

치매치료제

리바스톤캡슐 1.5mg 3.0mg

(리바스티그민피타르산염)

【**인약물용 및 그 분량**】 1 캡슐 중

• 리바스톤캡슐 1.5mg

유효성분：리바스티그민피타르산염(USP) 2.4mg(리바스티그민으로서 1.5mg)

기타첨가제：규소하이드로젤정제물로스, 상, 하부 황색의 경질캡슐, 스테아르산나트리움, 옥수수전분

• 리바스톤캡슐 3.0mg

유효성분：리바스티그민피타르산염(USP) 4.8mg(리바스티그민으로서 3.0mg)

기타첨가제：규소하이드로젤정제물로스, 상, 하부 오렌지색의 경질캡슐, 스테아르산나트리움, 옥수수전분

【**상상**】

리바스톤캡슐 1.5mg：흰색-미황색의 분말이 든 상, 하부 황색의 경질캡슐제

리바스톤캡슐 3.0mg：흰색-미황색의 분말이 든 상, 하부 오렌지색의 경질캡슐제

【**작용·효과**】

1. 경증~중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료

2. 경증~중등도 파킨슨병 관련 치매증상의 치료

특용방법：리바스티그민은 1일 2회 아침, 저녁 식사와 함께 경구투여 한다.

○ 성인

1. 경증~중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료

초기증상인 리바스티그민으로서 1일 3mg이며 각 환자별로 2주 이상의 간격을 두고 최고최대용량인 혹은

최대 권장용량인 1일 12mg으로 증량시키도록 한다. 이 약은 임상시험에서 1일 6mg 및 그 이상의

용량에서 더 큰 효력을 보였기 때문에 대부분 환자에게 대한 필요용량 범위는 1일 6~12mg이 추천된다.

간격되는 용량 조절법

이 약으로서 1회 1.5mg을 1일 2회 최소 2주 동안 투여 후 환자성이 옹호된 용량을 3mg씩 1일 2회로

증량할 수 있다. 연이은 증량은 1일 4.5mg을 1일 2회 투여하고 내성이 출다면 최소 2주 투여후 1회

6mg을 1일 2회로 증량할 수 있다. 임상시험에：구역, 구토, 복통 혹은 식욕감퇴이나 체중감소가

관찰되면 1회 혹은 그 이상 용량을 생략할 수 있다. 하지만 이상반응이나 체중감소가 지속되면 1일

용량을 이전의 일회용 내약성을 반만 용량으로 감소시키기도 한다.

2. 경증~중등도 파킨슨병 관련 치매증상의 치료

파킨슨병과 관련된 치매 환자를 대상으로 한 대인 임상시험에서 리바스티그민으로서 1일 3~12mg을

1일 2회 투여하였다. (1회 1.5~6mg을 1일 2회 투여하였다.). 초기용량은 이 약으로서 1회 1.5mg을

1일 2회 투여하여 각 용량간 최소 4주의 간격을 두고 환자의 내약성에 따라 연속적으로 1회 3mg을

1일 2회 투여한 후, 1회 4.5mg을 1일 2회, 이후 1회 6mg을 1일 2회로 증량할 수 있다.

이상반응(예를 들면, 구역, 구토, 복통 또는 식욕감퇴), 체중증가 또는 체중으로 증상(예를 들면, 진전)이

치로 승 감질되는 경우, 투여를 1회 또는 여러번 중지하면, 이런 증상이 감소할 수 있다. 만약 이상반응이

지속된다면 1일 용량을 일시적으로 이전의 내성이 잘 유지된 용량으로 감량하거나 치료의 중단을 고려 할

수 있다.

3. 최대권상용량

이 약으로서 1회 6 mg을 1일 2회 경구투여한다.

4. 저투여

이상반응의 발생빈도와 중증도는 일반적으로 고용량에서 증가한다. 3일 이상 동안 투여가 중단되면 1일

최저용량으로 투여를 다시 시작하고 위에서 언급한 대로 적정하여야 한다.

○ 간장애 및 신장애 환자:

1. 중등도 신장애 및 경증~중등도 간장애 환자에서는 노출이 증가되므로 더 많은 이상반응이 나타날 수

있다. 따라서 개별 내약성에 따라 용량 조절에 특히 주의한다.

2. 중증 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았으므로 투여하지 않는다.

○ 소아:

이 약은 소아를 대상으로 시험된 적이 없으므로 소아에게 투여를 권장하지 않는다.

【**사용상의 주의사항**】

1. **다른 환자에는 투여하지 말 것.**

1) 이 약의 주성분인 리바스티그민, 다른 카바메이트 유도체 또는 이 약의 다른 구성성분에 과민증

환자

2) 중증의 간장애 환자(아직 이런 환자연구가 시험된 적이 없음.)

3) 리바스티그민 패치제 투여 중 이 알레르기성 성숙성피부염으로 의심되는 투여부위용 병력이 있는

환자

2. **다른 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 동투전증후군, 심반세 및 방싹집합현미경도에 등 삼정질환 환자

2) 위궤양, 심이식장 폐양 환자 또는 소화성궤양의 병력이 있는 환자

3) 천식 및 폐쇄성질환 환자

4) 요폐 및 방싹 환자

5) 추체외로장애 환자

3. **이상반응**

이상반응 발현빈도는 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(1/10,000보다 구분하였다.

1) 가장 많이 보고된 이상 반응은 구역(38%), 구토(23%)를 포함한 위장관계 이상반응이었고, 이는 특히 용량 적정기간 동안이었다. 임상시험에서 남성보다 여성 환자가 위장관계 이상반응과

체중감소가 더 빈번히 발생하는 것으로 나타났다.

2) 다음은 이 약으로 치료받은 알츠하이머형 치매환자에서 보고된 이상반응이다.

(1) 감염：매우 드물게 요로감염증

(2) 청각계：흔하게 초조, 혼돈, 불안, 흔하지 않게 불면, 우울, 매우 드물게 현각

(3) 신장계：매우 흔하게 어지러움(19%), 흔하게 두통, 졸음, 진전, 흔하지 않게 살인, 드물게 경련, 매우 드물게 추체외로 증상(파킨슨병 의약 효과)

(4) 심혈관계：드물게 협심증, 심근경색증, 매우 드물게 심부정맥(예：서맥, 방실실차, 심방세동, 빈맥)

(5) 혈관계：매우 드물게 고혈압

(6) 소화기：매우 흔하게 구역(38%), 구토(23%), 설사(15%), 식욕부진(11%), 흔하게 복통, 소화불량, 드물게 위궤양 및 심이식장 폐양, 매우 드물게 위상관 출혈, 해당성, 식도파열과 관련된 증후 구토

(7) 피부 및 피하조직：흔하게 발한증가, 드물게 발진, 가려움

(8) 전신：흔하게 피로, 무력증, 근대감, 흔하지 않게 냉사신

(9) 기타：흔하게 체중 감소, 흔하지 않게 비정상적 간기능검사치

3) 피부진박인상후군(스킨리프-존슨 증후군)은 이 약물 다른 약과 병용하여 복용한 한 환자에서 나타났다.

4) 파킨슨병과 관련된 치매 환자를 대상으로 수행된 24주간 임상시험 기간 동안 보고된 이상반응은 다음과 같다.

		복니바퀴강조(3.1), 운동저하증(2.4)	복니바퀴강조(0.3), 운동저하증(0.3)	운동이상증(0.6), 근육긴장이상증(0.6)
흔하지 않게			근육긴장이상증(0.8)	근육긴장이상증(0.6)

【**전문의약품**】

8) 다른 콜린유사제처처처처 처럼 증가 후 이상반응이 짧게 나타날 수 있기 때문에 용량 적정한다.

파킨슨병 환자는 위장관 이상반응뿐 아니라 파킨슨병 증상(주로 진전)의 악화 또한 경험할 수 있다.

이러한 이상반응은 대부분 용량 감소로 해결할 수 있고, 만약 그렇지 않다면 치료를 중단해야한다.

파킨슨병 치매 환자의 임상연구에서 어지러움 및 리라지제의 수치는 위약에 비해 이 약 투여 시 더 빈번하게 상승하였다. 효소의 증가와 임상적 해상률과의 상관관계는 없다. 임상적 증상이 해상증을 연상시킬 경우, 환자는 혈중 아밀로이드와 리라제의 증가 가능성에 대해 감사를 받아야한다.

9) 알츠하이머형 치매 및 파킨슨병과 관련된 치매는 문헌 능력 또는 기저 능력의 점진적인 저하를 유발시킬 수 있다. 리바스티그민은, 특히 치료를 시작하거나 증량할 때 어지러움과 졸음을 유발할 수 있다. 그러나 이 약으로 치료중인 환자에게 운동기능 장애가 관찰되지 않았으며 이 약으로 치료중인 치매 환자의 존재보다 기저 조작 능력은 담당의사에 의해 규칙적으로 평가되어야 한다.

10) 중증의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매, 다른 형태의 치매, 기타 다른 형태의 기억력 장애(연령과 관련된 외적에 한하여)에 대한 이 약의 사용에 대해서는 연구되지 않았다.

11) 이 약은 다른 콜린유사제와의 마찬가지로 추체외로계 증상을 악화시키거나 유발할 수 있다.

파킨슨병과 관련된 치매 환자에서 진전의 위험(운동완만, 운동이상증, 보행 비정상성을 포함), 진전의 발생률 및 중증도 증가가 관찰되었으며 이로 인하여 이의 투여를 중단한 경우도 있었다(신선도 인한 투여 중단율：리바스티그민 1.7%, 위약군 0%). 통 유해사례에 대한

심각성 모니터링이 권장된다.

12) 알츠하이머형 치매 환자는 케슨이 감소할 수 있다. 이는 환자에서 이 약을 포함한 콜린에스테라제 저해제 5종중 3종의 관련 연구였다. 그러므로 치료받은 환자의 치증을 모니터링 해야 한다.

13) 체중 50kg 이하의 환자에서 더 빈번한 이상반응을 경험할 수 있으며, 이상반응으로 인한 투여 증가가 더 빈번할 수 있다.

14) 알츠하이머형과 다른 유형의 치매를 구분할 수 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머형 치매의 진단과 치료에 있어 경험있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 진단은 인정된 지령에：DSM IV, ICD 10에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보호자들이 환자의 악발 증상을 적정적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다.

15) 투여부위 피부 반응：리바스티그민 패치제 투여로 투여부위 피부반응이 발생할 수 있는데 대체로 경도 또는 중증도이다.

피부반응을 재발성으로 감작되었다고 할 수는 있으나 리바스티그민 패치제의 사용으로 알레르기성 접촉성 피부염을 유발할 수 있다. 투여 부위 반응이 패치 제거보다 더 넓게 분포하고, 더 심한

국소적인 국소적인 증가(예, 홍반, 부종, 구진, 수포의 증가)가 있고, 패치 제거 후 48시간

이후 유약성 의제 증상이 요전되지 않으면 알레르기성 접촉성피부염을 의심해 보아야 한다.

이런 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약 패치 투여 시 알레르기성 접촉성피부염으로 의심될만한 투여부위용이나 나타났을에도 불구하고 리바스티그민을 필요로 하는 환자는 알레르기 반응 감사를 실시하여 음반반응을 확인한 후 세밀한 의학적 감독하에 리바스티그민 경구제로 전환해야 한다.

일부환자의 경우 리바스티그민 패치제 투여로 인해 리바스티그민 신분에 감작되어 처방과 상관없이 매우 리바스티그민 함유제제를 투여할 수 있는 경우가 있을 수 있다.

시판 후 보고에서 투여감각(경구, 경피)과 관계없이 리바스티그민 투여 후 알레르기성 발진(파두성)이 드물게 보고되었다. 이런 경우에도 투여를 중단하여야 한다. 따라서 이 약을 복용하는 환자 및 그 보호자에게 이러한 사실을 주의시키라 한다.

16) 이 약은 위장 소인을 가진 환자에서 torsades de pointes 발성 위험이 되는 서맥을 유발할 수 있다.

torsades de pointes 발성 위험이 큰 환자(예：비대성성 심부전증, 최근 발생한 심근경색증, 심맥, 지질불평형과 저칼륨사용혈증의 소인, Q1연성 및 torsades de pointes 발성을 유발하는 것으로 알려진 약물과 병용투여하는 환자)를 치료할 때는 주의하여야 한다(3 이상반응 및 5, 상호작용 참조).

5. **상호작용**

1) 리바스티그민은 주로 에스테라라제에 의한 가수분해를 통해 대사된다. CYP-450 동종효소에 의해서는 최소한의 대사가 이루어진다. 따라서 in vitro 시험에 근거하여, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 의 동종 효소계에 의해 대사되는 다른 약물들과의 약동학적 상호작용은 발생하지 않을 것으로 예상되나, 이 약이 다른 약물의 부활글리메스테라제 매개 대사를 저해할 수도 있다.

상호 작용이 예상되지는 않음 투여를 중단하지 않음

● 메토글로프라이드

치매외계로 증상이 증대될 가능성을 고려할 때, 메토글로프라이드와 이 약의 병용 투여는 권장하지 않는다.

● 글린성 시스템에 작용하는 약물

이 약의 약력학적 효과와 관성에서, 효과가 증대될 가능성이 있기 때문에 이 약은 다른 콜린유사제들과 동시에 투여해서는 안 된다. 이 약은 황 콜린 작용 약물(예：옥시부리딘, 돌리르탄의)의 활성을 방해할 수도 있다.

● 글시메타논 근육 이완제

콜린에스테라제 저해제로서, 이 약은 마취 동안 숙시메타논 근육 이완제의 효과를 증대시킬 수 있다.

● 기타 다른 약물

이 약과 다양한 배타지단체이테를용 포함해 함께 사용할 때, (실심을 일으킬 수도 있는) 서맥을 유발할 수 있는 부가적인 효과가 보고되었다. 심장 선택적 베타 차단제는 가장 큰 위험과 관련된 것으로 예상되지만, 다른 베타 차단제를 사용한 환자에서도 역시 보고되었다.

니트르탄의 상호작용

장단 이의 동화 분석을 통해, 하루 최대 12mg의 리바스티그민을 캡슐로 경구 투여한 알츠하이머형 치매 환자층환자는：75분, 비흡연자：54.9분에서 니트린이 이 약의 경구 청심율을 23% 증가시키는 것으로 나타났다.

일반적인 병용 투여 약물과의 상호작용

간단한 환자사물에 대한 연구에서 이 약(3 mg 만회용법)과 디곡신, 오피리인, 디아제팜, 플루록세틴

사에서 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약은 오파마니온 유도된 프로토플린 시간 증가에 영향을 주지 않는다. 이 약과 디곡신 병용투여 후 신전도에 대한 부적절한 효과는 관찰되지 않았다.

이 약과 흔하게 병용 처방되는 약물들(예：제산제, 진통제, 항당뇨제, 중추작용성 항콜린제, 갑상선갑

상제갑상선 차단제, 수족 작용제(inotropic drug), 합심작용제, NSAIDs, 에스트로겐, 진통제, 갑상선다이하증 및 항히스타민제)과의 병용투여는 이 약의 약력학적 변화나 임상적 관련이 있는 이상반응의 위험이 증가되지 않았다.

2) 치매 환자들의 연구에서, 이 약과 리스레리돈의 병용투여가 어떠한 임상적으로 연관된 이상반응을 일으키는 것이 관찰되지 않았다. 그러나 리스레리돈은 파킨슨병 치매 환자들에게 사용금지이다. 이 약과

항콜린제(벤조디아제핀 제제), 정신병 치료제(리사페리돈 제제), 항경련제 또는 항우울약과의 병용 경험은 없다. 이 약과 레보도파(메마라지드 또는 카르보도파)와 병용을 병용하여 투여받은 파킨슨병 환자 치매 치료의 또 다른 연구에서 임상적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았다.

6. **임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 기왕기여성：임산할 가능성이 있는 여성에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없다.

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

3) 수유부：리바스티그민을 투여한 동물에서 경구투여하였을 때 리바스티그민과 그 대사체의 농도가 젖에 비해

모유에서 약 2배 더 높았다. 리바스티그민이 사람 모유로 이행되는지의 여부가 밝혀지지 않았으므로 리바스티그민 투여 중에 수유를 하지 않는다.

4) 생식력：암 수컷에서, 친세대 및 그 다음 세대의 생식력이나 번식 능력에 대한 이 약의 이상반응은 관찰되지 않았다. 사람에게의 생식능력에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없다.

7. **소아에 대한 투여**

소아의 질환에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험이 수행된 바 없으므로, 이 약은 소아에서 사용이 권장되지 않는다.

8. **과량투여시의 대처**

1) 증상 및 징후

대부분의 과량투여 과량투여는 어떤 임상증후나 임상상징에 영향을 끼치지 않았고 거의 대부분의 환자들이 이 약 투여를 계속한다.

이 약의 과량투여 시, 구역, 구토, 설사, 복통, 어지러움, 팔림, 두통, 기면, 서맥, 혼란 상태, 위 분비 증가, 고혈압, 현각, 관대감이 나타났다. 글린에스테라제 저해제 투여로 인한 경우에는 중증 구역, 구토, 침범, 발한, 서맥, 저혈압, 초조증하, 경증의 중증의 콜린성 위기를 초래할 수 있다. 근육 쇠약이 나타날 수 있으며 호흡기근력에 나타날때나 사망을 초래할 수도 있다.

심장질환에 대한 콜린에스테라제 저해제의 미주신경전조로 인해 서맥, 기면/또는 실신이 나타날 수 있다.

이 약의 과량 투여와 관련하여 치명적인 결과가 드물게 보고되었고, 이 약과의 관련성은 명확하지 않다. 과량 투여의 증상과 그 결과는 환자마다 다양하게 나타나며 그 결과의 중증도는 과량 투여한 양과 상관관계가 있을 것으로 예상하였으나 그렇지는 않았다.

2) 처치

리바스티그민의 혈장 반감기는 약 1시간이고 아세틸콜린에스테라제 억제 기간은 약 9시간이기 때문에, 과량투여 후에도 무중상성인 경우에는 그 이후 24시간 동안 이 약을 투여하지 않도록 한다.

그동안투여 후 중증의 구역 및 구토를 동반한 경우에는 진통제 사용이 고려되어야 한다.

과량투여의 모든 경우와 마찬가지로 일반적이지는 보조방법을 활용하여 한다. 다른 이상반응 발현의 경우에는 필요에 따라 증상적 치료가 행해져야 한다.

과대한 과량투여한 경우에는 아트로핀이 사용될 수 있다. 초기용량은 아트로핀(항신장 0.03 mg/kg)을 초과하지 않도록 하고, 필요시에는 임상반응에 따라 증량하는 것이 권장된다. 해독제로 스크롤라민을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 또한 이 약의 반감기는 짧기 때문에 과량투여 시 투석/혈액투석, 복막투석 또는 혈액회과는 임상적으로 사용되지 않는다.

9. **보안 및 취급상의 주의사항**

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 비합리적이지 않으므로 이를 주의한다.

10. **기타**

1) 만성 독성

카토, 마우스, 개에 투여한 독성 시험에서, 과도한 약력학적 효과의 유일한 보고가 있었다.

그와 특이성 독성은 없었다. 글린 자극에 대한 이런 동물들의 높은 민감도 때문에, 사람에 노출시 안전성에 관한 한계를 개선하기 위한 동물 연구가 불가하였다.

2) 돌연변이

실험실 말초 림프구의 염색제 이상 시험을 제외하고, 최대 임상 용량보다 104배 고용량에서 리바스티그민은 표준 in vivo, in vitro 시험들에서 돌연변이성을 나타내지 않았다. in vivo 실험 대사는 음성이었다.

3) 발달성

카토와 마우스 시험에서 최대 내약 용량에서의 발달성은 발견되지 않았으나 리바스티그민과 그 활성대사체의 노출이 사람에서도 높지 않았다. 체포본적에 근거하여, 리바스티그민과 그 활성대사체의 노출은 1일 최대 용량 12 mg 투여 후 사람에 대한 노출과 대략 동등하였다.

용량 비교시 사람의 최대 치료용량의 대략 6배가 실험동물에 투여되었다.

4) 기형발생

동물에서 리바스티그민은 태반을 통과하고 유즙으로 이행된다. 임신한 랫드와 토끼에 경구 투여한 리바스티그민 28 캡슐/상자(14 캡슐/PPP×2)

【**포장형태**】 28 캡슐/상자(14 캡슐/PPP×2)

【**저장방법**】 7개월간, 실온(1~30℃)보관

【**사용기간**】 제조일로부터 36 개월

【**제조업체**】진양제약(주) / 강원도 원주시 지명면 신평로 34

【**제조지**】(주)미네르바 / 경상북도 경산시 진양읍 공판6224월 18

※ [최신 제품 정보 확인 방법] 이 홈페이지 작성일자(2021.07.28) 이후 변경된 내용은 신양제약 홈페이지(www.jinyangpharm.com)나 고객센터(02-3470-0350)을 통하여 확인할 수 있습니다.

※ 본 제품을 복용하기 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어야 하며, 사용설명서는 본 제품과 함께 보관하십시오.

※ 본 약물은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입사를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 부작용 피내극자 신장：한국약리품질안전관리원(1644-6223)

【**진양제약**】

【**신양제약**】

WK-1