

알츠하이머병 치료제

우수의약품제조관리기준

KGMP적격지정업체

전 문 의 약 품

메만젠정 5밀리그램

(메만틴염산염)

- 성분·함량：1정 중
- 유효성분：메만틴염산염(USP).....5mg(메만틴으로서 4,155mg)

· 첨가제(동물유래)：유당수화물(소의 우유), 스테아르산나그네소산(소 또는 돼지의 기름)

· 첨가제：경질무수구산, 미결정셀룰로오스, 오파드라이현색(85F18422), 탈크, 포비돈
- 성상：흰색의 원형 필름코팅정제
- 효능·효과
- 중증도에서 중증의 알츠하이머병 치료

- 용법·용량
- 치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에 한해 시작한다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 한다. 이 약의 임상적 유효성이 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가한다. 이 약은 1일1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 한다. 필요한 경우, 이 약은 1일2회 용법으로 투여할 수 있다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.
1. 성인
- 용량증가：1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg 씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 한다.
- 첫째 주(1일~7일)：1일 5mg을 7일간 투여한다.
- 둘째 주(8일~14일)：1일 10mg을 7일간 투여한다.
- 셋째 주(15일~21일)：1일 15mg을 7일간 투여한다.
- 넷째 주부터：1일 20mg을 투여한다.
- 유지용량：관정되는 유지용량은 1일 20mg이다.
2. 노인
- 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg이다.
3. 신장에 환자
- 경증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율: 50~80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 30~49 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량 증가 방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있다.
- 중증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 5~29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 한다.
4. 간장에 환자
- 경증 또는 중증증의 간장에 환자 (Child-Pugh A, Child-Pugh B)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 간장에 환자에서는 메만틴 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.

- 사용상의 주의사항
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 2) 중증의 간장애 환자
- 3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 5 mL/min)
- 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당(젓당)분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자
- 2) 아만타딘, 케타민 또는 메스트로메트르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제를 병용 투여하는 환자. 이들 약물은 이 약과 동일한 수용체에 작용하므로 부작용 (주로 중추신경계 관련) 발생 비율이 증가하거나 부작용 지속 시간이 연장될 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
- 3) 뇨 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변경, 알칼리성 음료의 대량 섭취 또는 신세뇨관성산증(RTA, renal tubulary acidosis), Proteus bacteria에 의한 심한 요로 감염 환자의 경우 뇨 pH를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 모니터링한다.
- 4) 최근의 심근경색, 울혈성 심부전증, 조절되지 않은 고혈압이 있는 환자. 대부분의 임상시험에서 이들 환자는 제외되었기 때문에 자료가 없다.

3. 이상반응
- 경증에서 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 실시된 이 약을 투여한 1,784명의 환자와 위약을 투여한 1,595명의 환자를 포함한 임상시험에서 전반적인 이상반응 발생률은 위약과 비슷하였으며, 이상반응은 대체로 경미함에서 중증도의 강도를 보였다. 위약(속임약) 투여군에 비해 이 약 투여군에서 발생율이 높은 이상반응 중 가장 빈번히 발생한 이상반응은 어지러움(Dizziness)(6.3% 대 5.6%), 두통(5.2% 대 3.9%), 변비(4.6% 대 2.6%), 졸림(3.4% 대 2.2%), 고혈압(4.1% 대 2.8%)이었다. 이 약 시판 후 임상시험에서 축적된 이상반응은 아래 표와 같다. 같은 빈도군 내에서는 중대한 순으로 이상반응을 표시하였다.
- 기관계 분류에 따른 이상반응 발생빈도는 다음과 같이 분류하였다.：
- 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 에서 1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000 에서 1/100), 드물(≥1/10,000 에서 1/1,000), 매우 드물(1/10,000, 빈도 불명

감염과 침습	흔하지 않음	진균감염
면역계 장애	흔함	약물 과민반응
	흔함	졸림
정신계 장애	흔하지 않음	혼돈
	흔하지 않음	환각
	알려지지 않음	정신병 반응 ²⁾
신경계 장애	흔함	어지러움(Dizziness)
	흔함	균형장애
	흔하지 않음	걸음이상
심장 장애	매우 드물	발작
	흔하지 않음	심부전
혈관계 장애	흔함	고혈압
	흔하지 않음	정맥혈전증/혈전색전증
호흡기계 장애	흔함	호흡곤란
	흔함	변비
소화기계 장애	흔하지 않음	구토
	알려지지 않음	체중감 ²⁾
	흔함	간 기능검사 수치 상승
간담도계 장애	알려지지 않음	간염
	흔함	두통
전신장애 및 투여부위 상태	흔하지 않음	피로

¹⁾환각은 중증 알츠하이머병 환자에서 주로 관찰되었다.

²⁾시판 후 경험에서 보고된 예외적인 예
알츠하이머병은 우울증, 자살관념, 자살과 관련이 있었으며, 시판 후 경험에서 이러한 사례가 보고되었다.

4. 상호작용
- 1) 이 약의 약리학적 효과와 작용기전으로 인하여 다음과 같은 반응이 나타날 수 있다：
- 이 약과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제는 레보도파, 도파민 효능 및 항콜린성 약물의 효능과 부작용을 증강시킬 수 있다.

● 이 약은 바르비탈계 약물 및 항정신병 약물의 효능을 감소시킬 수 있다.

● 단트롤렌이나 비클로펜과 같은 골격근이완제와 병용투여하면 이들 약물의 효능에 영향을 미칠 수 있으므로 용량 조절이 필요하다.

● 아만타딘, 케타민 또는 메스트로메트르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제와 병용투여하면 약물독성 정신병과 같은 중추신경계 부작용을 유발할 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

● 이 약과 페니토인과의 병용투여 시 위험에 대한 중례 보고가 있었다.

● 시메티딘, 나니딘, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌 및 니코틴 등은 이 약과 동일한 배설 경로를 거치므로 병용투여하면 이 약물의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다.

● 이 약은 하이드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide)의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

● 시판 후 경험에서 와파린과 함께 투여 시 INR(international normalized ratio) 증가가 예외적으로 보고되었다. 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았으나, 경구용 항응고제와 병용 시 프로트롬빈 시간 또는 INR의 모니터링이 필요하다.
- 2) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 단회투여 약동학 연구에서 memantine과 glyburide/metformin 또는 donepezil과의 약물 상호작용은 나타나지 않았다.
- 3) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 memantine은 galantamine의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 이 약은 실험실 조건(in vitro)에서 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, 플라빈 함유 모노옥시게나제, 에폭사이드 하이드라라제 및 황산화 반응을 저해하지 않았다.
5. 임부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 임부：임부를 대상으로 한 연구가 없으므로 임상 자료는 없으나 동물실험에서 태자의 성장을 감소하는 위험 가능성이 나타났다. 따라서 임부 또는 임신 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유효성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.
- 2) 수유부：이 약의 모유로의 이행 여부는 밝혀지지 않았으나 이 약의 지용성을 고려하면 가능성이 있다. 따라서 이 약을 투여하는 경우, 수유를 중단해야 한다.
6. 소아에 대한 투여
- 소아 및 18세 미만의 청소년에 대하여는 이 약에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
7. 과량 투여시의 처치：임상시험이나 시판 후 경험에서 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.
- 1) 증상：
- 비교적 과량(200mg/일, 105mg/일, 각각 3일간) 복용 시 피로감, 무력감 그리고/또는 설사 등의 증상 또는 무증상이 나타났다. 140mg 이하 또는 알려지지 않은 용량의 과량에서는 중추신경계 증상(혼돈, 졸음, 졸림, 어지러움(Vertigo), 초조, 공격성, 환각, 걸음장애) 그리고/또는 소화기계 증상(구토, 설사)이 나타났다. 가장 심한 과량 투여 예로는, 이 약을 2,000mg까지 과량 복용한 환자에서 중추신경계 증상(10일간 혼수상태, 이후에 경보임 및 초조)이 나타났다. 이 환자는 대증요법과 혈장분리반출술 치료 후 영구적인 후유증 없이 회복되었다.
- 다른 과량 투여 예로, 이 약을 400mg까지 과량 복용한 한 환자에서 안절부절, 정신병, 환시, 경련, 졸림, 혼미, 무의식과 같은 중추신경계 증상이 나타났으며, 이 환자 또한 회복되었다.
- 2) 치료：
- 과량 복용 시의 처치는 대증요법을 실시한다. 특별한 해독제는 없으며, 활성성분 약물을 제거하기 위하여 위세척, 약용탄 투여(잠재적인 장-간 재순환 방지), 요산성화, 강제이뇨 등의 일반적인 방법을 적절하게 사용한다. 일반적인 중추신경계 과다자극(overstimulation) 증상과 징후를 보이는 경우에는 주의 깊은 대증 임상 치료를 고려해야 한다.
8. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향：이 약의 투여 대상인 중증도에서 중증(심한 증상)의 알츠하이머병 환자는 일반적으로 운전 및 기계 조작능 장애 상태이다. 더욱이 이 약은 환자의 반응성에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 외래 환자의 경우 운전 및 기계 조작시 특별한 주의하도록 경고해야 한다.
9. 보관 및 취급상의 주의사항
- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
10. 의약품동등성시험 정보^{*)}
- 가. 시험약 에이디메드정10밀리그램(메만틴염산염[고려제약(주)]과 대조약 에빅사정(메만틴염산염[한국른드백(주)]을 2×2 교차 시험 으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 메만틴을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이 내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-240hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	에빅사정(메만틴염산염) [한국른드백(주)]	831.6±167.6	11.44±1.88	3.50 (2.00~8.00)	57.35±9.91
시험약	에이디메드정10밀리그램 (메만틴염산염[고려제약(주)])	818.8±151.3	11.56±1.60	3.00 (2.00~8.00)	55.61±8.84
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9638~ log 1.0119	log 0.9851~ log 1.0448	—	—
(AUC, C _{max} , t _{1/2} 평균값±표준편차, T _{max} 중앙값(범위), n=34)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

- 나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 에이디메드정5밀리그램(메만틴염산염[고려제약(주)])은 대조약 에이디메드정10밀리그램(메만틴염산염[고려제약(주)])과의 비교용을 시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

^{*)}. 이 약은 고려제약(주) 에이디메드정5밀리그램(메만틴염산염)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 고려제약(주)에 위탁 제조하였음.

- 저장방법：밀폐용기, 실온보관(1~30℃)
- 사용기간：제조일로부터 36개월
- 포장단위：30정/병, 100정/병
- 제조의뢰자：(주)테라젠이텍스/ 경기도 안산시 단원구 산단로68번길 58
- 제조자：고려제약(주)/ 경기도 이천시 신둔면 원적로 69-10



- ※ 의약품은 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하시고, 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
- ※ 본 의약품은 우수의약품 제조관리기준(KGMP) 적격업체에서 제조하여 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.
- ※ 구입시 사용기한 또는 유효기간이 경과되었거나 변질·변태·오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)의 의약품 정보를 참조하세요.
- ※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원의(의약품이상사례보고)에 알려 주시기 바랍니다.
- ※ 부작용 피해구제 신청：한국의약품안전관리원(1644-6223)
- ※ 이 첨부문서의 개정일 이후 변경된 내용은 02)3463-7110이나 www.etexpharm.co.kr 에서 확인할 수 있습니다.