전문의약품

약효분류 : 119 기타의 중추신경용약

부광 리바스티그민 패취 5 / 부광 리바스티그민 패취 10

011918

【원료약품 및 그 분량】

부광리바스티그민패취5 : 이 약 1매(5cm²) 중, 유효성분 : 리바스티그민(EP) ······ 9mg
첨가제 : 스티렌계 점착용액, 실리코나이즈드폴리에스테르필름, 폴리에스테르/폴리에틸렌필름
부광리바스티그민패취10 : 이 약 1매(10cm²) 중, 유효성분 : 리바스티그민(EP) ······ 18mg
첨가제 : 스티렌계 점착용액, 실리코나이즈드폴리에스테르필름, 폴리에스테르/폴리에틸렌필름

【성상】 모서리가 둥근 베이지색의 사각형의 패취

【효능・효과】 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료, 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료

【용법・용량】 리바스티그민 패취의 단위 면적에 따른 24시간 당 방출량은 다음과 같다.

단위 면적(cm²)	주성분의 함량	24시간 당 방출량
5	9mg	4.6mg
10	18mg	9.5mg
15	27mg	13.3mg

1. 용량

1) 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료

- 시작용량 : 1일 1회 이 약 패취 5로 투여를 시작한다. 최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 이 약 패취 10으로 증량하도록 해야 한다.
- 유지용량 : 권장되는 1일 유지 용량은 이 약 패취 10이다. 초기 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량하며, 치료적 유익성이 있는 한 이 약 패취 10의 투여를 지속한다. 이 약 패취 10을 투여하는 동안 의미있는 인지능 및/또는 기능의 저하를 보인 환자는 이 용량을 6개월 이상 투여하였고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 이 약 패취 15까지 증량할 수 있다.

2) 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료

- 1일 1회 이 약 패취 5로 투여를 시작한다. 이후 이 약 패취 10으로 증량하며, 계속하여 이 약 패취 15까지 증량하여야 한다. 현재 용량에 대해 내약성이 좋은 경우에 한해 증량 하고, 이전 용량을 최소 4주 투여한 후 증량을 고려할 수 있다.
- 중증 알츠하이머형 치매에 대한 유효 용량은 이 약 패취 15이다.

3) 투약의 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 한다. 투여가 3일 미만 동안 중단되었다면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 투여가 수일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량한다. 투여 재개 후 이상 반응이 지속되는 경우, 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투여해야 한다.

4) 캡슐에서 전환 - 리바스티그민 캡슐을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 경구용 약물을 마지막으로 투여 한 다음 날부터 패취를 사용하도록 한다.

- 1일 6mg 미만 용량의 경구용 리바스티그민 : 이 약 패취 5
- 1일 6mg~12mg 용량의 경구용 리바스티그민 : 이 약 패취 10

2. 투여방법

이 약은 1일 1회 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 상부 또는 하부, 팔의 상부 또는 가슴의 털이 없으며 깨끗하고 상처 없는 건조한 부위에 부착한다. 24시간이 지난 후에 부착되어 있는 패취를 제거한 다음 새 패취로 교체해야 한다.

이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다.

- 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다.
- 부착된 패취는 24시간 후에 새로운 것으로 교체되어야 한다. 1회에 1매의 패취만 적용한다.
- 패취를 홍반, 자극 또는 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다. 패취를 연속적으로 같은 해부학적 위치에 붙일 수는 있으나 잠재적인 자극을 피하기 위해 매일 다른 부위에 붙이는 것이 권장된다.(예 : 등 상부의 다른 위치)
- 한 번 부착된 부분에는 14일 동안 다시 부착하지 않는다.
- 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 30초간 눌러준다.
- 패취가 떨어진 경우, 하루 중 남은 시간 동안 새로운 패취를 붙인 후 다음 날 평소와 같은 시간에 교체해야 한다.
- 패취는 목욕이나 더운 날씨를 포함한 일상적인 상황에서 투여될 수 있다.
- 패취는 외부의 발열원(예 : 과다한 햇빛, 사우나, 일광욕 등)에 장시간 노출 되어서는 안된다.
- 패취를 잘라 사용하지 않는다.
- 패취를 붙이거나 제거한 후에는 손을 비누로 깨끗이 씻는다. 패취를 붙인 후 손이 눈에 닿았거나 눈이 충혈 되면, 즉시 충분한 물로 헹구고, 개선되지 않으면 의료 전문가와 상담해야 한다.

3. 체중 50kg 미만 환자에 대한 투여

더 많은 이상 반응을 경험할 수 있으므로 용량 증량 시 주의해야 한다. 주의하여 증량하고 이상 반응 발생(예 : 심한 구역 또는 구토)에 대해 모니터하며 이러한 이상 반응이 발생했을 경우 용량의 감소를 고려한다.

4. 신장애 환자에 대한 투여

용량 조정은 필요치 않다.

5. 간장애 환자에 대한 투여

임상적으로 유의미한 간장애가 있는 환자들은 더 많은 이상반응을 경험할 수 있다. 이런 환자들을 대상으로 유지용량인 이 약 패취 10보다 높은 용량으로 조정할 때는 주의해야 한다. 경구 투여제제에서 관찰된 비와 마찬가지로, 경도 내지 중등도 간장애 환자에서는 노출이 증가되므로 개별 내약성에 따라 용량 적정에 특히 주의한다. 중증 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았으므로, 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에게 투여하지 말 것

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 체중이 50kg 미만인 환자 : 더 많은 이상반응을 경험할 수 있고 이로 인해 투여가 중단될 수 있다. 이상반응에 대해 주의하여 용량을 조정하고 모니터하며 (예 : 과다한 구역 또는 구토) 이런 이상반응이 발생할 경우 용량 감소를 고려한다.

3. 이상반응

1) 이 약 패취 10을 투여 받은 환자의 전반적인 이상 반응 발생률은 리바스티그민 캡슐을 투여 받은 환자들에서의 발생률보다 낮았다. 이 약을 투여 받은 환자들에서 가장 많이 흔하게 발생한 이상 반응은 구역, 구토였고, 이 약 패취 20(17.4 mg/24 h)과 캡슐 투여군에서 비슷한 비율로 발생하였다. 그러나 두 이상 반응 모두 이 약 패취 10을 투여 받은 그룹에서 더 낮은 비율로 발생했다. 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 구역과 구토를 포함한 위장관계 반응이었으며, 특히 용량 적정 중에 보고되었다.

2) 다음은 알츠하이머성 치매 환자 2687명을 대상으로 24주 - 48주 동안 이 약 패취제 전 용량에 대해 수행된 무작위배정, 대조군 임상 시험에서 보고된 이상 반응이다. 이상 반응은 빈도순으로 열거되었으며 가장 흔하게 발생한 이상 반응부터 차례로 나열되었다. 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000), 매우드물게(<1/10,000)

대사 및 영양 장애	
흔하게	식욕부진, 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, 심실위주기외수축)
위장관 장애	
매우 흔하게	구역
흔하게	구토, 설사, 소화불량, 복통
흔하지 않게	소화성 궤양, 위장관 출혈(예 : 출혈성 십이지장염)
신장 및 비뇨기계 장애	
흔하게	요실금
피부 및 피하조직 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
검사치	
흔하게	체중 감소
감염 및 감염증	
흔하게	요로 감염

*중국인 환자가 참여한 24주간의 대조군 임상에서 기면은 "흔하게" 보고되었다.
**일본인 환자가 참여한 24주간의 대조군 임상에서, 투여 부위 홍반, 투여 부위 부종, 투여 부위 가려움증, 접촉성 피부염은 "매우 흔하게" 보고되었다.

3) 다음은 파킨슨병을 동반하는 치매 환자들을 대상으로 24주동안 공개 라벨로 진행된 임상시험에서 보고된 이상반응이다.

	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)
현기증	흔하게	16(5.6)
기면	흔하게	12(4.2)
운동감소증	흔하게	11(3.8)
운동완만증	흔하게	10(3.5)
톱니바퀴 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)
투여부위자극, 가려움증, 발진	흔하게	9(3.1), 13(4.5), 7(2.4)
피로	흔하게	10(3.5)
무력증	흔하게	6(2.1)
보행 장애	흔하게	11(3.8)

- 파킨슨병을 동반한 치매 환자에게 이 약을 투여한 76주, 전향적, 공개라벨 시험에서 관찰된 추가적인 이상반응은 탈수, 체중감소, 공격성, 환시(흔하게)였다.
- 리바스티그민 캡슐을 투여받은 환자 중 파킨슨병을 동반한 치매환자에서 다음의 이상반응이 보고되었다 : 구역, 구토(매우 흔하게), 식욕 감소, 안절부절, 파킨슨병의 악화, 서맥, 설사, 소화불량, 타액 과분비, 땀분비 증가(흔하게), 근육긴장이상, 심방세동, 방실차단(흔하지않게).

4) 시판 후 자발적 보고에서 추가적으로 관찰된 이상 약물 반응 - 다음과 같은 시판 후 자발적 보고에 기초한 추가적 이상 약물 반응이 나타났다. 이는 불분명한 환자군 크기에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 측정된 빈도수는 명확히 일치하지 않을 수 있다.

- 드물게 : 고혈압, 투여부위 과민성, 가려움증, 발진, 홍반, 두드러기, 물집, 알레르기성 피부염
- 매우 드물게 : 빈맥, 방실차단, 심방세동, 췌장염, 발작. 이 약으로 치료한 파킨슨병 환자에서 파킨슨병(악화)이 발견되었다.
- 빈도 불명 : 간염, 안절부절, 동기능부전증후군, 간기능 검사치 이상, 알르레기성 피부염(파종성), 알츠하이머형 치매 환자에서 추체외로계 증상, 알츠하이머형 치매 환자에서 떨림.

5) 경구용 리바스티그민에서 추가적으로 보고된 이상 약물 반응

- 흔하게 : 착란
- 드물게 : 협심증, 심근경색, 십이지장 궤양
- 매우 드물게 : 식도 파열을 동반한 심한 구토

6) 알츠하이머형 치매 환자에 대해 리바스티그민 패취를 투여한 임상 시험에서 얻어진 정보 - 다음은 경증 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 24주간 리바스티그민 패취를 투여한 이중 맹검 위약군 대조 임상 시험에서 보고된 이상 반응(총 리바스티그민 패취 투여군에서의 발생률이 2% 이상)이다.

	이 약 패취 10 환자수(%)	이 약 패취 20 환자수(%)	캡슐 6mg 1일 2회 환자수(%)	위 약 환자수(%)	총 리바스티그민 패취 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)

7) 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 이 약 패취 15를 투여한 임상 시험에서 얻어진 정보 - 다음의 이상반응은 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 이 약 패취 15를 투여한 24주, 이중 맹검, 무작위 배정, 중재적 임상 시험에서 보고되었다.(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 보인 피험자 수	265(74.6)	263(73.3)
투여 부위 홍반	47(13.2)	42(11.7)
초조	41(11.5)	51(14.2)
요로 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 임상 시험에서, 투여 부위 반응은 대부분 경증에서 중등도 반응이었다. 투여 중단으로 이어진 투여 부위의 피부 반응의 발생 빈도는 이약 패취 환자군에서 2.3% 이하로 관찰되었고, 중국인을 대상으로 한 임상 시험에서는 4.9% 이하, 일본인을 대상으로 한 임상 시험에서는 8.4% 이하이었다. 24주, 위약 대조 임상 시험에서 피부 자극사례가 연구자에 의해 평가된 피부 자극 척도에 의해 독립적으로 수집되었으나 중대한 이상 반응의 기준을 만족시키지 않는 것은 이상 반응으로 취급하지 않았다. 관찰된 피부 자극은 대부분 약하거나 경증이었고 중증인 비율은 이약 패취 투여군에서 2.2% 이하, 위약 패취 투여군에서 1.0% 이하였다. 일본인 참여 임상에서의 이중 맹검 대조군 임상 시험에서는 이약 패취 투여군의 3.7% 이하였다. 48주, 활성 대조군 임상 시험에서 피부 자극은 환자 또는 보호자에 의한 이상 반응 보고로 수집되었다. 이 약 패취 15 그룹과 이 약 패취 10 그룹의 이중 맹검 기간인 초기 24주 동안 가장 흔하게 보고된 피부 자극 반응은 각각 투여 부위 홍반(5.7% vs. 4.6%), 투여 부위 가려움증(3.6% vs. 2.8%)였다. 이 약 패취 15와 이 약 패취 10 투여군 모두에서 백분율은 24주 이상에서 시간이 지남에 따라 감소하였다.: 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 1.1%가 가려움증으로 인해 투약을 중단했다. 투여 부위 반응은 대부분 경증에서 중등도였고 중증인 경우는 피험자의 2% 미만이었다. 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 한 24주, 이중 맹검, 이중 위약군 중재적 임상 시험에서 피부 자극이 이상 반응으로 나타났다. 이 약 패취 15 및 이 약 패취 5 투여군에서 24주동안 가장 흔하게 보고된 피부 자극반응은 투여 부위 홍반(13.2% vs. 11.7%), 투여 부위 가려움증 (3.7% vs. 2.2%) 이었다. 투여 부위 홍반은 이 약 패취 15 투여군에서 0.8%, 패취 5 투여군에서 0.6% 피험자의 투여 중단의 원인이 되었다. 두 개 투여군에서 투여 부위 홍반은 대부분 경증에서 중등도였다. 자료 수집 방법의 차이로 인해 각 연구에서 보고된 피부 자극 발생률간의 직접적인 비교는 이루어지지 않았다. ("4. 일반적 주의"의 투여 부위 피부 반응 참고)

9) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 662명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 10.57%(70/662명, 81건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례의 발현율은 0.45%(3/662명, 3건)로 사망, 뇌경색, 뇌혈관사고가 각 0.15%(1/662명, 1건) 조사되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 3.47%(23/662명, 24건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 변비 0.30%(2/662명, 2건), 손발톱진균증 0.30%(2/662명, 2건), 등통증 0.30%(2/662명, 2건) 등으로 조사되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 0.45%(3/662명, 3건)로, 피부염, 피부병변, 명치불편이 각 0.15%(1/662명, 1건) 보고되었다.

10) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같다. 다만, 이로써 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다. • 방어기전 장애 : 농양 • 피부와 부속기관 장애 : 스티븐스-존슨증후군

4. 일반적 주의

1) 약물 오용 및 투약 오류로 인한 과량 투여 - 리바스티그민 패취의 약물 오용 및 투약 오류는 심각한 이상반응을 야기할 수 있으며 일부 사례에서 입원을 요하거나 드물게 사망에 이르는 경우도 있었다. 대부분의 약물 오용과 투약 오류는 기존에 붙인 패취를 제거하지 않고 새로운 패취를 적용하거나 한번에 여러 장의 패취를 사용하는 것과 관계가 있었다. 환자 및 보호자는 이 약의 중요한 투여 방법에 대한 교육을 반드시 받아야 한다(용법용량 중 '2. 투여 방법'항 참조).

2) 위장관계 장애 - 권장 용량을 초과하는 용량 투여는 구역, 구토, 설사, 식욕부진/식욕 감퇴, 체중 감소등의 유의한 위장관계 이상반응과 관련된다. 구역, 구토, 설사와 같은 위장관계 장애가 투여 개시 그리고/또는 용량 증량 시 나타날 수 있다. 이들은 용량 감소에 반응할 수 있다. 이외에 다른 경우는 이 약의 사용을 중지한다. 지속된 구토와 설사로 인한 탈수의 증상과 징후를 나타내는 환자에서 신속하게 발견되어 치료할 경우, 수액 정맥투여 및 용량 감소 또는 투여 중단으로 조절할 수 있다. 탈수는 심각한 결과를 초래할 수 있다. 이 약은 항상 이 약 패취 5에서 투여를 시작하고 유지 용량인 이 약 패취 10으로 증량하여야 한다. 투여가 3일 이상 중단되었다면 중증의 구토와 잠재적으로 중대한 후유증의 가능성을 줄이기 위해 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하여야 한다. 간병인은 권장 용량을 초과하는 리바스티그민 패취 사용 시 식욕부진과 체중 감소의 가능성이 증가되고, 구역 및 구토의 발생률이 증가함을 알아야 한다. 간병인은 이러한 이상반응이 나타나는지 모니터링하고, 발생할 시 담당의사에게 알리도록 해야 한다. 투여가 3일 이상 중단된 경우엔 담당의사와 상의하기 전까지 다음 용량을 투여해선 안 됨을 간병인에게 주지하는 것이 중요하다.

① 구역 및 구토 : 비교 임상시험에서, 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여군의 23%에서 구역이 나타난 반면, 이 약 패취 10 투여군 및 위약 투여군에서는 각각 7% 및 5%에서 나타났다. 구토는 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군 17%, 이 약 패취 10 투여군 6%, 위약 투여군 3%에서 나타났다. 위약과 같이 이 약 패취 10 투여군에서 구토로 투약을 중단한 비는 없었고(0%), 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군에서는 2%가 중단하였다. 중증의 구토 발생률은 위약과 이 약 패취 10 투여군 모두 0%, 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여군 1% 이었다. 이 약 패취 20 투여 군의 21%에서 구역, 19%에서 구토가 나타났고, 2%가 구토로 인해 투약을 중단하였으며, 중증의 구토는 1%에서만 발생하였다.

② 체중감소 : 비교 임상시험에서 체중이 7% 이상 감소의 발생률이 이 약 패취 10투여 군의 8%, 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군의 11%, 위약 투여 군의 6%으로 나타났다. 이 약 패취 20 투여 군의 12%가 체중이 7% 이상 감소되었다. 체중감소가 약과 연관된 식욕부진, 구역, 구토, 설사와 어느 정도 관련이 되어있는지는 명확하지 않다.

③ 설사 : 비교 임상시험에서 이 약 패취 10 투여 군의 6%가 설사를 보였고, 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군에서는 5%, 이 약 패취 20 투여 군에서는 10%, 위약 투여 군에서는 3%에서 나타났다.

④ 식욕부진/식욕감퇴 : 비교 임상시험에서 이 약 패취 10 투여 군의 3%가 식욕부진 또는 식욕감소를 보였으며, 리바스티그민 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군 9%, 이 약 패취 20투여 군 9%, 위약 투여 군 2%에서 나타났다.

⑤ 소화성 궤양/위장관 출혈 : 콜린에스테라제 저해제는 콜린 활성을 증가시키므로 이로 인한 위산분비 증가가 예상될 수도 있다. 따라서 활성 또는 잠재 위장관 출혈의 증상이 나타나는지 면밀히 살펴보아야 하고, 특히 궤양의 병력이 있거나 NSAIDs를 복용중인 환자들과 같이 궤양 발생의 위험이 증가된 환자들은 특별히 살펴보아야 한다. 임상시험 결과에서는 위약에 비해 소화성 위궤양이나 위장관 출혈의 유의한 발생률 증가를 보이지 않았다.

3) 마취 : 이 약은 콜린에스테라제 저해제로 마취 중에 석시닐콜린형 근이완제의 효과를 증강시키는 것으로 보인다. 따라서 이 약은 마취제 투여 전 적당한 간격동안 중단해야 한다. 이 약은 다른 콜린 양 또는 항 콜린 약물과 병용시 특별한 주의가 필요하다.

4) 심혈관 : 콜린 활성을 증가시키는 약물은 심박동수(예, 서맥)에 대한 미주신경 긴장효과를 나타낼 수 있다. 이 작용 가능성은 동기능부전증후군(sick sinus syndrome) 또는 기타 심실위전도이상(supraventricular cardiac conduction conditions) 환자에서 특히 중요할 수 있다. 여러 임상시험에서 이 약은 심혈관 이상반응, 심박수 또는 혈압 변화, ECG 이상의 발생율 증가와 관련이 없었다.

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

6) 신경계

① 발작 : 콜린 활성을 증가시키는 약물은 발작을 유발할 수 있는 어느 정도의 가능성이 있다고 여겨진다. 그러나 발작의 활성은 알츠하이머병의 소견일 수도 있다.

② 추체외로 증상 : 다른 콜린성 약물과 같이, 리바스티그민은 추체외로증상을 악화시키거나 유도할 수 있다. 리바스티그민 캡슐을 투여 받은 파킨슨병치매 환자들에서 떨림의 악화(운동완만, 운동이상증, 보행 비정상을 포함), 떨림의 발생률 및 중증도 증가가 관찰되었으며 이로 인하여 이 약의 투여를 중단한 경우도 있었다(떨림으로 인한 투여 중단율: 리바스티그민군 1.7%, 위약군 0%). 동 유해사례에 대한 임상적 모니터링이 권장된다.

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

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

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

10) 투여부위 피부 반응 : 리바스티그민 패취제 투여로 투여부위 피부반응이 발생할 수 있는데 대체로 경도 또는 중등도이다. 피부반응 자체만으로 감작되었다고 할 수는 없으나 리바스티그민 패취제의 사용으로 알레르기성 접촉성 피부염을 유발할 수 있다. 투여 부위 반응이 패취 크기보다 더 넓게 분포하고, 더 심각한 국소반응의 증거(예. 홍반, 부종, 구진, 수포의 증가)가 있고, 패취 제거 후 48시간 안에 유의성 있게 증상이 호전되지 않으면 알레르기성 접촉성피부염을 의심해 보아야 한다. 이런 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약 패취 투여 시 알레르기성 접촉성피부염으로 의심될만한 투여부위반응이 나타났음에도 불구하고 리바스티그민을 필요로 하는 환자는 알레르기 반응 검사를 실시하여 음성반응을 확인한 후 세밀한 의학적 감독하에 리바스티그민 경구제로 전환해야 한다. 일부환자의 경우 리바스티그민 패취제 투여로 인해 리바스티그민 성분에 감작되어 제형과 상관없이 모든 리바스티그민함유제제를 투여할 수 없는 경우가 있을수 있다. 시판 후 보고에서 투여 경로(경구, 경피)와 관계없이 리바스티그민 투여 후 파종성 피부 과민반응이 드물게 보고되었다. 이런 경우에는 투여를 중단하여야 한다. 따라서 이 약을 복용하는 환자 및 그 보호자에게 이러한 사실을 주지시켜야 한다.

11) 이 약은 위험 소인을 가진 환자에서 torsades de pointes 발생 위험이 되는 서맥을 유발할 수 있다. torsades de pointes 발생 위험이 큰 환자(예: 비대상성 심부전증, 최근 발생한 심근경색증, 서맥, 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증의 소인, QT연장 및 torsades de pointes 발생을 유발하는 것으로 알려진 약물과 병용투여하는 환자)를 치료할 때는 주의하도록 한다(3. 이상반응 및 5. 상호작용 참조).

5. 상호작용

1) 리바스티그민 패취에서 연구된 특정 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

2) 리바스티그민은 주로 에스테라제에 의한 가수분해를 통해 대사된다. Cytochrome P450 동종효소에 의해서는 최소한의 대사가 이루어진다. 따라서, In vitro 시험에 근거하여, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19의 동종 효소계에 의해 대사되는 약물들과의 약동학적 상호작용은 발생하지 않을 것으로 예상되나, 이 약이 다른 약물의 부틸콜린에 스테라제 매개 대사를 저해할 수도 있다.

상호작용이 예상되므로 병용 투여를 권장하지 않음

- 메토클로프라미드 - 추제외로계 증상이 증대될 가능성을 고려할 때, 메토클로프라미드와 이 약의 병용 투여는 권장하지 않는다.
- 콜린성 시스템에 작용하는 약물 - 이 약의 약력학적 효과의 관점에서, 효과가 증대될 가능성이 있기 때문에 이 약은 다른 콜린유사제제와 동시에 투여해서는 안 된다. 이 약은 항콜린 작용약물(예: 옥시부티닌, 톨터로딘)의 활성을 방해할 수도 있다.
- 숙사메토늄 근육 이완제 - 콜린에스테라제 저해제로서, 이 약은 마취 상태 동안 숙사메토늄 근육 이완제의 효과를 증대시킬 수 있다.

고려해야 할 상호 작용

- 베타 차단제 - 이 약과 다양한 베타차단제(아테놀롤 포함)를 함께 사용할 때, (실신을 일으킬 수도 있는) 서맥을 유발할 수 있는 부가적인 효과가 보고되었다. 심장 선택적 베타 차단제는 가장 큰 위험과 관련될 것으로 예상되지만, 다른 베타 차단제를 사용한 환자에서도 역시 보고되었다.

니코틴과의 상호작용

집단 약동학 분석을 통해, 하루 최대 12mg의 리바스티그민을 캡슐을 경구 투여한 알츠하이머형 치매 환자(흡연자 : 75명, 비흡연자 : 549명)에서 니코틴이 이 약의 경구 청소율을 23% 증가시키는 것으로 나타났다.

일반적인 병용 투여 약물과의 상호작용

건강한 지원자들에 대한 연구에서 경구용 리바스티그민과 디곡신, 와파린, 디아제팜, 플루옥세틴 사이에서 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 리바스티그민은 와파린으로 유도된 프로트롬빈 시간 증가에 영향을 주지 않는다. 리바스티그민과 디곡신 병용투여 후 심전도에 대한 부적절한 효과는 관찰되지 않았다. 이 약과 흔하게 병용 처방되는 약물들(예 : 제산제, 진토제, 혈당강하제, 중추작용성 혈압강하제, 칼슘채널 차단제, 수축 작용제(inotropic drug), 협심증 치료제, NSAIDs, 에스트로겐, 진통제, 벤조디아제핀 및 항히스타민제)과의 병용투여로 이 약의 약동학적 변화나 임상적 관련이 있는 이상반응의 위험이 증가되지 않았다.

3) 치매 환자들의 연구에서, 경구용 리바스티그민과 리스페리돈의 병용 투여가 어떠한 임상적으로 연관된 이상반응을 일으키는 것이 관찰되지 않았다. 그러나 리스페리돈은 파킨슨병 치매 환자들에게 사용금기이다. 리바스티그민과 항불안제(벤조디아제핀 제외), 정신병 치료제(리스페리돈 제외), 항경련제 또는 항우울약과의 병용 경험은 없다. 리바스티그민과 레보도파(벤세라지드 또는 카비도파와 병용)를 병용하여 투여받는 파킨슨병 환자 치매 치료의 또 다른 연구에서 임상적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성 : 임신할 가능성이 있는 여성에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없다.

2) 임부 : 수태한 동물에서 리바스티그민 그리고/또는 대사체가 태반을 통과했으나, 사람에서는 알려지지 않았다. 리바스티그민은 동물실험에서 기형발생이 없었으나, 임부에 대한 이 약의 안전성이 충분히 확립되어 있지 않으므로 이 약 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에 투여하도록 한다.

3) 수유부 : 리바스티그민을 랫드에 경구투여하였을 때 리바스티그민과 그 대사체의 농도가 혈장에 비해 모유에서 약 2배 더 높았다. 리바스티그민이 사람 모유로 이행되는지의 여부가 밝혀지지 않았으므로 리바스티그민 투여 중에 수유를 하지 않는다.

4) 생식력 : 암수 랫드에서 친세대 및 그 다음 세대의 생식력이나 번식 능력에 대한 이 약의 이상반응은 관찰되지 않았다. 사람에서의 생식능력에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

알츠하이머병 치매환자에 이 약 패취를 투여한 연구에서 리바스티그민의 노출에 대해 나이의 영향은 없었다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 및 징후 - 대부분의 우발적인 과량투여는 어떤 임상징후나 임상 증상에 영향을 끼치지 않았고 거의 대부분의 환자들이 이 약 투여를 계속했다. 이 약의 과량투여 시, 구역, 구토, 설사, 복통, 어지러움, 떨림, 두통, 기면, 서맥, 혼란 상태, 땀 분비 증가, 고혈압, 환각, 권태감이 나타났다. 콜린에스테라제 저해제가 과량투여 된 경우에는 중증 구역, 구토, 침분비, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡 저하, 허탈, 경련이 특징인 콜린성 위기를 초래할 수 있다. 근육 쇠약이 나타날 수 있으며, 호흡기 근육에 나타난다면 사망을 초래할 수도 있다. 심장활동에 대한 콜린에스테라제 저해제의 미주신경긴장효과로 인해 서맥 및/또는 실신이 나타날 수 있다. 남용 혹은 투약 실수로 인한 이 약 패취제의 과량투여가 시판 후 조사에서 보고되었고, 임상에서도 드물게 보고되었다. 이 약의 과량투여와 관련하여 치명적인 결과가 드물게 보고되었고, 이 약과의 관련성은 명확하지 않다. 과량투여의 증상과 그 결과는 환자마다 다양하게 나타나며, 과량투여 결과의 중증도는 과량투여한 양과 상관관계가 있을 것으로 예상하였으나 그렇지는 않았다.

2) 처치 - 패취 제거 후 리바스티그민의 혈장 반감기는 약 3.4시간이고 아세틸콜린에스테라제 억제 기간은 약 9시간이므로, 과량투여 후 무증상인 경우에도 패취를 즉시 제거하고 이후 24시간 동안 사용하지 않도록 한다. 과량투여 후 중증의 구역 및 구토를 동반한 경우에는 진토제 사용이 고려되어야 한다. 과량투여의 모든 경우와 마찬가지로 일반적인 보조방법을 활용해야 한다. 다른 이상반응 발현의 경우에는 필요에 따라 증상적 치료가 행해져야 한다. 과다한 과량투여일 경우에는 아트로핀이 사용될 수 있다. 초기용량은 아트로핀황산염 0.03mg/kg을 정맥주사하고, 필요시에는 임상반응에 따라 증량하는 것이 권장된다. 해독제로 스코폴라민을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 또한 이 약의 반감기는 짧기 때문에 과량 투여시 투석(혈장투석, 복막투석 또는 혈액여과)은 임상적으로 사용되지 않는다.

10. 적용상의 주의

패취 부착력의 저하를 방지하기 위해 크림, 로션 또는 파우더를 적용한 피부에 패취를 부착해서는 안 된다.

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 리바스티그민의 발암성은 나타나지 않았다. 마우스를 이용한 패취제 발암성 시험에서 리바스티그민 0.75mg/kg/day 용량까지의 투여는 발암성을 나타내지 않았다. 이 용량에서 평균 리바스티그민의 혈장 노출(AUC)은 임상시험에서 권장용량을 투여받은 알츠하이머병 치매 환자에서 관찰된 노출에 비해 0.3-0.4배였다.

2) 생식독성 - 리바스티그민 패취제로 수행된 수태 및 생식능력에 대한 시험은 수행되지 않았다. 1.1mg/kg/day 용량으로 랫드에 경구 투여된 리바스티그민은 수태 및 생식능력에 영향을 미치지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 30℃이하에서 보관

【포장단위】 30매

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(http://www.drugsafe.or.kr→의약품유해사례보고)에 알리도록 하십시오.
※ 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)의약품 정보 참조
※ 만일, 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품이 발견된 경우에는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환해 드립니다.

부광약품주식회사
제조의뢰자 : 부광약품(주) 경기도 안산시 단원구 능안로 47
제조자 : 명문제약(주) 경기도 화성시 향남읍 제약공단 2길 26

국민 건강을 위해 꾸준히 노력해 온 저희 부광약품은 소비자의 편의를 위해 부광약품이 통화료를 부담하는 소비자 상담실을 운영하고 있습니다. 제품 문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 지금 전화해 주십시오.

♣ 소비자 상담실 : TEL 080-933-2233 http://www.bukwang.co.kr

※ 이 첨부문서 작성일자(2018년 01월 19일)이후 변경된 내용은 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.