

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분 또는 리파마이신 유도체(예, 리팜피신 또는 리파부틴)에 과민반응(박탈피부염, 혈관신경성부종, 아나필락시스)이 있는 환자
- 2) 장폐쇄증환자 또는 중증의 궤양성 장질환자
- 3) 열 또는 혈변을 동반한 설사

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

중증 간장애 환자

3. 이상반응

1) 이상반응

- (1) 감염 : 때때로 칸디다증, 단순포진, 코인두염, 인두염, 상기도 감염
 - (2) 혈액계 : 때때로 림프구 증가, 단핵구 증가, 호중구 감소, 굴두통(sinus headache)
 - (3) 대사 및 영양 장애: 때때로 식욕감소, 탈수
 - (4) 정신신경계 : 자주 어지럼(dizziness), 두통, 때때로 감각저하, 편두통, 감각이상, 졸림, 때때로 비정상적인 꿈, 우울한 기분, 불면증, 신경질
 - (5) 눈 : 때때로 겹보임
 - (6) 귀 : 때때로 귀통증, 어지럼(vertigo)
 - (7) 순환기계 : 때때로 두근거림, 혈압 상승, 안면홍조
 - (8) 호흡기계 : 때때로 기침, 마른 인후, 호흡곤란, 비출혈, 입인두 통증, 콧물
 - (9) 소화기계 : 자주 복통, 변비, 대변절박, 복부팽만감, 팽창, 구역 및 구토 증상, 직장뒤무직(rectal tenesmus), 때때로 상복부복통, 복수, 마른 입술, 소화불량, 위장관운동장애, 굳은 변, 혈변배설, 점액변, 미각 장애
 - (10) 간장 : 때때로 AST 증가
 - (11) 피부 : 때때로 발진, 일광화상, 두드러기, 피진
 - (12) 근골격계 : 때때로 등통증, 근연축, 근쇠약, 근육통, 경부통
 - (13) 신장 : 때때로 혈뇨, 당뇨, 다뇨증, 단백뇨, 빈뇨
 - (14) 생식기계 : 때때로 다발월경
 - (15) 기타 : 자주 발열, 때때로 무력의 상태, 추위, 식은땀, 땀과다증, 인플루엔자와 같은 질병, 말초신경부종, 통증과 불쾌감
- 2) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응:

리팍시민 치료와 관련하여 빈도는 알 수 없는 스티븐스 존슨 증후군(SJS, Stevens-Johnson syndrome) 및 독성 표피 괴사 용해(TEN, Toxic epidermal necrolysis)를 포함한 중증 피부 이상 반응(SCAR, Severe cutaneous adverse reactions)이 보고되었다. 대부분의 사례는 간경변이나 간염과 같은 간 질환이 있는 환자에서 관찰되었다. (사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 참조).

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,603명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 0.31 % (5/1,603명)로 보고되었고, 간기능이상, 악화 0.19 % (3명), 변비 0.06 % (1명), 식도출혈 0.06 % (1명)의 순으로 나타났으며, 모두 예상하지 못한 이상반응이었다. 이 중 중대한 이상반응은 간기능이상, 악화 0.19 % (3명), 식도출혈 0.06 % (1명)로 조사되었다.

4. 일반적 주의

1) 리팍시민의 치료와 관련하여 빈도는 알 수 없는 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 스티븐스 존슨 증후군(SJS, Stevens-Johnson syndrome) 및 독성 표피 괴사 용해(TEN, Toxic epidermal necrolysis)를 포함한 중증 피부 이상 반응(SCAR, Severe cutaneous adverse reactions)이 보고되었다. 대부분의 사례는 간경변이나 간염과 같은 간 질환이 있는 환자에서 관찰되었다. 처방 시 환자에게 징후와 증상을 알려야 하며 피부 반응을 면밀히 모니터링 해야 한다. 이러한 반응을 암시하는 징후와 증상이 나타나면 리팍시민을 즉시 중단하고, (적절한 경우) 대체 치료법을 고려해야 한다. 환자가 리팍시민의 사용으로 인해 스티븐스 존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피 괴사 용해(TEN)와 같은 심각한 반응이 발생한 경우, 이 환자에 대해 리팍시민 치료를 재개하지 않는다.

2) 이 약에 대한 비감수성균이 나타나면 치료를 중단하고 다른 적절한 치료를 실시한다.

3) 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.

4) 설사의 증상이 악화되거나 48시간 이상 지속되면 이 약을 중단하거나 대체 항생제 치료를 고려해야 한다.

5) 클로스트리듐 디피실레균성 설사(Clostridium-difficile associated diarrhoea, CDAD)는 이 약을 포함한 거의 모든 항생제 사용에서 보고되었다. 이 약으로 치료 시, CDAD 또는 위막성 대장염의 잠재적 연관성을 배제할 수 없다.

6) 이 약과 사이클로스포린과 같은 P-glycoprotein 억제제를 병용해야 하는 경우 주의해야 한다.

5. 상호작용

이 약과 전신 박테리아 감염을 치료하기 위해 다른 리파마이신 항균제를 병용투여 한 경험은 없다.

In vitro에서 이 약이 약물 대사를 담당하는 주요 시토크롬 P-450(CYP)을 억제하지 않았음을 보였다 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4). In vitro에서 이 약은 CYP1A2 및 CYP2B6을 유도하지 않았지만 CYP3A4의 약한 유도제였다.

건강한 대상자에서, 임상 약물-약물 상호작용 연구는 이 약이 CYP3A4 기질의 약동학에 상당한 영향을 미치지 않았다. 그러나, 간 장애 환자의 경우 건강한 대상자에 비해 이 약의 더 높은 전신 노출로 인해 수반되는 CYP3A4 기질투여 (예: 와파린, 항간질제, 항부정맥제, 경구 피임제)의 노출을 감소시킬 수 있음을 배제할 수 없다.

건강한 여성 39명을 대상으로 한 공개 경구 피임약 연구에서 이 약 550mg을 1일 3회 7일 동안 경구 투여했을 때 0.025mg의 에티닐에스트라디올(EE)과 0.25mg의 노르게스티메이트(NGM)를 함유하는 경구 피임약의 단일 용량 약동학 변화를 확인하였다. 이 약 단독 투여 시보다 경구 피임약 병용 시 EE 및 NGM 활성 대사산물의 평균 Cmax는 각각 25%, 13% 감소하였다. NGM 활성 대사산물인 노렐게스트로민(NGMN), 노르게스트렐(NG)의 평균 AUC_∞는 각각 7%, 11% 감소하였으나 EE의 AUC_∞는 영향이 없었다. 이 약과 경구 피임약 병용 시 Cmax 및 AUC_∞ 감소의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

국제 표준화 비율(INR)의 감소 및 증가 모두 와파린을 유지하고 이 약을 처방받은 환자에서 보고되었다. 병용 투여가 필요한 경우 이 약의 추가 또는 중단과 함께 국제 표준화 비율을 주의 깊게 모니터링해야 한다. 경구용 항응고제의 용량 조절이 필요할 수 있다.

In vitro에서 이 약은 P-glycoprotein(P-gp)의 기질이고 CYP3A4에 의해 대사됨을 보였다. CYP3A4를 억제하는 병용 약물이 이 약의 전신 노출을 증가시킬 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다.

건강한 대상자에서, 단일 용량의 이 약(550mg)과 강력한 P-gp 억제제인 사이클로스포린(600mg)의 단일 용량 병용 투여 시 이 약의 평균 C_{max} 및 AUC_∞가 83배 및 124배 증가했다. 이러한 전신 노출 증가의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

수송체 수준에서 다른 약물과의 잠재적인 상호작용은 in vitro에서 평가되었다. 이들 연구는 이 약과 P-gp 및 다른 수송 단백질(MRP2, MRP4, BCRP 및 BSEP)을 통해 유출되는 다른 화합물 사이의 임상 상호작용이 있을 가능성이 낮다는 것을 시사한다.

환자는 약용탄 투여 후 최소 2시간 후에 이 약을 복용해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약의 임부 사용에 대한 데이터는 없거나 제한적이다.

동물 연구는 태아의 골화 및 골격 변형에 대한 일시적인 영향을 보여주었다. 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 태자의 정상적인 발달에 영향을 주지 않는 일시적인 골화 지연이 관찰되었다. 토끼에서, 임신 중 이 약의 경구 투여 후, 골격 변이의 발생률 증가가 관찰되었다. 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다. 임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 수유부: 이 약 또는 그 대사산물이 모유로 이행되는지 여부는 확인되지 않았으나, 위험성을 배제할 수 없다. 여성과 영아의 치료 이익을 위해 수유를 중단하거나, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

3) 수태능: 랫드에서 수컷과 암컷의 수태능에 직간접적으로 유해한 영향은 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

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.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.