

틱스타정(리팍시민)

전문의약품

분류번호: 391

■**원료약품 및 그 분량**: 이 약 1정(998.1 밀리그램) 중 유효성분: 리팍시민(별규).....550 mg 첨가제: 오파드라이분홍색(OY-S-34907),전분글리콜산나트륨,글리세롤디스테아레이트,미결정 셀룰로오스,탈크,무수콜로이드성이산화규소

■**성상** 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름 코팅정제

■**효능·효과**

18세 이상 환자에서 현성 간성뇌증 재발감소

■**용법·용량**

이 약은 1일 2회 경구 투여한다. 현성 간성뇌증의 재발 감소를 위한 장기 치료로 사용한다.(사용상의 주의사항 '9. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 참조)

이 약은 음식물의 유무와 상관없이 투여할 수 있다.

간장애 환자: 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에게 투여시 주의해야 한다. (사용상의 주의사항 '2. 신중투여 및 10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조)

■**사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분 및 리파마이신 유도체 또는 이 약의 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자

2) 장폐쇄증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약과 다른 리파마이신계 약물과의 병용투여에 대한 자료가 충분하지 않고, 알려져 있지 않은 결과로 장내 세균총이 심각하게 파괴될 잠재성이 있기 때문에 권장하지 않는다.
2) 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자 및 MELD(말기 간질환 모델) 점수가 25보다 큰 환자
3) 이 약과 사이클로스포린과 같은 P-glycoprotein 억제제를 동시에 사용해야 하는 환자
4) 와파린을 유지하고 이 약을 처방받은 환자에서 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)(출혈이 있는 경우)의 감소와 증가가 모두 보고되었다. 병용투여가 필요한 경우, 이 약의 치료를 추가 또는 중단하고 국제표준화비율을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 원하는 항응고수준을 유지하기위해 경구 항응고제 용량 조절이 필요할 수 있다.
5) 임부 및 수유부

3. 이상반응

간성뇌증이 완화된 환자를 대상으로 한 두 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제3상 임상시험(RFHE3001)과 장기연장 공개시험(RFHE3002)에서 이 약의 안전성을 평가하였다. RFHE3001시험에서 대상 환자는 6개월 동안 1일 2회 이 약(n=140) 또는 위약(n=159)을 투여받았다. RFHE3002시험에서는 322명이 이 약을 투여받았으며, 이 중 152명은 RFHE3001 시험에서부터 이 약 550mg을 12개월(환자의 66%) 및 24개월(환자의 39%) 동안 1일2회 투여받았다(노출 중앙값 512.5일).

또한, 세 건의 지원연구(RFHE9701, RFHE9702, RFHE9901)에서 152명의 간성뇌증 환자를 최대 14일 동안 1일 600mg 내지 2400mg의 다양한 용량의 리팍시민으로 치료했다. RFHE3001에서 이 약을 투여 받은 환자군에서 5% 이상 발생하고, 위약을 투여 받은 환자군에서보다 더 높은 발생빈도(≥1%)를 나타낸 이상반응은 표1과 같다.

표 1. RFHE3001 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자군에서 5% 이상 발생하고 위약군보다 더 높은 발생빈도를 나타낸 이상반응

MedDRA 기관계 분류	이상반응	위약 (N=159)		이 약 (N=140)	
		n	%	n	%
혈액 및 림프계 장애	빈혈	6	3.8	11	7.9
각종 위장관 장애	복수	15	9.4	16	11.4
	오심	21	13.2	20	14.3
	상복부 통증	8	5.0	9	6.4
전신 장애 및 투여 부위 병태	말초부종	13	8.2	21	15.0
	발열	5	3.1	9	6.4
근골격 및 결합 조직 장애	근육연축	11	6.9	13	9.3
	관절통	4	2.5	9	6.4
각종 신경계 장애	어지러움	13	8.2	18	12.9
각종 정신장애	우울증	8	5.0	10	7.1

호흡기, 흉곽 및 중격 장애	호흡곤란	7	4.4	9	6.4
피부 및 피하 조직 장애	소양증	10	6.3	13	9.3
	발진	6	3.8	7	5.0

4. 일반적 주의

1) 클로스트리듐 디피실리균성 설사(CDAD)는 이 약을 포함한 거의 모든 항균제 사용에서 보고되었다. CDAD 및 위막성 대장염(PMC)과 이 약 치료의 잠재적 연관성은 배제할 수 없다.

2) 고용량으로 장기간 투여 시 또는 장점막에 병변이 있는 경우에 이 약 소량(1 % 미만)이 흡수되어 요 중으로 배설됨에 따라 적색뇨가 나타날 수도 있다. 이는 약의 주성분 및 그 대사산물의 특성에 의한 것이며 대부분의 리파마이신계 약물에서 나타나는 반응이다.

3) 운전 및 기계 사용 시 주의사항: 대조임상시험에서 어지럼에 대한 보고가 있었으나, 이 약의 운전 및 기계 조작에의 영향은 없거나 거의 영향을 미치지 않는다.

5. 상호작용

1) 이 약과 전신 박테리아 감염을 치료하기 위한 다른 리파마이신 항균제 병용투여는 연구된 바 없다. 다만, 장내 세균총의 심각한 분열 가능성이 있기 때문에 권장하지 않는다.

2) 이 약은 생체외(in vitro)시험에서 주요 Cytochrome P-450(CYP) 약물대사효소(CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 및 3A4)를 억제하지 않았음을 입증하였다. 생체외(in vitro)시험에서 이 약은 CYP1A2 및 CYP2B6를 유도하지 않았지만 CYP3A4의 약한 유도제였다.

3) 건강한 성인 대상 약물 상호작용 임상시험에서의 이 약은 CYP3A4 기질의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 간장애 환자에서 이 약의 노출도는 건강한 성인에 비해 높게 나타나 이 약을 CYP3A4 기질 약물(예: 와파린, 항간질제, 항부정맥제, 경구피임약)과 병용 투여시 CYP3A4 기질 약물의 노출도가 감소될 수 있음을 배제할 수 있다.

4) 와파린과 이 약을 병용투여한 환자에서 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)의 감소 및 증가가 모두 보고되었다. 병용투여가 필요한 경우, 이 약을 추가 또는 중단하고 국제표준화비율을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 경구 항응고제 용량 조절이 필요할 수 있다.

5) 생체외(in vitro)연구에서 이 약은 P-glycoprotein (P-gp)의 중등도 기질이며 CYP3A4에 의해 대사되었다. CYP3A4를 억제하는 병용 약물이 이 약의 전신 노출을 증가시킬 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다.

6) 건강한 성인에서 강력한 P-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린(600 mg)을 이 약 (550mg)과 함께 단회 병용투여할 때, 이 약의 평균 Cmax 및 AUC∞가 각각 83배 및 124 배 증가하였다. 이러한 전신 노출 증가의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

7) 수송체 시스템 수준에서 약물상호작용의 발생 가능성이 생체외(in vitro)연구에서 평가되었으며, 이들 연구에서 이 약과 P-gp 및 다른 수송 단백질(MRP2, MRP4, BCRP 및 BSEP)을 통해 유출되는 다른 화합물과의 임상적 상호작용이 거의 없는 것으로 나타났다.

6. 임부·수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약을 사용하여 얻은 데이터는 없거나 제한적이나, 동물을 대상으로 한 연구에서 태아의 골화 및 골격 변이에 일시적인 영향이 나타났다. (9. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 참조)

예방조치로 이 약을 임신 기간 중 투여하는 것은 권장되지 않는다.

2) 수유부: 이 약 또는 그 대사산물이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 모유 수유 영아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 영아의 모유 수유의 유익성과 여성을 위한 치료법의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단하거나 이 약의 투여 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능: 동물연구에서 수컷과 암컷의 생식력과 관련하여 적·간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성에 있어 고령 환자와 젊은 환자 간에 차이가 관찰되지 않았으므로 이 약을 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

이 약을 사용한 신장애 환자에 대하여 이용 가능한 임상자료는 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 노출도는 건강한 성인에 비해 높게 나타났다. 이 약의 전신노출은 건강한 성인에 비해 경증(Child-Pugh A), 중등도(Child-Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C) 간장애가 있는 환자에서 각각 약 10, 13 및 20 배 더 높았다.

간장애가 있는 환자에서 이 약에 대한 전신노출의 증가는 리팍시민의 위장관 국소 작용 및 낮은 전신 생체 이용률, 및 간경변이 있는 시험대상자에서 이용 가능한 이 약의 안전성

데이터에 대해 고려되어야 한다.

따라서 이 약은 국소적으로 작용하므로, 용량 조절은 권장되지 않는다.

중증 간장애(Child-Pugh C) 및 MELD >25 환자에서는 신중히 투여한다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여에 대한 보고는 없었다.

여행자 설사 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 최대 1,800 mg/day의 용량까지 내약성이 있었고 7일 동안 리팍시민 최대 2,400 mg/일의 용량으로 정상 세균총을 가진 환자/피험자에서도 고용량에서 내약성이 있었다.

우발적인 과량투여의 경우, 대증요법과 보조요법이 권장된다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 작용기전(Mechanism of Action)

이 약은 리파마이신계 항균성 약물로, 박테리아 효소 DNA 의존성 RNA 중합효소의 베타 서브유닛에 비가역적으로 결합하여 박테리아 RNA합성을 억제한다.

이 약은 암모니아 생성 종을 포함하여 대부분의 그람 양성 및 음성, 호기성 및 혐기성 박테리아에 대해 광범위한 항균 스펙트럼을 갖는다. 이 약은 요소-탈아민기 박테리아(urea-deaminating bacteria)의 분열을 억제하여, 간성뇌증의 발병에 중요한 것으로 여겨지는 암모니아 및 다른 화합물의 생성을 감소시킬 수 있다.

② 내성기전(Mechanism of resistance)

이 약에 대한 내성발달은 주로 박테리아 RNA 중합효소(RNA polymerase)를 코딩하는 rpoB 유전자에서의 가역적인 염색체 1 단계 변경으로 진행된다.

③ 감수성

이 약은 비흡수성 항균제이다. 생체외(in vitro) 약물 감수성 검사는 이 약에 대한 박테리아의 감수성 또는 내성을 확실하게 확립하는데 사용될 수 없다. 현재 약물감수성 검사의 임상 중 판정기준점(breakpoint) 설정을 지원할 수 있는 데이터가 충분하지 않다.

이 약은 대장균 종(Escherichia coli spp), 클로스트리듐 종(Clostridium spp), 장내 세균(Enterobacteriaceae), 및 박테로이데스 종(Bacteroides spp.)과 같은 암모니아 생성 박테리아를 포함한 여러 병원체에서 생체외(in vitro) 시험이 평가되었다. 이 약은 위장관으로부터의 매우 낮은 흡수율로 인해 박테리아가 생체외(in vitro)에서 약물감수성이 있음에도 불구하고 침습성 병원체에 대해 임상적으로 효과적이지 않다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

캣트, 개 및 인간에서의 약물동태학 연구에서 경구투여 후 다형체 α 형태의 리팍시민이 잘 흡수되지 않는 것으로 나타났다(1% 미만). 건강한 지원자 및 장점막이 손상된 환자(염증성 장질환)에서 치료 용량으로 이 약을 반복 투여 했을 때, 혈장 수치는 무시할 수 있을 만한 수준이었다(10 ng/mL 미만).

간성뇌증 환자에서 이 약 550mg,을 1일 2회 투여시 리팍시민의 평균 노출은 동일한 반복 투여 요법에서의 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 약 12배 더 높은 것으로 나타났다. 고지방 아침 식사 후 30 분 이내에 투여 할 때 임상적으로 의미없는 리팍시민 전신 흡수의 증가가 관찰되었다.

② 분포

이 약은 인간 혈장 단백질에 중등도로 결합된다. 생체 내에서, 이 약 550 mg을 투여했을 때 건강한 시험대상자에서 평균 단백질 결합 비율은 67.5% 이었으며, 간장애 환자에서는 62%였다.

③ 생체변환

대변 추출물 분석에서 이 약의 대부분이 미변화체로 확인되었으며, 이는 이 약이 위장관을 통과하는 동안 분해되거나 대사되지 않음을 의미한다.

방사성표지 리팍시민을 이용한 연구에서 이 약의 소변배설량은 투여된 용량의 0.025 % 이었으며, 용량의 <0.01 %는 인간에서 확인된 유일한 리팍시민 대사산물인 25-데사세틸리팍시민(25-desacetylirifaximin)으로 배설되었다.

④ 배설

방사성표지 리팍시민을 사용한 연구에서 ¹⁴C-리팍시민(¹⁴C-rifaximin)이 대변을 통해 거의 전적으로 또는 완전히 배설되는 것으로 나타났다(투여된 용량의 96.9%).

¹⁴C-리팍시민(¹⁴C-rifaximin)의 소변배설량은 투여량의 0.4%를 초과하지 않는다.

3) 임상시험 정보

간성뇌증으로부터 완화된 성인 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조시험(RFHE3001)에서 평가되었다.

299명의 시험대상자를 무작위 배정하여 6개월 동안 이 약 550mg(n=140) 또는 위약(n=159)을 1일 2회 투여하였다. 두 군에서 시험대상자의 91%가 락툴로오스를 병용투여 받았으며, MELD 점수가 10 이하인 환자는 27%, MELD 점수가 11~18인 환자는 64%, MELD 점수가 19~25인 환자 9%가 포함되었으며, MELD 점수 >25 인 환자는 등록되지 않았다.

일차 평가 변수는 최초의 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현시점이었으며, 환자는 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현 후에 중도 탈락되었다.

돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 에피소드의 정의는 신경학적 기능의 현저한 악화 및 Conn 점수의 2등급 이상 증가였다. 기준선 Conn 점수가 0인 환자에서 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 에피소드는 Conn 점수(정신상태 등급) 1등급 및 신경운동기능 등급(Asterixis

grade) 1등급이 증가한 것으로 정의되었다.

시험군의 140명의 시험대상자 중 31명(22%) 및 위약군의 159명의 시험대상자 중 73명(46%)은 6개월 동안 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현을 경험했다. 이 약은 위약에 비해 간성뇌증 돌발(breakthrough) 발생 위험을 58% (p <0.0001), 간성뇌증 관련 입원 위험을 50% (p <0.013) 감소시켰다.

장기연장시험(RFHE3002)에서, 현성 간성뇌증으로부터 완화된 322명의 시험대상자는 24개월 이상 동안 이 약 550 mg을 1일 2회 투여받았으며, 장기 안전성 및 내약성을 평가하였다. 152명의 시험대상자가 RFHE3001(시험군 70명, 위약군 82명)로부터 연장하여 참여하였으며, 새로운 시험대상자는 170명이었다. 환자의 88%는 락툴로오스를 병용투여 받았다.

최소 24개월 이상의 기간동안 이 약의 치료에서(OLE 연구 RFHE3002), 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현으로부터 보호 및 입원 부담 감소와 관련하여 어떠한 효과의 손실도 초래하지 않았다. 최초의 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현시점 분석은 신규 및 계속된 치료군 모두에서 장기적인 완화 유지를 보였다.

4) 독성시험 정보

안전성 약리, 반복투여 독성시험, 유전 독성 및 발암성시험에 대한 기존의 연구에 근거하여 비임상시험자료는 인간에게 특별한 위험을 나타내지 않는다.

랫드 배태자 발생시험의 300 mg/kg/day에서 관찰된 약간의 일시적 골화 지연은 새끼의 정상적인 발달에 영향을 미치지 않았다 (체표면적을 고려하였을 때, 간성뇌증에 대해 제안된 임상 용량의 2.7 배).

토끼에게 임신기간 동안 이 약을 경구 투여하였을 때, 골격 변이의 발생률 증가가 관찰되었다(간성뇌증에 대해 임상적으로 제안된 용량과 유사한 용량에서). 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

■**저장방법**: 기밀용기, 실온(1-30°C)보관

■**사용기간**: 제조일로부터 36개월

■**포장단위**: 56정(14정/PTP x 4)

■**수입자**: **(주)삼오제약**

서울시 강남구 역삼로 151

■**제조사**: **Alfasigma S.p.A.**

Via Enrico Fermi 1-65020 Alanno (PE), Italy

※ 유효기간이 경과 또는 유통과정 중에 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 경우에는 구입 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 개정일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(http://www.drugsafe.or.kr)을 통하여 피해 구제 신청을 할 수 있습니다.

개정년월일: 2023년 9월 11일