불량, 상세불명의 위장장애, 구갈, 치아이상, 트림
드물게	장천공
피부 및 피하조직 이상	
매우 흔하게	피부 발진, 두드러기, 가려움증
흔하지 않게	탈모증, 땀 분비 증가
근골격계 및 결합조직 이상	
흔하지 않게	관절통, 근육통, 골다공증
일반적인 이상 및 투여부위 증상	
흔하지 않게	무기력, 흉통, 피로, 권태감, 말초부종, 통증, 갈증
임상검사치	
흔하지 않게	혈중 알루미늄 증가, GGT 증가, 간 트랜스아미나제 증가, 알칼리성 인산분해효소 증가, 체중 감소

2) 국외 시판 후 경험

국외에서 이 약 시판 후 알러지 피부 반응(피부 발진, 두드러기, 가려움증 포함)이 보고되었고 이는 탄산란탄 요법과 관련된 거의 일시적인 반응이었다. 임상시험에서 알러지 피부 반응은 이 약 투여군과 위약/활성대조군 모두에서 매우 흔하게(≥1/10) 발생하였다.

추가적으로 다른 이상반응이 일부 보고되었으나 모두 환자에서 예측된 이상반응이었다.

일시적인 QT 변화가 관찰되었으나 심혈관계 이상반응의 증가와 관련성은 없었다.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,290명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 5.84%(192/3,290명, 225건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.07%(134/3,290명, 148건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 소화불량이 1.09%(36/3,290명, 37건)로 가장 많았고 그 다음은 저인산혈증 0.97%(32/3,290명, 32건), 저칼슘혈증 0.64%(21/3,290명, 21건), 구역 0.43%(14/3,290명, 15건), 구토 0.43%(14/3,290명, 14건), 복통 0.21%(7/3,290명, 7건), ALT 증가 0.15%(5/3,290명, 5건), AST 증가 및 변비 각각 0.12%(4/3,290명, 4건), 설사 0.09%(3/3,290명, 3건), 구갈 및 고칼륨혈증 각각 0.06%(2/3,290명, 2건), 식욕부진 및 가스팽만 각각 0.03%(1/3,290명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 이 약과 인과관계를 배재할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 란탄과 관련된 심각한 위장관폐색, 장폐색증(ileus), 잠복성 장폐색증(subileus), 위장관 천공 및 분변매복이 보고되었으며 일부 환자는 수술이나 입원이 필요하였다. 위장관폐색의 위험요인으로는 위장관 해부구조의 변화(예: 게실질환, 복막염, 위장관 수술 이력, 위장관암, 위장관궤양), 위장관 운동저하(예: 변비, 장폐색, 당뇨병성위마비), 그리고 이러한 증상을 유발할 수 있는 병용약물(예: 칼슘채널차단제)이 포함되며, 이러한 잠재가능성이 있는 모든 환자에서 주의를 기울여야 한다. 몇몇의 경우에는 위장관계 병력이 없는 환자에서 보고되었다.

탄산란탄으로 치료하는 동안 의사와 환자는 위장관계 증상, 그 중에서도 특히 위장관폐색, 장폐색증, 잠복성 장폐색증에서 나타날 수 있는 변비와 복통/복부팽만의 징후 및 증상에 대해 주의를 기울여야한다. 중증의 변비 또는 다른 중증의 위장관계 징후와 증상이 나타나는 환자에서 탄산란탄 치료가 재평가 되어야 한다.

이와 같은 심각한 위장관계 이상반응의 위험을 줄이기 위해 환자들에게 정제를 완전히 씹어서 복용하고 통째로 삼키지 않을 것을 알려주어야 한다. 씹지 않거나 완전하게 씹지 않고 정제를 복용한 경우, 심각한 위장관계 합병증과 관련이 있다고 보고되었다.

2) 급성 소화성궤양, 궤양성 대장염, 크론씨병, 장폐색 환자에 대한 임상시험자료가 없으므로 이러한 환자들에서는 유익성과 위험성을 평가하여 신중히 투여해야 한다. 이 약은 변비를 유발하는 것으로 알려져 있으므로 장폐색이 발생할 우려가 있는 환자(예: 복부 외과 수술을 받은 환자, 복막염)에게는 주의를 기울여야 한다.

3) 신장애 환자에서 저칼슘혈증이 나타날 수 있고 이 약이 칼슘을 포함하고 있지 않으므로 이러한 환자들의 혈청 칼슘 농도를 일정간격으로 모니터링하고 적절히 보충해준다.

4) 이 약은 간 효소에 의해 대사되지 않으나 주로 담즙으로 배설되므로 담즙 배설이 저하될 경우 고탄란 혈증 또는 란탄의 조직내 침착이 유발될 수 있다. 그러므로 간 기능 시험 모니터링이 권장된다.

5) 동물시험에서 란탄의 조직내 침착이 관찰되었다. 이 약을 투여한 환자(일부는 4.5년 동안 투여)들에서의 105건의 뼈 생검에서 란탄의 수치가 증가하였다. 주로 장기간 사용 후에, 위장관 점막에서 란탄의 침착이 보고되었다. 이러한 발견에 대한 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다..

6) 저인산혈증이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 이 약을 복용하는 환자의 복부 X-ray는 방사선 조영제에서 나타나는 전형적인 불투명한 모습을 보일 수 있다.

8) 2년 이상의 임상경험은 제한적이지만 이 약을 6년 동안 투여한 환자에서 유익성/위험성 양상의 변화는 보이지 않았다.

9) 이 약은 어지러움을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 탄산란탄은 사이토크롬 p450의 기질이 아니며, 생체외 시험에서 사람의 주요 사이토크롬 p450 동종효소(CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19)의 활성을 저해하지 않았다. 란탄은 인혈장이나 알부민, 트랜스페린, 알파1-산당단백 같은 정제된 사람 혈장 단백 조성물과의 결합력이 매우 높다. (99.7-99.9%)

2) 탄산란탄은 위장관의 pH를 증가시킬 수 있다. 따라서 제산제와 상호작용이 있는 약물(예를들어 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 케토코나졸)은 이 약 투여 2시간 이내에는 복용하지 않도록 한다.

3) 착화합물 형성의 증거는 없었으나, 이 약은 테트라사이클린, 독시사이클린, 플록사신류 같은 약물과 이론적으로 약물상호작용의 가능성이 있으므로 이러한 약물들은 이 약 투여 2시간 이내에는 복용하지 않는 것이 권장된다.

4) 건강한 지원자에서 구연산 병용투여는 란탄의 흡수와 약물동태에 영향을 미치지 않았다.

5) 건강한 지원자에서 이 약이 와파린, 디곡신, 메토프롤롤의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.

6) 이 약은 혈청내 지용성 비타민 A, D, E, K에 영향을 미치지 않았다.

7) 인공위액을 이용한 생체외 시험에서 이 약이 와파린, 디곡신, 프로세미드, 페니토인, 메토프롤롤, 에날라프릴과 불용성 화합물을 형성하지는 않았다.

8) 이 약은 레보티록신의 흡수를 감소시키므로 이 약 투여 2시간 이내에 갑상선 호르몬 대체 요법을 실시해서는 안된다. 이 약과 레보티록신을 모두 투여하는 환자에서 TSH 수치의 면밀한 모니터링이 권장된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에서 이 약의 투여에 대한 적당한 자료가 없다. 동물시험 결과, 고용량 투여시 생식독성이 발생하였으며, 사람에서의 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 따라서 임부에게는 사용하지 않도록 한다.

2) 란탄이 사람의 모유로 이행되는지는 알려지지 않았다. 모유에 대한 동물시험도 이루어지지 않았다. 따라서 수유의 잠재적 유익성과 이 약 투여의 잠재적 유익성을 고려하여 수유의 지속여부나 이 약 투여의 지속여부를 결정하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대해서는 평가되지 않았다. 이 약의 작용기전과 이 약이 간에서 대사되지 않는다는 점을 고려할 때 간장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않지만 환자를 주의깊게 모니터링해야한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 보고되지 않았다. 1상 임상시험에서 건강한 자원자에게 3일 동안 1일 4718mg을 투여했을 때, 오심 및 두통을 포함한 경증 ~ 중등증의 이상반응이 발생했다.