

리바메론® 패취 5₁₀

리바스티그민

■ 원료약품의 분량

- 리바메론패취 5 : 1매 중
- 리바스티그민(EF) 9mg
- 리바메론패취 10 : 1매 중
- 리바스티그민(EF) 18mg

■ 성상

- 리바메론패취 5 : 약물을 함유한 적착층에 연한 노랑색의 보호필름과 투명한 바리지가 부착된 모서리가 둥글고 네모난 패취제
- 리바메론패취 10 : 약물을 함유한 적착층에 연한 노랑색의 보호필름과 투명한 바리지가 부착된 모서리가 둥글고 네모난 패취제

■ 효능·효과

- 경도 내지 중증도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료
- 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료

■ 용법·용량

리바스티그민 패취의 단위 면적에 따른 24시간 당 방출량은 다음과 같습니다.

단위 면적(cm ²)	주성분의 함량	24시간 당 방출량
5	9mg	4.6mg
10	18mg	9.5mg
15	27mg	13.3mg

1. 용량

- 경도 내지 중증도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료
 - 시작용량 : 1일 1회 이 약 패취 5로 투여를 시작합니다. 최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 이 약 패취 10으로 증량하도록 해야 합니다.
 - 유지용량 : 권장되는 1일 유지 용량은 이 약 패취 10입니다. 초기 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량하며, 치료적 유효성이 있는 한 이 약 패취 10의 투여를 지속합니다. 이 약 패취 10을 투여하는 동안 의미있는 인지는 및/또는 기능의 저하를 보인 환자는 이 용량을 6개월 이상 투여하였고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 이 약 패취 15까지 증량할 수 있습니다.
- 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료
 - 1일 1회 이 약 패취 5로 투여를 시작합니다. 이후 이 약 패취 10으로 증량하며, 계속하여 이 약 패취 15까지 증량하여야 합니다. 현재 용량에 대해 내약성이 좋은 경우에 한해 증량 하고, 이전 용량을 최소 4주 투여한 후 증량을 고려할 수 있습니다.
 - 중증 알츠하이머형 치매에 대한 유효 용량은 이 약 패취 15입니다.

2. 위약의 중단

- 위장관계 이상반응(예: 구역, 구토, 설사, 식욕 감퇴) 및/또는 추체외로계 증상의 악화(예: 떨림)가 관찰되는 경우, 이들 이상반응이 소실될 때 까지 투여를 일시 중단해야 합니다. 투여가 3일 미만 동안 중단되었다면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개합니다. 투여가 3일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량합니다.
 - 투여 재개 후 이상반응이 지속되는 경우, 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투여해야 합니다.
- #### 4) 캡슐에서 전환
- 리바스티그민 캡슐을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 경구용 약물을 마지막으로 투여 한 다음 날부터 패취를 사용하도록 합니다.
- 1일 6mg 미만 용량의 경우용 리바스티그민 : 이 약 패취 5
 - 1일 6mg ~ 12mg 용량의 경우용 리바스티그민 : 이 약 패취 10

2. 투여방법

- 약은 1일 1회 1매씩 부착합니다. 옷에 의해 묻질러 떨어지지 않도록 등의 상부 또는 허부, 팔의 상부 또는 가슴의脇이 없으며 깨끗하고 상처 없는 건조한 부위에 부착합니다. 24시간이 지난 후에 부착되어 있는 패취를 제거한 다음 새 패취로 교체해야 합니다.
- 이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 합니다.

- 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 합니다.
- 부착된 패취는 24시간 후에 새로운 것으로 교체되어야 합니다. 1회에 1매의 패취만 적용합니다.
- 패취를 흉반, 자국 또는 알집이 있는 피부에 부착해서는 안됩니다. 패취를 연속적으로 같은 해부학적 위치에 붙일 수는 있으나 잠재적인 자극을 피하기 위해 매일 다른 부위에 붙이는 것이 권장됩니다(예: 등 상부의 다른 위치).
- 한 번 부착된 부분에는 14일 동안 다시 부착하지 않습니다.
- 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 30초간 눌러줍니다.
- 패취가 떨어진 경우, 하루 중 남은 시간 동안 새로운 패취를 붙인 후 다음 날 평소와 같은 시간에 교체해야 합니다.
- 패취는 목욕이나 다른 날씨를 포함한 일상적인 상황에서 투여될 수 있습니다.
- 패취는 외부의 발열원(예: 과다한 햇빛, 사우나, 일광욕 등)에 잠시 간 노출 되어서는 안됩니다.
- 패취를 잘라 사용하지 않습니다.
- 패취를 잘라거나 제거한 후에는 손을 비누로 깨끗이 씻습니다. 패취를 붙은 후 손이 눈에 닿았거나 눈이 충혈 되면, 즉시 충분한 물로 헹구고, 개선되지 않으면 의료 전문가와 상담해야 합니다.

3. 체중 50g 미만 환자에 대한 투여

- 더 많은 이상반응을 경험할 수 있으므로 용량 증량 시 주의해야 합니다. 특히하여 증량하고 이상반응 발생(예: 심한 구역 또는 구토)에 대해 모니터링하여 이러한 이상반응이 발생했을 경우 용량의 감소를 고려합니다.

4. 신장에 환자에 대한 투여

- 용량 조정은 필요치 않습니다.

5. 간장에 환자에 대한 투여

- 임상적으로 유의미한 간장애에 있는 환자들은 더 많은 이상반응을 경험할 수 있습니다. 이런 환자들을 대상으로 유지용량인 이 약 패취 10보다 높은 용량으로 조정할 때는 주의해야 합니다.
- 경구 투여제에서 관찰된 비약 미전거지로, 경도 내지 중증도 간장애 환자에게는 노출이 증가되므로 개별 내약성에 따라 용량 적정에 특히 주의합니다. 중증 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았으므로, 투여하지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

- 이 약의 주성분인 리바스티그민, 다른 카바메이트 유도체 또는 이 약의 다른 구성성분에 과민증 환자
- 중증의 간장애 환자(이런 환자군에서 시험된 적이 없음.)
- 리바스티그민 패취제 투여 시 알레르기성 접촉피부염으로 의심되는 투여 부위 반응 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

- 체중이 50g 미만인 환자 : 더 많은 이상반응을 경험할 수 있고 이로 인해 투여가 중단될 수 있습니다. 이상반응에 대해 주의하여 용량을 조정하고 모니터링(예: 과다한 구역 또는 구토) 이런 이상반응이 발생할 경우 용량 감소를 고려합니다.

3. 이상반응

- 이 약 패취 10을 투여 받은 환자의 전반적인 이상반응 발생률은 리바스티그민 캡슐을 투여 받은 환자들에서의 발생률보다 낮았습니다. 이 약을 투여 받은 환자들에서 가장 많이 흔하게 발생한 이상반응은 구역, 구토였고, 이 약 패취 20(174mg/24h)과 캡슐 투여군에서 비슷한 비율로 발생하였습니다. 그러나 두 이상반응 모두 이 약 패취 10을 투여 받은 그룹에서 더 낮은 비율로 발생했습니다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역과 구토를 포함한 위장관계 반응이었으며, 특히 용량 적정 중에 보고되었습니다.
- 다음은 알츠하이머성 치매 환자 268명을 대상으로 2주 ~ 48주 동안 이 약 패취제 전 용량에 대해 수행된 무작위배정, 대조군 임상시험에서 보고된 이상반응입니다. 이상반응은 빈도순으로 열거되었으며 가장 흔하게 발생한 이상반응부터 차례로 나열되었습니다. 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)

대사 및 영양 장애	
흔하게	식욕 부진, 식욕 감소
흔하지 않게	탈수
정신 장애	
흔하게	불안, 우울, 불면
흔하지 않게	초조, 섬망, 환각, 공격성
신경계 장애	
흔하게	어지러움, 두통
흔하지 않게	뇌혈관 사고, 실신, 기면*, 정신운동 과다활동
심장 장애	
흔하지 않게	심장 부정맥(예: 서맥, 심실위주기의수축)

위장관 장애	
매우 흔하게	구역
흔하게	구토, 설사, 소화불량, 복통
흔하지 않게	소화성 궤양, 위장관 출혈(예: 출혈성 심이지장염)
신장 및 비뇨기계 장애	
흔하게	요실금
피부 및 피부조작 장애	
흔하지 않게	다한증
일반적 장애 및 투여 부위 상태	
흔하게	투여 부위 반응, 투여 부위 홍반*, 투여 부위 가려움증*, 투여 부위 부종*, 피로, 무력증
흔하지 않게	접촉성 피부염*, 권태
드물게	낙상
검사지	
흔하게	체중 감소
감염 및 감염증	
흔하게	오로 감염

*중국어 환자가 참여한 2주간의 대조군 임상에서 기면은 “흔하게” 보고되었습니다.

**일본인 환자가 참여한 2주간의 대조군 임상에서, 투여 부위 홍반, 투여 부위 부종, 투여 부위 가려움증, 접촉성 피부염은 “매우 흔하게” 보고되었습니다.

3) 다음은 파킨슨병을 동반하는 치매 환자들을 대상으로 2주동안 공개 라벨로 진행된 임상시험에서 보고된 이상반응입니다.

	빈도	총 환자수 (N = 288) n(%)
정신계 장애		
불면증	흔하게	18(6.3)
우울증	흔하게	16(5.6)
불안	흔하게	15(5.2)
초조	흔하게	8(2.8)
신경계 장애		
떨림	흔하게	21(7.3)
헌기증	흔하게	16(5.6)
기면	흔하게	12(4.2)
운동감소증	흔하게	11(3.8)
운동완전증	흔하게	10(3.5)
틀니바퀴 경축(Cogwheel rigidity)	흔하게	8(2.8)
운동이상증	흔하게	7(2.4)
위장관계 장애		
복통	흔하게	6(2.1)
혈관계 장애		
고혈압	흔하게	9(3.1)
전신 장애 및 투여부위 장애		
낙상	매우 흔하게	34(11.8)
투여 부위 홍반	매우 흔하게	31(10.8)
투여부위 자극, 가려움증, 발진	흔하게	9(3.1), 13(4.5), 7(2.4)
피로	흔하게	10(3.5)
무력증	흔하게	6(2.1)
보통 장애	흔하게	11(3.8)

- 파킨슨병을 동반한 치매 환자에게 이 약을 투여한 76주, 전향적, 공개라벨 시험에서 관찰된 추가적인 이상반응은 탈수, 체중감소, 공격성, 현시(흔하게)였습니다.
- 리바스티그민 캡슐을 투여받은 환자 중 파킨슨병을 동반한 치매환자에서 다음의 이상반응이 보고되었습니다 : 구역, 구토(매우 흔하게), 식욕 감소, 안절부절, 파킨슨병의 악화, 사면, 설사, 소화불량, 타액 과분비, 떨림비 증가(흔하게), 근육긴장이상, 심방세동, 발실 차단(흔하지않게).
- 4) 시험 후 자발적 보고에서 추가적으로 관찰된 이상 약물 반응 다음과 같은 시판 후 자발적 보고에 기초한 추가적 이상 약물 반응이 나타났습니다. 이는 불분명한 환자군 크기에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 측정된 빈도수는 명확히 일치하지 않을 수 있습니다.
- 드물게 : 고혈압, 투여부위 과민성, 가려움증, 발진, 홍반, 두드러기, 물집, 알레르기성 피부염
- 매우 드물게 : 빈맥, 발실차단, 심방세동, 혈전염, 발작. 이 약으로 치료한 파킨슨병 환자에서 파킨슨병(악화)이 발견되었습니다.
- 빈도 불명 : 긴입, 안절부절, 동가능부전증후군, 2기증 검사지 이상, 알레르기성 피부염(파종성), 알츠하이머형 치매 환자에서 추체외로계 증상, 알츠하이머형 치매 환자에서 떨림.

- 경구용 리바스티그민에서 추가적으로 보고된 이상 약물 반응
 - 흔하게 : 착란
 - 드물게 : 합시증, 심근경색, 심이지장 궤양
 - 매우 드물게 : 식도 파열을 동반한 심한 구토
 - 알츠하이머형 치매 환자에 대해 리바스티그민 패취를 투여한 임상시험에서 얻어진 정보
- 다음은 경증 내지 중증도의 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 2주간 리바스티그민 패취를 투여한 이중 맹검 위약군 대조 임상시험에서 보고된 이상반응(총 리바스티그민 패취 투여군에서의 발생률이 2% 이상)입니다.

	이 약 패취 10 환자수 (%)	이 약 패취 20 환자수 (%)	캡슐 6mg 1일 2회 환자수 (%)	위약 환자수 (%)	총 리바스티그민 투여군 (%)
전체 환자 수	291	303	294	302	594
이상반응을 보인 환자 수	147(50.5)	200(66.0)	186(63.3)	139(46.0)	347(58.4)
구역	21(7.2)	64(21.1)	68(23.1)	15(5.0)	85(14.3)
구토	18(6.2)	57(18.8)	50(17.0)	10(3.3)	75(12.6)
설사	18(6.2)	31(10.2)	16(5.4)	10(3.3)	49(8.2)
체중 감소	8(2.7)	23(7.6)	16(5.4)	4(1.3)	31(5.2)
어지러움	7(2.4)	21(6.9)	21(7.5)	7(2.3)	28(4.7)
식욕 감퇴	2(0.7)	15(5.0)	12(4.1)	3(1.0)	17(2.9)
두통	10(3.4)	13(4.3)	18(6.1)	5(1.7)	23(3.9)
식욕부진	7(2.4)	12(4.0)	14(4.8)	3(1.0)	19(3.2)
우울	11(3.8)	12(4.0)	13(4.4)	4(1.3)	23(3.9)
불면	4(1.4)	12(4.0)	6(2.0)	6(2.0)	16(2.7)
복통	7(2.4)	11(3.6)	4(1.4)	2(0.7)	18(3.0)
무력증	5(1.7)	9(3.0)	17(5.8)	3(1.0)	14(2.4)
불안	9(3.1)	8(2.6)	5(1.7)	4(1.3)	17(2.9)
피로	5(1.7)	7(2.3)	2(0.7)	4(1.3)	12(2.0)

- 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 이 약 패취 15를 투여한 임상시험에서 얻어진 정보
- 다음의 이상반응은 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 이 약 패취 15를 투여한 2주, 이중 맹검, 무작위 배정, 중재적 임상시험에서 보고되었습니다.(이 약 패취 투여군에서 발생률이 5% 이상).

	이 약 패취 15 투여군 n(%)	이 약 패취 5 투여군 n(%)
총 피험자 수	355	359
이상반응을 받은 피험자 수	265(74.6)	263(73.3)
투여 부위 홍반	47(13.2)	42(11.7)
초조	41(11.5)	51(14.2)
오로 감염	29(8.2)	34(9.5)
낙상	27(7.6)	21(5.8)
불면증	25(7.0)	15(4.2)
구토	25(7.0)	9(2.5)
설사	23(6.5)	19(5.3)
체중 감소	23(6.5)	11(3.1)
구역	22(6.2)	10(2.8)
우울	17(4.8)	15(4.2)
식욕 감소	17(4.8)	5(1.4)
불안	16(4.5)	16(4.5)
환각	7(2.0)	16(4.5)

8) 피부 자극

이중 맹검 대조군 임상시험에서, 투여 부위 반응은 대부분 경증에서 중증대 반응이었습니다. 투여 중단으로 이어진 투여 부위의 피부 반응의 발생 빈도는 이 약 패취 환자군에서 23% 이하로 관찰되었고, 중국인으로 대상으로 한 임상시험에서는 49% 이하, 일본인으로 대상으로 한 임상시험에서는 84% 이하였습니다. 2주, 위약 대조 임상시험에서 피부 자극 사례가 연구자에 의해 평가된 피부 자극 척도에 의해 독립적으로 수집되었으나 중대한 이상반응의 기준을 만족시키지 않는 것은 이상반응으로 취급하지 않았습니다. 관찰된 피부 자극은 대부분 약하거나 경증이었으며 중증의 비율은 이 약 패취 투여군에서 22% 이하, 위약 패취 투여군에서 10% 이하였습니다. 일본인 참여 임상에서의 이중 맹검 대조군 임상시험에서는 이 약 패취 투여군의 37% 이하였습니다.

48주, 활성 대조군 임상시험에서 피부 자극은 환자 또는 보호자에 의한 이상반응 보고서 수집되었습니다. 이 약 패취 15 그룹과 이 약 패취 10 그룹의 이중 맹검 기간인 초기 2주 동안 가장 흔하게 보고된 피부 자극 반응은 각각 투여 부위 홍반(5.7% vs. 4.6%), 투여 부위 가려움증(3.6% vs. 2.8%)였습니다. 이 약 패취 15와 이 약 패취 10 투여군 모두에서 백분율은 2주 이상에서 시간이 지남에 따라 감소하였습니다 : 각각 투여 부위 홍반(0.8% vs. 1.6%), 투여 부위 가려움증(0.4% vs. 1.2%). 총 48주간의 이중 맹검 투여 기간 동안 양쪽 투여군 모두에서 피험자의 11%가 가려움증으로 인해 투약을 중단했습니다. 투여 부위 반응은 대부분 경증에서 중증으로 갔고 중증인 경우는 피험자의 2% 미만이었습니다. 중증 알츠하이

머형 치매 환자를 대상으로 한 2주, 이중 맹검, 이중 위약군 중재적 임상시험에서 피부 자극이 이상반응으로 나타났다. 이 약 폐취 15 및 이 약 폐취 5 투여군에서 2주 동안 기장 흔하개 보고된 피부 자극 반응은 투여 부위 홍반(32% vs. 11.7%), 투여 부위 가려움증(37% vs. 22%)이었습니다. 투여 부위 홍반은 이 약 폐취 15 투여군에서 0.8%, 폐취 5 투여군에서 0.6% 피험자의 투여 중단 원인이 되었습니다. 두 개 투여군에서 투여 부위 홍반은 대부분 경증에서 중등도였습니다. 자료 수집 방법의 차이로 인해 각 연구에서 보고된 피부 자극 발생률간의 직접적인 비교는 이루어지지 않았습니다(다. 4. 일반적 주의)의 투여 부위 피부 반응 참고).

9) 코에서 재흡수를 위하여 6주 동안 662명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 10.5%(70/662명, 8.7%)로 보고되었습니다.

이 중 중대한 유해사례의 발현율은 0.46%(3/662명, 3.2%)로 사망, 뇌경색, 뇌혈관질환이 각 0.15%(1/662명, 1.2%) 조사되었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었습니다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 3.47%(23/662명, 2.4%)로 보고되었으며, 주 유해사례는 변비 0.30%(2/662명, 2.2%), 순발톱진균증 0.30%(2/662명, 2.2%), 등통증 0.30%(2/662명, 2.2%) 등으로 조사되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 0.45%(3/662명, 3.2%)로, 피부염, 피부부형, 명치불편이 각 0.15%(1/662명, 1.2%) 보고되었습니다.

10) 이 약에 대한 국내 재흡사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품용 대상으로 보고된 유해사례 보고 자료와 재흡사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서와 마찬가지로 비배 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같습니다. 다만, 이로써 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

- 방귀기름 지장: 농양
- 피부와 부속기관 지장: 스티븐스-존슨증후군

4. 일반적 주의

1) 약물 오용 및 투약 오류로 인한 과량 투여
리바스티그린 폐취의 약물 오용 및 투약 오류는 심각한 이상반응을 야기할 수 있으며 일부 사례에서 입원을 요하거나 드물게 사망에 이르는 경우도 있었습니다. 대부분의 약물 오용과 투약 오류는 기존에 불린 폐취를 제거하지 않고 새로운 폐취를 적용하거나 한 번에 여러 점의 폐취를 사용하는 것과 관계가 있었습니다. 환자 및 보호자는 이 약의 중요한 투여 방법에 대한 교육을 반드시 받아야 합니다(응용량량 중 2 투여 방법 항 참조).

2) 위장관계 장애
권장 용량을 초과하는 용량 투여는 구역, 구토, 설사, 식욕부진/식욕 감퇴, 체중 감소 등의 유의한 위장관계 이상반응과 관련됩니다. 구역, 구토, 설사와 같은 위장관계 장애가 투여 개시 그리고/또는 용량 증량 시 나타날 수 있습니다. 이들은 용량 감소에 반응할 수 있습니다. 이외에 다른 경우는 이 약의 사용을 중단합니다. 지속된 구토와 설사로 인한 탈수의 증상과 징후를 나타내는 환자에서 신속하게 발견되어 치료할 경우, 수액 정맥투여 및 용량 감소 또는 투여 중단으로 조절할 수 있습니다. 탈수는 심각한 결과를 초래할 수 있습니다.

이 약의 항상 이 약 폐취 5에서 투여를 시작하고 유지 용량인 이 약 폐취 10으로 증량하여야 합니다. 투여가 3일 이상 중단되었을 경우의 구토와 잠재적으로 중대한 후유증의 가능성을 줄이기 위해 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하여야 합니다. 간병인은 권장 용량을 초과하는 리바스티그린 폐취 사용 시 식욕 부진과 체중 감소의 가능성이 증가되고, 구역 및 구토의 발생률이 증가함을 알아야 합니다. 간병인은 이러한 이상반응이 나타나는지 모니터링하고, 발생할 시 담당의사에게 알리도록 해야 합니다. 투여가 3일 이상 중단된 경우엔 담당의사와 상의하기 전까지 다음 용량을 투여해서는 안 됨을 간병인에게 주지하는 것이 중요합니다.

① 구역 및 구토: 비교 임상시험에서, 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군의 23%에서 구역이 나타난 반면, 이 약 폐취 10 투여군 및 위약 투여군에서는 각각 7% 및 5%에서 나타났습니다. 구토는 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군 17%, 이 약 폐취 10 투여군 6%, 위약 투여군 3%에서 나타났습니다. 위약과 같이 이 약 폐취 10 투여군에서 구토로 투약을 중단한 바는 없었고(0%), 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군에서는 26%가 중단하였습니다. 중증의 구토 발생률은 위약과 이 약 폐취 10 투여군 모두 0%, 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군 1%이었습니다. 이 약 폐취 20 투여군의 21%에서 구역, 19%에서 구토가 나타났고, 29%가 구토로 인해 투약을 중단하였으며, 중증의 1%에서 입원 발생하였습니다.

② 체중 감소: 비교 임상시험에서 체중이 7% 이상 감소의 발생률이 이 약 폐취 10 투여군의 8%, 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군의 11%, 위약 투여군의 6%으로 나타났습니다. 이 약 폐취 20 투여군의 12%가 체중이 7% 이상 감소하였습니다. 체중감소가 약과 연관된 식욕부진, 구역, 구토, 설사와 어느 정도 관련이 되어있는지는 명확하지 않습니다.

③ 설사: 비교 임상시험에서 이 약 폐취 10 투여군의 6%가 설사를 보고했고, 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군에서는 5%, 이 약 폐취 20 투여군에서는 10%, 위약 투여군에서는 3%에서 나타났습니다.

④ 식욕부진/식욕감퇴: 비교 임상시험에서 이 약 폐취 10 투여군의 3%가 식욕부진 또는 식욕감소를 보였으며, 리바스티그린 캡슐 6mg 1일 2회 투여군 9%, 이 약 폐취 20 투여군 9%, 위약 투여군 2%에서 나타났습니다.

⑤ 소화성 궤양/위장관 출혈: 콜린에스테라제 저해제는 콜린 활성을 증가시키므로 이로 인한 위산분비 증가가 예상될 수도 있습니다. 따라서 설사 또는 장제 위장관 출혈의 증상이 나타나는지 면밀히 살펴보아야 하고, 특히 궤양의 병력이 있거나 NSAIDs를 복용중인 환자와 같이 궤양 발생의 위험이 증가된 환자들은 특별히 살펴보아야 합니다. 임상시험 결과에서는 위약에 비해 소화성 궤양이나 위장관 출혈의 유의한 발생률 증가를 보이지 않았습니다.

3) 마취: 이 약은 콜린에스테라제 저해제로 마취 중에 석시닐콜린형 근육이완제의 효과를 증가시키는 것으로 보입니다. 따라서 이 약은 마취제 투여 전 적당히 간격 동안 중단해야 합니다. 이 약은 다른 콜린 약 또는 항 콜린 약물과 병용시 특별한 주의가 필요합니다.

4) 심할과: 콜린 활성을 증가시키는 약물은 심박동수에: 서맥에 대한 미주신경 긴장효과를 나타낼 수 있습니다. 이 작용 기능성은 동거 부전증후군(sick sinus syndrome) 또는 기타 심실외전도이상(supraventricular cardiac conduction conditions) 환자에서 특히 중요할 수 있습니다. 여러 임상시험에서 이 약은 심할과 이상반응, 심박수 또는 혈압 변화, ECG 이상의 발생률 증가와 관련이 없었습니다.

5) 비호생식기: 이 약의 임상시험들에서 밝혀진 바는 없으나 콜린 활성을 증가시키는 약물은 요로폐쇄를 일으킬 수 있습니다.

6) 신장제

① 발작: 콜린 활성을 증가시키는 약물은 발작을 유발할 수 있는 어느 정도의 가능성이 있다고 여겨집니다. 그러나 발작의 발생은 알츠하이머병의 소견일 수도 있습니다.

② 추체외로 증상: 다른 콜린성 약물과 같이, 리바스티그린은 추체외로증상을 악화시키거나 유도할 수 있습니다. 리바스티그린 환자를 투여 받은 파킨슨병치매 환자들에서 떨림의 악화(운동 감소, 운동이상증, 보행 비정상)를 포함한, 떨림의 발생률 및 중증도 증가가 관찰되었으며 이로 인하여 이 약의 투여를 중단한 경우도 있었습니다(떨림으로 인한 투여 중단율: 리바스티그린 군 1.7%, 위약군 0%). 동 유해사례에 대한 임상적 모니터링이 권장됩니다.

7) 폐: 콜린 활성을 증가시키는 다른 약물과 같이 이 약은 천식 또는 폐쇄성 폐질환이 있는 환자들에게 주의하여 사용되어야 합니다.

8) 운전 및 기계조작 능력: 치매는 운전이나 기계 조작 능력을 점차적으로 저하시킬 수 있습니다. 또한 리바스티그린의 투여는 이러한 기능에 부정적인 영향을 미치는 이상반응을 일으킬 수 있습니다. 그러므로 리바스티그린으로 치료중인 치매 환자의 운전이나 기계 조작 능력은 담당의사에 의해 정기적으로 평가되어야 합니다.

9) 중증의 알츠하이머병 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매, 다른 형태의 치매, 기타 다른 형태의 기억력 장애(영양과 관련된 인지력 감퇴)에 대한 이 약의 사용에 대해서는 연구되지 않았습니다.

10) 투여부위 피부 반응: 리바스티그린 폐취제 투여로 투여부위 피부 반응이 발생할 수 있는데 대체로 경도 또는 중등도입니다. 피부반응 자체만으로 감작되었다고 할 수는 없으나 리바스티그린 폐취제의 사용으로 알레르기성 접촉성 피부염을 유발할 수 있습니다. 투여 부위 반응이 폐취 크기보다 더 넓게 분포하고, 더 심각한 국소반응의 증가(예: 홍반, 부종, 구진, 수포의 증가)가 있고, 폐취 제거 후 48시간 안에 유익성 있게 증상이 호전되지 않으면 알레르기성 접촉성피부염을 의심해 보아야 합니다. 이런 경우 투여를 중단해야 합니다. 이 약 폐취 투여 시 알레르기성 접촉성피부염으로 의심되는 투여부위반응이 나타났을때도 불구하고 리바스티그린을 필요로 하는 환자는 알레르기 반응 감시를 실시하여 음성반응을 확인한 후 세밀한 의학적 감독하에 리바스티그린 경구제로 전환해야 합니다. 일부환자의 경우 리바스티그린 폐취제 투여로 인해 리바스티그린 성분에 감작되어 제형과 상관없이 모든 리바스티그린환유제제를 투여할 수 없는 경우가 있을 수 있습니다. 시판 후 보고에서 투여 경로(경구, 경피)와 관계없이 리바스티그린 투여 후 과중증 피부 과반응들이 드물게 보고되었습니다. 이런 경우에는 투여를 중단하여야 합니다.

따라서 이 약을 복용하는 환자 및 그 보호자에게 이러한 사실을 주지시켜야 합니다.

5. 상호작용

1) 리바스티그린 폐취에서 연구된 특정 상호작용 연구는 수행되지 않았습니다.

2) 리바스티그린은 주로 에스테라제에 의한 가수분해를 통해 대사됩니다. Cytochrome P450 동종효소에 의해서는 최소한의 대사가 이루어집니다. 따라서, in vitro 시험에 근거하여, CYP1A2, CYP2D6,

CYP3A4/5, CYP2C1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19의 동종 효소계에 의해 대사는 약물들과의 약동학적 상호작용은 발생하지 않을 것으로 예상되며, 이 약이 다른 약물의 부틸콜린에스테라제 매개 대사를 저해할 수도 있습니다.

상호작용이 예상됨으로 병용 투여를 권장하지 않음

- 메토클로프라마이드
- 추체외로제 증상이 증대될 가능성을 고려할 때, 메토클로프라마이드와 이 약의 병용 투여는 권장되지 않습니다.
- 콜린성 시스템에 작용하는 약물

이 약의 약력학적 효과의 관점에서, 효과와 증대될 가능성이 있기 때문에 이 약은 다른 콜린유사제제와 동시에 투여해서는 안 됩니다. 이 약은 항콜린 작용약물(예: 옥사부틴, 톨테로딘)의 활성을 방해할 수도 있습니다.

- 속시메토론 근육 이완제

콜린에스테라제 저해제로서, 이 약은 마취 상태 동안 속시메토론 근육 이완제의 효과를 증대시킬 수 있습니다.

고려해야 할 상호 작용

· 베타 차단제

이 약과 다양한 베타차단제(이테놀을 포함)를 함께 사용할 때, (실심을 일으킬 수도 있는) 서맥을 유발할 수 있는 부가적인 효과와 과잉효과가 있습니다. 심장 선택적 베타 차단제의 가장 큰 위험과 관련된 것으로 예상되지만, 다른 베타 차단제를 사용한 환자에서도 역시 보고되었습니다.

니코틴의 상호작용

집단 약동학 분석을 통해, 하루 최대 12mg의 리바스티그린을 캡슐을 경구 투여한 알츠하이머형 치매 환자(흡연자: 75명, 비흡연자: 59명)에서 니코틴이 이 약의 경우 청소율을 23% 증가시키는 것으로 나타났습니다.

일반적인 병용 투여 약물과의 상호작용

간경장 지원자들에 대한 연구에서 경구용 리바스티그린과 디곡신, 와파린, 디아제팜, 플루옥세틴 시에서 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 리바스티그린은 와파린으로 유도된 프로트롬빈 시간 증가에 영향을 주지 않습니다. 리바스티그린과 디곡신 병용후 후 심전도에 대한 부적절한 효과는 관찰되지 않았습니다. 이 약과 흔하게 병용 처방되는 약물들(예: 제산제, 진통제, 혈당강화제, 중추작용성 혈압강화제, 칼슘채널 차단제, 수축 작용제(notropic drug), 협심증 치료제, NSAIDs, 에스트로겐, 진정제, 벤조디아제핀) 및 항히스타민제와 병용투여로 이 약의 약동학적 변화나 임상적 관련이 있는 이상반응의 위험이 증가되지 않았습니다.

3) 치매 환자들의 연구에서, 경구용 리바스티그린과 리스페리돈의 병용 투여가 어떠한 임상적으로 연관된 이상반응을 일으키는 것이 관찰되지 않았습니다. 그러나 리스페리돈은 파킨슨병 치매 환자를 예외 사용금지입니다. 리바스티그린과 항콜린제(벤조디아제핀 제제), 정신병 치료제(리스페리돈 제제), 항경련제 또는 항우울약과 병용 경험은 없습니다. 리바스티그린과 레보도파(벤세라지드 또는 카비도파와 병용)를 병용하여 투여받은 파킨슨병 환자 치매 치료의 또 다른 연구에서 임상적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성: 임신할 가능성이 있는 여성에 대한 이 약의 효과는 알려지지 않았습니다.

2) 임부: 수태한 동물에서 리바스티그린 그리고/또는 대체체가 태반을 통과했으며, 사람에서는 알려지지 않았습니다. 리바스티그린은 동물실험에서 기형발생이 없었으나, 임부에 대한 이 약의 안전성이 충분히 확립되어 있지 않으므로 이 약 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에 투여하도록 합니다.

3) 수유부: 리바스티그린을 젖에 투여투여하였을 때 리바스티그린과 그 대체체의 농도가 혈청에 비해 모유에서 약 2배 더 높았습니다. 리바스티그린이나 시판 모유로 이행되는지의 여부가 밝혀지지 않았으므로 리바스티그린 투여 중에 수유를 하지 않습니다.

4) 생식력: 암수 랫드에서 친세대 및 그 다음 세대의 생식력이나 번식 능력에 대한 이 약의 이상반응은 관찰되지 않았습니다. 사람에게서의 생식능력에 대한 이 약의 효과는 알려지지 않았습니다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 유효성 및 안전성에 대한 연구가 수행되지 않았으므로 투여가 권장되지 않습니다.

8. 고령자에 대한 투여

알츠하이머병 치매환자에 이 약 폐취를 투여한 연구에서 리바스티그린의 노출에 대해 나이의 영향은 없었습니다.

9. 광량투여시의 처리

1) 증상 및 징후
대부분의 우발적인 과량투여는 어떤 임상징후나 임상 증상에 영향을 끼치지 않았고 거의 대부분의 환자들만이 이 약 투여를 계속했습니다. 이 약의 과량투여 시, 구역, 구토, 설사, 복통, 어지러움, 떨림, 두통, 기면, 사색, 혼란 상태, 담 분비 증가, 고혈압, 환각, 권태감이 나타났습니다. 콜린에스테라제 저해제와 과량투여 된 경우에는 중증 구역, 구토, 침분비, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡 저하, 허탈, 경련이 특징인 콜린성 위기를 초래할 수 있습니다. 근육 쇠약이 나타날 수 있으며, 호흡기 근육에 나타낸다면 사망을 초래할 수도 있습니다. 심정활동에 대한 콜린에스테라제 저해제의 미주신경긴장효과로 인해 서맥 및/또는 실신이 나타날 수 있습니다.

조심 혹은 투약 실수로 인한 이 약 폐취제의 과량투여가 시판 후 조사에서 보고되었고, 임상에서도 드물게 보고되었습니다. 이 약의 과량투여와 관련하여 치명적인 결과가 드물게 보고되었고, 이 약 과량의 관련성은 명확하지 않습니다. 과량투여의 증상과 그 결과는 환자가 다양하게 나타내며, 과량투여 결과의 중증도는 과량투여한 양과 상관관계가 있을 것으로 예상하였으나 그렇지지는 않았습니다.

2) 처리

폐취 제거 후 리바스티그린의 혈장 반감기는 약 344시간이고 아세틸콜린에스테라제 억제 기간은 약 91시간이므로, 과량투여 후 무중상인 경우에도 폐취를 즉시 제거하고 이후 24시간 동안 사용하지 않도록 합니다.

과량투여 후 중증의 구역 및 구토를 동반한 경우에는 진통제 사용이 고려되어야 합니다. 과량투여의 모든 경우와 마찬가지로 일반적인 보조처방을 활용해야 합니다. 다른 이상반응 발현의 경우에는 필요에 따라 증상적 치료가 행해져야 합니다. 과다한 과량투여 일 경우에는 아트로핀이 사용될 수 있습니다. 초기용량은 아트로핀 0.03mg/kg을 정맥주사하고, 필요시에는 임상반응에 따라 중량하는 것이 권장됩니다.

해독제로 스코폴라민을 사용하는 것은 권장되지 않습니다. 또한 이 약의 반감기는 짧기 때문에 과량 투여시 투석(혈장투석, 복막투석 또는 혈액여과)은 임상적으로 사용되지 않습니다.

10. 적용상의 주의

폐취 부작력의 저하를 방지하기 위해 크림, 로션 또는 파우더를 적용한 피부에 폐취를 부착해서는 안 됩니다.

11. 기타

1) 발암성 및 유전자 변이
랫드와 마우스를 이용한 경구 발암성 시험에서, 최대 용량(랫드 1.1mg/kg/day, 마우스 1.6mg/kg/day)에서의 리바스티그린의 발암성은 나타나지 않았습니다.

마우스를 이용한 폐취제 발암성 시험에서 리바스티그린 0.75mg/kg/day 용량까지의 투여는 발암성을 나타내지 않았습니다. 이 용량에서 평균 리바스티그린의 혈장 노출(AUC)은 임상시험에서 권장용량을 투여받은 알츠하이머병 치매 환자에서 관찰된 노출에 비해 0.3~0.4배였습니다.

2) 생식독성
리바스티그린 폐취제로 수행된 수태 및 생식능력에 대한 시험은 수행되지 않았습니다. 1.1mg/kg/day 용량으로 랫드에 경구 투여한 리바스티그린은 수태 및 생식능력에 영향을 미치지 않았습니다.

■ 저장방법: 기밀용기, 30°C이하에서 보관

■ 사용유효기간: 제조로부터 24개월

■ 포장단위

· 리바메론캡슐 5 30매
· 리바메론캡슐 10 30매

※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 사용 기한, 경과, 변질, 변태, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

㉠=등록상표

■ 제품문의처: 고객센터전화 (080-405-1238)

「약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.」

※ 이 첨부문서 개정일자 (2015년 1월 3일) 이후 변경된 내용은 www.twin.com에서 고객센터전화 (080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최초개정일자: 2015. 01. 03

TMSRMP-2

제조의뢰자



환인제약(주)

경기도 안성시 공단로 50

제조사 신일제약(주)

충청북도 충주시 앙성면 복상골길 28