

에빅사® 10 mg/g

메만틴염산염

알츠하이머병 치료제

에빅사는 독일 Merz사에 의해 개발되어 덴마크의 H. Lundbeck A/S사가 전세계적으로 판매하는 새로운 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료제 입니다. 이 약의 주성분 메만틴은 글루타메이트 (glutamate) 수용체의 서브타입 (subtype)인 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체에 대한 비경쟁적 길항제로, 시냅스 내 상승된 글루타메이트 (glutamate)에 의해 병리적으로 활성화되는 NMDA 수용체를 길항하여 학습 및 기억능력 등과 관련된 생리활성을 유지시켜 알츠하이머병 (Alzheimer's Disease) 치료효과를 나타내는 새로운 작용기전의 치료약물입니다.

- 원료약품 및 그 분량**
이 약 100g중
- 유효성분: 메만틴염산염(별규) 1.0g(메만틴으로서 0.831g)
- 첨가제(보존제): 소르빈산칼륨 0.2g
- 기타 첨가제: 소르비톨 70%, 정제수

- 성상** 갈색병에 든 무색에서 미황색의 투명한 용액
- 효능·효과** 중등도에서 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 시작합니다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 합니다. 이 약의 임상적 유효성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가합니다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있습니다.

액제를 병 또는 펌프에서 입안으로 직접 붓거나 펌프하면 안되며, 반드시 동봉된 펌프를 사용하여 숟가락 또는 물컵에 뿔내어 복용해야 합니다.

펌프의 1회 펌프량은 0.5 mL (0.5 g)이며, 메만틴염산염 5 mg (메만틴으로서 4.16 mg)에 해당합니다.

1. 성인
용량증가 : 1일 최대용량은 20mg (액제 2mL : 10mg(2회 펌프씩 1일 2회)이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg (액제 0.5mL : 1회 펌프씩) 증량하여 유지용량에 도달하도록 합니다.

첫째 주 (1일~7일)	1일 액제 0.5 mL (5 mg)을 7일간 투여합니다.
둘째 주 (8일~14일)	1일 액제 1 mL (5 mg씩 1일 2회)을 7일간 투여합니다.
셋째 주 (15일~21일)	1일 액제 1.5 mL (아침에 10 mg, 저녁에 5 mg)을 7일간 투여합니다.
넷째 주부터	1일 액제 2 mL (10 mg씩 1일 2회)을 투여합니다.

유지용량 : 권장되는 유지용량은 1일 20mg (액제 2mL : 10mg씩 1일 2회)입니다.

2. 노인: 임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg (액제 2mL : 10mg씩 1일 2회)입니다.

3. 신장에 환자: 경증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율: 50~80 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 중등증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 30~50 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg (액제 1mL: 5mg씩 1일 2회)으로 감량해야 합니다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg(액제 2mL: 10mg씩 1일 2회)까지 증량할 수 있습니다. 중증의 신장에 환자 (크레아티닌 청소율 5~30mL/min)에서는 1일 용량을 10mg (액제 1mL: 5mg씩 1일 2회)으로 감량해야 합니다.

4. 간장애 환자: 경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh A, Child-Pugh B)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 중증의 간장애 환자에서는 메만틴 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

- 사용상의 주의사항**
1. **다음 환자에는 투여하지 마십시오.**
1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
2) 중증의 간장애 환자
3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 5 mL/min)
4) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로, 과당 불내성 (fructose intolerance)의 희귀한 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

- 2. **다음 환자에는 신중히 투여해야 합니다.**
1) 간질 환자, 과거 경련 경험자, 간질에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자
2) 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 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 병용투여하지 않습니다.
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 모니터링 합니다.
4) 최근의 심근경색, 울혈성 심부전증, 조절되지 않은 고혈압이 있는 환자. 대부분의 임상시험에서 이들 환자는 제외되었기 때문에 자료가 없습니다.

3. **이상반응**
경증에서 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 실시된 이 약을 투여한 1,784명의 환자와 위약을 투여한 1,595명의 환자를 포함하는 임상시험에서 전반적인 이상반응 발생률은 위약과 비슷하였으며, 이상반응은 대체로 경미함에서 중등도의 강도를 보였습니다. 위약 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%)이었습니다. 이 약 시판 후 임상시험에

서 축적된 이상반응은 아래 표와 같습니다. 같은 빈도군 내에서는 중대한 순으로 이상반응을 표시하였습니다. 기관계 분류에 따른 이상반응 발생빈도는 다음과 같이 분류하였습니다. : 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), 알려지지 않음(현재 자료에서 측정불가능)

감염과 침습	흔하지 않음	진균감염
면역계 장애	흔함	약물과민반응
정신계 장애	흔함	졸림
	흔하지 않음	혼돈
	흔하지 않음	환각 ¹
	알려지지 않음	정신병반응 ²
신경계 장애	흔함	어지러움(Dizziness)
	흔함	균형장애
	흔하지 않음	걸음이상
	매우 드물	발작
심장 장애	흔하지 않음	심부전
혈관계 장애	흔함	고혈압
	흔하지 않음	정맥혈전증/혈전색전증
호흡기계 장애	흔함	호흡곤란
소화기계 장애	흔함	변비
	흔하지 않음	구토
	알려지지 않음	췌장염 ²
간담도계 장애	흔함	간기능검사 수치 상승
	알려지지 않음	간염
전신장애 및 투여부위 상태	흔함	두통
	흔하지 않음	피로

¹ 환각은 중증 알츠하이머병 환자에서 주로 관찰되었습니다.
² 시판 후 경험에서 보고된 예외적인 예
알츠하이머병은 우울증, 자살관념, 자살과 관련이 있었으며, 시판 후 경험에서 이 약의 치료 시 이러한 사례가 보고되었습니다.

- 4. **상호작용**
1) 이 약의 약리학적 효과와 작용기전으로 인하여 다음과 같은 반응이 나타날 수 있습니다:
 - 이 약과 같은 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 길항제는 레보도파, 도파민 효능약 및 항콜린성 약물의 효능과 부작용을 증강시킬 수 있습니다.
 - 이 약은 바르비탈계 약물 및 항정신병 약물의 효능을 감소시킬 수 있습니다.
 - 단트르렌이나 바클로펜과 같은 골격근이완제와 병용투여하면 이들 약물의 효능에 영향을 미칠 수 있으므로 용량 조절이 필요합니다.
 - 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 같은 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 길항제와 병용투여하면 약물독성 정신병과 같은 중추신경계 부작용을 유발할 수 있으므로 병용투여하지 않습니다.
 - 이 약과 페니토인과의 병용투여시 위험에 대한 증례 보고가 있었습니다.
 - 시메티딘, 라니티딘, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌 및 니코틴 등은 이 약과 동일한 배설 경로를 거치므로 병용투여하면 이 약물의 혈중 농도를 상승시킬 수 있습니다.
 - 이 약은 하이드로클로로디아자이드(hydrochlorothiazide)의 배설을 감소시킬 수 있습니다.
 - 시판 후 경험에서 와파린과 함께 투여 시 INR (international normalized ratio) 증가가 예외적으로 보고되었습니다. 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았으나, 경구용 항응고제와 병용 투여시 프로트롬빈 시간 또는 INR의 모니터링이 필요합니다.
- 2) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 단회투여 약동학 연구에서 memantine과 glyburide/metformin 또는 donepezil과의 약물상호작용은 나타나지 않았습디다.
- 3) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 memantine은 galantamine의 약동학에 영향을 미치지 않았습니다.
- 4) 이 약은 실험실 조건 (in vitro)에서 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, 플라빈 함유 모노옥시게나제, 에폭사이드 하이드롤라제 및 황산화반응을 저해하지 않았습니다.

- 5. **임부 및 수유부에 대한 투여**
1) 임부
임부를 대상으로 한 연구가 없으므로 임상 자료는 없으나 동물실험에서 태자의 성장을 감소하는 위험 가능성이 나타났습니다. 따라서 임부 또는 임신 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 합니다.
2) 수유부
이 약의 모유로의 이행 여부는 밝혀지지 않았으나 이 약의 지용성을 고려하면 가능성이 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 경우, 수유를 중단해야 합니다.

6. **소아에 대한 투여**
소아 및 18세 미만의 청소년에 대하여는 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

- 7. **과량 투여시의 처치**
임상시험이나 시판후 경험에서 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적입니다.
1) 증상: 비교적 과량 (200 mg/일, 105 mg/일, 각각 3일간) 복용 시 피로감, 무력감 그리고/또는 설사 등의 증상 또는 무증상이 나타났습니다. 140 mg 이하 또는 알려지지 않은 용량의 과량에서는 중추신경계 증상 (혼돈, 졸음, 졸림, 어지러움 (Vertigo), 초조, 공격성, 환각, 걸음장애) 그리고/또는 소화기계 증상 (구토, 설사)이 나타났습니다
가장 심한 과량 투여 예로는, 이 약을 2,000 mg까지 과량 복용한 환자에서 중추신경계 증상 (10일간 혼수상태, 이후에 경보임 및 초조)이 나타났습니다. 이 환자는 대증요법과 혈장분리환출술 치료 후 영구적인 후유증 없이 회복되었습니다. 다른 과량 투여 예로, 이 약을 400mg까지 과량

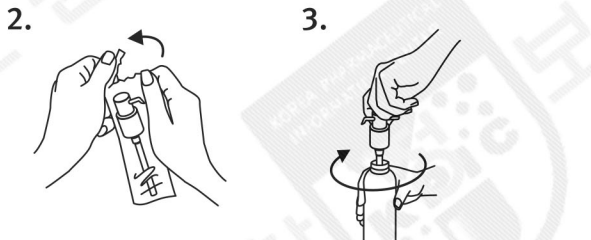
복용한 한 환자에서 안절부절, 정신병, 환시, 경련, 졸림, 혼미, 무의식과 같은 중추신경계 증상이 나타났으며, 이 환자 또한 회복되었습니다.
2) 치료: 과량 복용 시의 처치는 대증요법을 실시합니다. 특별한 해독제는 없으며, 활성성분 약물을 제거하기 위하여 위세척, 활성탄 투여 (잠재적인 장-간 재순환 방지), 요산성화, 강제이뇨 등의 일반적인 방법을 적절하게 사용합니다. 일반적인 중추신경계 과다자극 (overstimulation) 증상과 징후를 보이는 경우에는 주의 깊은 대증 임상 치료를 고려해야 합니다.

8. **운전 및 기계 조작능에 대한 영향**
이 약의 투여 대상인 중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자는 일반적으로 운전 및 기계 조작에 장애 상태입니다. 더욱이 이 약은 환자의 반응성에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 외래 환자의 경우 운전 및 기계 조작시 특별히 주의하도록 경고해야 합니다.

9. **적용상의 주의**
1) 먼저 처음으로 정량펌프 (dosing pump)를 사용하기 위해 약병에 장착해야 합니다. 병의 마개를 시계 반대방향으로 돌려서 열고 마개를 제거합니다. (그림 1)



2) 정량펌프 (dosing pump) 병에 장착하기: 동봉된 정량펌프를 포장에서 꺼내어 (그림 2) 병의 입구에 놓고 잠기는 부분을 조심해서 병 속에 넣습니다. 펌프가 병 입구에 닿으면 시계 방향으로 완전히 장착될 때까지 돌려서 잠급니다. (그림 3) 정량펌프 (dosing pump)는 처음 사용할 때 일단 한번 장착한 후 절대 열어서는 안됩니다.



3) 투약을 위한 정량펌프 (dosing pump)의 사용: 정량펌프 상부 (dosing pump head)는 두 가지 위치가 있으며, 쉽게 돌릴 수 있습니다. : 시계 반대 방향 (열림 상태), 시계 방향 (잠김 상태). 정량펌프 상부가 잠김 상태에서는 아래로 누르지 않도록 합니다. 약물 용액은 열림 상태에서만 나옵니다. 열림 상태는 정량펌프의 상부를 확실표 방향으로 약 1/8 바퀴 정도 돌려야 하며, 더 이상 돌려지지 않는 것을 느낄 수 있습니다. (그림 4) 그러면, 정량펌프를 사용할 준비가 된 상태입니다.



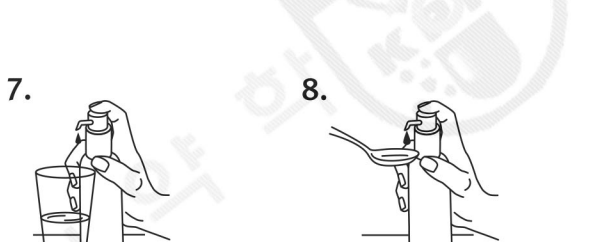
4) 정량펌프 (dosing pump) 준비: 처음으로 사용할 때에는, 정량펌프가 정확한 양의 약물을 분배하지 않습니다. 따라서, 정량펌프 상단 (dosing pump head)을 아래로 연속해서 5회 완전히 눌러서 사용 준비를 해야 합니다. (그림 5)



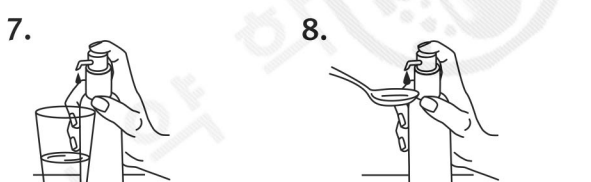
이 때 펌프된 용액은 버립니다. 그 다음 번에 정량펌프 상단을 완전히 1회 누르면 정확한 양이 분배됩니다. (1회 펌프량은 이 약 0.5 mL에 해당하며, 이는 주성분 메만틴염산염 약 5 mg을 함유합니다.; 그림 6)



5) 정량펌프(dosing pump)의 올바른 사용: 약병을 테이블 위와 같이 평평하고 수평한 곳에 놓고, 똑바로 세웁니다. 물이 약간 들어 있는 컵 또는 숟가락을 노즐 밑에 놓고 정량펌프 상단을 흔들림 없이 침착하고 안정된 자세 (너무 천천히 누르지 않는다)로 위에서 아래로 끝까지 누릅니다. (그림 7, 그림 8) 그 다음, 정량펌프 상단을 놓으면 다음 번 펌프를 위해 사용 가능하게 됩니다.



동봉된 정량펌프는 오직 메만틴염산염 용액이 들어있는 이 약의 병에만 사용하도록 하며, 다른 약물이나 용기에는 사용하지 않습니다. 위의 적용상의 주의사항에 따라 정량펌프를 사용하는 도중 펌프가 제대로 작동되지 않으면 의사 또는 약사에게 문의합니다. 정량펌프는 사용 후 반드시 잠김 상태로 돌려서 보관해야 합니다.



- 10. **보관 및 취급상의 주의사항**
1) 일단 개봉되면 3개월 이내에 사용하여야 합니다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

- **저장방법** 기밀용기, 실온 (1~30℃) 보관
- **사용기간** 제조일로부터 48개월 (제품 포장에 있는 사용기한 (Exp. date) 참조)
사용기한은 00(일)-00(월)-0000(년)의 형식으로 표시됩니다.
- **포장단위** 50g/병

※ 사용기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

■ **제품 문의처** 한국룬드벡㈜
고객상담센터 (02) 431-6600

■ **수입판매자** 한국룬드벡㈜
서울시 송파구 올림픽로35길 137
한국광교문화회관 19층

■ **제조의뢰자** H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark

■ **제 조 자** Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Ludwigstrasse 22, D-64354
Reinheim, Germany

설명서 최종개정일자 : 2017. 06.12

※ 이 첨부문서 최종개정일자 이후 변경 내용은 당사 홈페이지 (www.lundbeck.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.

※ 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.

※ 첨부문서를 읽고 보관하도록 합니다.