사용설명서

알츠하이머형 치매증상 치료제

타미린® 서방정 8mg, 16mg, 24mg

(갈란타민브롬화수소산염)

분류번호 119
전문의약품
KGMP

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

타미린서방정8mg : 갈란타민브롬화수소산염(별규) 10.25mg
(갈란타민으로서 8mg)
타미린서방정16mg : 갈란타민브롬화수소산염(별규) 20.51mg
(갈란타민으로서 16mg)
타미린서방정24mg : 갈란타민브롬화수소산염(별규) 30.76mg
(갈란타민으로서 24mg)
첨가제(타르색소) : 선셋옐로우 알미늄레이크

[성 상]

타미린서방정8mg : 백색 원형의 필름코팅정
타미린서방정16mg : 분홍색의 원형 필름코팅정
타미린서방정24mg : 연한 갈색 원형의 필름코팅정

[효능·효과] 알츠하이머 형태의 경등도, 중등도 치매 증상의 치료

[용법·용량]

(성인)
1일 1회 아침에 투여하도록 한다. 아침식사 직후 투여가 좋다. 이 약은 씹거나 분쇄하지 말고 적당량의 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다. 이 약을 투여하는 동안 적절한 수분 섭취를 하도록 한다.

초기용량 : 처음 4주 동안 1일 1회 8mg 투여가 권장된다.
유지용량 :
- 초기용량 투여 후, 1일 1회 16mg을 최소 4주 이상 투여한다.
- 이후, 임상적 유익성 및 내약성 등을 평가하여 최대 1일 24mg 까지 증량 투여할 수 있다.
- 1일 24mg 투여시 내약성이 좋지 않거나, 반응의 향상이 없는 환자의 경우, 1일 16mg 으로 감량을 고려한다.
- 환자에게 유익성이 있는 한 이 약을 계속 투여할 수 있다. 정기적으로 이 약의 임상적 유익성을 평가하도록 하며, 치료효과가 없을 경우 투약 중단을 고려한다.
- 치료 중단(예, 수술 준비로) 후 반동현상은 나타나지 않는다.

(소아)
소아에 대한 사용을 권장하지 않는다.

(신·간장애 환자)
중등도- 중증의 신·간장애 환자에서 갈란타민의 혈중농도가 증가될 수 있다.
중등도의 간장애 환자들에게는 약동학적 모델링에 근거하여 최소 1주일 동안 8mg을 이틀에 한번 투여하며, 아침에 투여하는 것이 좋다. 그 후 최소 4주일 동안은 8mg을 1일 1회 투여한다. 1일 16mg을 초과하여 투여하지 않도록 한다. 중증의 간장애 (Child-Pugh score >9) 환자에게는 이 약 투여를 금한다. 경증의 간장애 환자에서는 용량조절이 필요없다.
크레아티닌 청소율이 9mL/분 이상인 환자에서는 용량조절이 필요없다. 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율이 < 9mL/분)에게는 이 약 투여를 금한다.

(병용요법)
CYP 2D6 또는 CYP 3A4저해제(예, 케토코나졸) 투여중인 환자에게는 이 약의 감량을 고려한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
2) 중증의 간장애 환자(Child-Pugh score가 9 초과) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율이 9mL/분 미만)

2. 이상반응
1) 이중맹검 데이터 - 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응
이 약 및 이 약과 성분은 같으나 다른 제형(이하 갈란타민 단일제)의 안전성을 7건의 위약대조군, 이중맹검 임상시험에 참여한 알츠하이머 형태의 경등도, 중등도 치매 환자 4,457명에서 평가하였다. 본 항에서 제공한 정보는 통합데이터로부터 도출된 것이다.
이들 임상시험에 참여한 이 약 유사제제 투여 피험자의 1% 이상에서 보고된 이상반응을 아래 표 1에 나타내었다.

표 1. 7건의 위약대조군, 이중맹검 임상시험에서 이 약을 투여 받은 피험자의 1% 이상에서 보고된 이상반응

전신/기관계 이상반응	이 약 (n=2,932) %	위 약 (n=1,525) %
대사 및 영양 장애		
식욕감소	5.2	1.4
식욕부진	3.8	1.0
정신 장애		
우울증	4.2	2.9
신경계 장애		
어지러움	8.9	4.6
두통	7.6	5.4
떨림	2.0	0.8
실신	1.8	0.7
기면	1.7	0.7
졸음	1.7	0.8
심 장애		
서맥	1.2	0.3
위장관 장애		
구역	25.0	7.6
구토	12.8	3.1
설사	9.0	6.3
복통	2.4	0.9
상복부통(증)	2.0	1.4
소화불량	1.8	1.3
위장 불쾌감	1.6	0.6
복부 불쾌감	1.0	0.4
피하 및 피하조직 장애		
땀과다증	1.2	0.7
근골격 및 결합조직 장애		
근육연축	1.5	0.8
일반적 장애 및 투여부위 상태		
피로	4.0	2.2
무력증	2.3	1.7
권태	1.4	0.7
조사		
체중감소	5.1	1.4

무작위 배정, 이중맹검, 위약대조군 임상시험에서 이 약을 1일 1회 투여한 안전성 프로파일은 빈도와 성격 면에서 갈란타민 속방정의 안전성 프로파일과 유사하였다.
가장 빈번한 이상반응은 구역과 구토였고 이들은 주로 용량조절 과정에 발생하였으며 대부분의 경우 일주일 미만으로 지속되었고 대부분의 환자는 1번의 에피소드를 겪었다. 항구토제의 처방 및 적절한 수분의 섭취가 이러한 증상에 도움이 될 수 있다.
2) 공개시험 데이터 - 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응
갈란타민 단일제의 안전성을 5건의 공개 임상시험에 참여한 알츠하이머 형태의 경증도, 중등도 치매 환자의 1,454명에서 평가하였다. 본 항에서 제공한 정보는 통합데이터로부터 도출된 것이다.
이들 임상시험에 참여한 갈란타민 단일제 투여 피험자의 1% 이상에서 보고되었고 표 1에 열거되지 않은 이상반응으로는 낙상이 있었고 이는 공개 임상시험에서 6.5%의 비율로 나타났다.
3) 이중 맹검 및 공개시험 데이터 - 1% 미만의 빈도로 보고된 이상반응
이중맹검 및 공개 임상시험에서 갈란타민 단일제를 투여한 피험자의 1% 미만에서 발생한 추가적인 이상반응을 표 2에 나타내었다.

표 2. 이중맹검 또는 공개 임상시험에서 이 약을 투여 받은 피험자의 1% 미만에서 보고된 이상반응

대사 및 영양 장애
탈수
신경계 장애
미각이상, 과다수면, 감각이상
눈 장애
흐린시야
심 장애
1도 방실차단, 심계항진, 동서맥, 심실위주기외수축
혈관 장애
홍조, 저혈압
위장관 장애
구역질
근골격 및 결합조직 장애
근쇠약

자발적인 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상반응을 아래 표 3에 나타내었다.

표 3. 자발적인 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상반응

정신 장애
매우 드물게 - 환각, 환시, 환청
귀 및 미로 장애
매우 드물게 - 귀울림
혈관 장애
매우 드물게 - 고혈압
간담도계 장애
매우 드물게 - 간염
조사
매우 드물게 - 간 효소 증가

4) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년동안 14,054명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상반응의 발현증례율 및 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 4.14%(549명/13,266명) 및 5.68%(754례/13,266명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 75.33%(568례/754례)이다. 구역이 1.48%(197례/13,266명)으로 가장 많았고 그 다음은 구토 0.65%(86례/13,266명), 현기증 0.58%(77례/13,266명), 설사 0.23%(30례/13,266명), 식욕부진0.23%(30례/13,266명), 두통 0.19%(25례/13,266명)의 순으로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 발진, 소양감, 추체외로증후군, 파킨슨증후군, 파킨슨증후군 악화, 손마비, 운동완만(Bradykinesia), 피사증후군(PISA syndrome), 섬망, 발한, 부종, 변비, 구갈, 위염, 트림, 황달, γ-GT상승, SGOT/SGPT상승, 만성신부전악화, 요실금이 보고되었다(0.1% 미만).았다.

3. 일반적 주의
1) 이 약은 뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머형 치매를 포함하여 경등도에서 중등도의 알츠하이머형 치매 환자에 사용한다. 다른 형태의 치매 혹은 다른 형태의 기억 장애 환자에 대한 이 약의 유익성은 밝혀지지 않았다.
2) 알츠하이머 질환자들은 체중감소가 나타나는데, 갈란타민 등과 같은 아세틸콜린에스테라제 저해제의 투약이 이러한 환자들의 체중감소와 관련이 있다. 이 약을 투약하는 동안에 환자의 체중을 모니터링하도록 한다.
3) 다른 콜린 작용성 약물들과 마찬가지로, 다음의 경우 이 약 투여시 주의하여야 한다.
① 심혈관계 : 약물학적 특성으로 인해 콜린작용성 약물들은 심박률에 미주신경항진 효과를 나타낼 수 있다(예 : 서맥). 이러한 효과는 동부전증후군(sick sinus syndrome) 환자 또는 다른 심실상부 전도장애 환자 또는 디곡신이나 베타차단제와 같이 심박수를 현저하게 감소시키는 약물을 사용하고 있는 환자들에게는 중요하다. 임상 시험에서, 이 약은 실신 및 드물게 중증의 서맥과 관련이 있었다.
② 소화기계 : 궤양 병력이 있거나, 궤양의 소인이 있는 환자(비스테로이드성 소염제(NSAIDs)를 병용중인 환자 포함)와 같이 소화기계 궤양이 발생할 위험이 큰 환자의 경우에는 증상을 주의깊게 관찰하도록 한다. 그러나 이 약에 대한 임상시험에서는 위약과 비교시 소화기계 궤양 또는 위장관 출혈 등의 발생률이 증가하지 않았다. 위장관 폐색이나 위장관계 수술 후 회복 중에 있는 환자에게는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
③ 신경계 : 콜린작용성 약물들은 발작을 유발시킬 가능성이 일부 있는 것으로 알려져 있지만, 발작은 알츠하이머형 질환의 증상일 수도 있다.
④ 호흡기계 : 콜린작용성 약물들은 그들의 콜린자극 작용 때문에 중증의 천식이나 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자에게는 주의하여 사용하도록 한다.
⑤ 비뇨기계 : 방광 수술 후 회복 중인 환자나 뇨배출 장애 환자들에게는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
⑥ 마취 : 다른 콜린작용성 약물과 같이 갈란타민은 마취 중 석시닐콜린(succinylcholine)과 같이 과도한 근육이완을 일으킬 수 있다.
4) 유전적으로 유당 불내성 환자들(Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등)에게는 이 약을 투약하지 않도록 한다(유당 함유제제에 한함).
5) 최소인지장애 환자에 대한 안전성
이 약은 연령 및 교육정도에서 예상되는 것보다 심한 기억장애(isolated memory impairment)를 보이지만 알츠하이머 진단기준에는 속하지 않는 최소인지장애에 대한 적응증은 없다.
최소인지장애가 있는 피험자를 대상으로 한 두 건의 2년간의 임상시험은 두 가지의 주요 유효성 결과를 충족시키지 못했다. 비록 양쪽 모두에서 사망률은 낮았지만, 위약군에 비해서 갈란타민 군에서 초기사망이 더 높았고 중대한 이상반응의 발생율은 양쪽 군에서 동일하였다. 사망은 고령집단에서 예측되는 여러 원인 때문이었다. 이중맹검 기간이 완료되기 전에 투약을 중단한 많은 수의 환자에서 얻어진 데이터를 포함시킬 때, 갈란타민군에 있어 시간에 따른 사망위험 증가의 증거는 없었다. 사망이전에 갈란타민군에 비해 위약군에서 더 많은 환자가 투약을 중단하였는데, 이것이 초기에 기록된 사망률의 차이를 설명할 수 있을 것이다.
최소인지장애 연구결과는 알츠하이머 연구에서 관찰된 결과와 일치하지 않는다. 알츠하이머 질환의 연구들을 통합한 연구에서(4,614명) 사망률은 갈란타민군 보다 위약군에서 숫자상 더 높았다.

4. 상호작용
1) 약력학적 상호작용
갈란타민의 작용기전으로 인해 이 약은 다른 콜린작용성 약물과 병용투여해서는 안된다. 갈란타민은 항콜린성 약물의 효과를 저해한다. 갈란타민은 콜린작용성 약물에서 예상되는 바와 같이 심박율을 유의하게 저하시키는 약물(예, 디곡신, 베타-차단제)과의 약력학적 상호작용의 가능성이 있다. 또한 콜린 작용성 약물인 갈란타민은 마취중에 석시닐콜린(succinylcholine) 계열의 근이완제의 효과를 증강시킬 수 있다.
2) 약동학적 상호작용 : 갈란타민의 소실은 다양한 대사 경로와 신장 배설을 통해 이루어진다. In vitro시험 결과, CYP2D6와 CYP3A4가 갈란타민의 대사에 관여하는 주된 효소였다.
① 음식과 병용투여시 이 약의 흡수가 지연될 수 있으나, 흡수정도에는 영향을 주지 않는다. 콜린성 이상반응을 감소시키기 위해 이 약을 음식과 함께 복용하는 것을 권장한다. 위산분비의 억제로 갈란타민의 흡수가 저해되지는 않는다.
② 갈란타민의 대사에 영향을 주는 약물
CYP2D6나 CYP3A4에 대한 강력한 저해제는 갈란타민의 AUC를 증가시킬 수 있다. 다른 약물과 갈란타민의 상호작용에 대한 연구에서 갈란타민의 생체이용율(AUC)이 파록세틴(CYP2D6저해제)과 병용시 약 40%, 케토코나졸, 에리스로마이신(CYP3A4 저해제)과 병용시 각각 30%, 12% 증가하였다. 알츠하이머 질환자에 대한 약동학 분석에서 갈란타민과 CYP2D6 저해제로 알려져 있는 아미트리프틸린, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 퀴니딘의 병용에 의해 갈란타민의 클리어런스가 약 25~33% 저하되었다. 따라서, 갈란타민과 CYP2D6 또는 CYP3A4에 대한 강력한 저해제(예, 케토코나졸, 리토나비르 등)의 병용투여 시작시 주로 구역이나 구토와 같은 콜린성 이상반응의 빈도 증가를 경험할 수 있다. 이와 같은 상황에서는 내약성에 근거하여 갈란타민의 유지용량 감소를 고려할 수 있다.
NMDA(N-methyl-D-aspartate)수용체 길항제인 메만틴을 2일 동안 1일 10mg 복용한 후 12일 동안 10mg 1일 2회 복용시 갈란타민 1일 16mg 정상상태의 약물동력학에 영향을 미치지 않았다.
③ 갈란타민이 다른 약물의 대사에 미치는 영향
갈란타민은 치료 용량(1일 24mg)에서 디곡신과 와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 갈란타민은 와파린에 의한 프로트롬빈 시간 증가에 영향을 미치지 않았다. In vitro 시험 결과 갈란타민이 인체의 주요 CYP 450 효소들을 저해할 가능성은 매우 낮다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임신한 여성에게 이 약을 투여하는 임상시험은 실시되지 않았다. 임신 중에는 이 약의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 경우에만 투여한다.
임신한 랫트에 갈란타민 16mg/kg(인체 치료용량의 약 25배), 임신한 토끼에 갈란타민 40mg/kg (인체 치료용량의 약 63배)까지 투여하여 실시한 생식 독성 시험에서 기형을 유발한다는 증거는 관찰되지 않았다. 16mg/kg을 투여한 랫트에서 경미한 골격 이상 빈도는 증가하였으나, 유의하지 않았다.
2) 수유부
이 약의 모유로의 이행 여부는 밝혀지지 않았고, 수유부를 대상으로 실시된 임상시험이 없으므로, 수유부에게는 이 약을 투여하지 않는다.

6. 운전 및 기계 조작능력에 대한 영향
알츠하이머 질환은 운전 수행 능력을 점차적으로 해칠 수 있고, 기계 조작능력을 손상시킬 수 있다. 또한, 다른 콜린작용성 약물과 같이 이 약은 운전 및 기계 조작능력에 영향을 줄 수 있는 현기증과 졸음 등을 유발(특히 치료 시작 후 1주 동안)시킬 수 있다.

7. 과량투여시의 처치
1) 증상
갈란타민의 과량투여시 증상이나 증후는 다른 콜린작용성 약물의 과량투여시 나타나는 증상 및 증후와 유사할 것으로 예측된다. 이러한 증상들은 일반적으로 중추신경계, 부교감신경계, 신경근육 접합부에서의 콜린성 작용에 의한다. 근육 약화 또는 근다발수축 뿐 아니라 콜린성 발증의 증상 전체 또는 일부가 나타날 수도 있다. : 중증의 구역, 구토, 위장경련, 침흘림, 눈물흘림, 배변, 배뇨, 발한, 서맥, 저혈압, 허탈, 경련 기관 과다분비증과 기관지 경련과 함께 근육 약화로 vital airway compromise가 일어날 수 있다.
갈란타민을 부주의하게 과량투여한 것과 관련하여 토르사드 드 포인트, QT 연장, 서맥, 심실실성 빈맥과 짧은 의식 소실이 시판 후에 보고된 바 있다. 용량이 알려진 한 사례에는 단 하루동안 4mg 정제 8정(총 32mg)이 복용되었다.
우발적으로 32mg을 복용한 다른 두 사례(구역, 구토 및 구갈; 구토 및 흉골하통증) 및 40mg을 복용한 사례(구토)는 관찰을 위해 단기간 입원 후 완전히 회복되었다. 이전 2년에 걸쳐 환각의 병력이 있었던 한 환자는 1일 24mg을 처방받았으나 잘못하여 34일간 24mg 1일 2회 투여 받은 후 입원을 필요로 하는 환각이 발생하였다. 다른 환자는 경구 액제 1일 16mg을 처방받았으나, 부주의로 160mg(40mL)을 복용하고 발한, 구토, 서맥을 경험하였으며, 1시간 후 거의 실신 상태가 되어 입원치료를 필요로 하였다. 그 환자의 증상은 24시간 내에 회복되었다.
2) 처치
과량투여시 일반적인 대증요법을 실시한다. 심각한 경우에는 콜린작용성 약물에 대한 일반적인 해독제인 아트로핀과 같은 항콜린제를 사용할 수 있다. 초회용량으로 0.5~1.0mg 정맥투여를 권장하며, 임상 반응에 따라 반복 투여용량을 결정한다.
과량투여에 대한 처치 방법은 계속적으로 발전하기 때문에, 과량투여시 처치에 대한 최신의 권장처치법을 확인하기 위해서는 전문기관과 연락하도록 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

9. 기타
1) 동물을 사용한 수태능 및 초기배발생시험과 배·태자 발생시험에서 10mg/kg/day 이상을 경구투여시 태자의 흉골분절 이상이 증가하였고, 20mg/kg/day 투여시 태자 골격변이와 14번째 늑골흔적(vestigial 14th rib)의 증가 및 교미전 투약기간 동안 발정주기(oestrous cycle) 수의 감소가 나타났다. 랫드를 사용한 출생전·후 발생 및 모체기능시험에서 10mg/kg/day 이상을 경구 투여시 차산자의 체중이 감소하였다.
2) 뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머
알츠하이머 및 현저한 뇌혈관 질환(AD+CVD)을 가진 피험자에 있어 갈란타민의 유효성과 안전성이 이중맹검, 위약대조 시험으로 조사되었다. AD+CVD 범주에 맞는 환자는 총 피험자(592명)의 48%인 282명이었다. 비록 임상시험은 subgroup 분석에서 검정력이 없었지만, 갈란타민 투여 피험자는 위약 대조군에 비해 주요 유효성 결과(인지기능 : ADAS-cog/11 [$p<0.001$] ; 전체적인 인지 평가 : CIBIC-plus [$p<0.001$]) 및 일상생활 활동측정(DAD[$p=0.003$]) 모두에서 통계적으로 유의한 개선을 경험하였다. 전반적으로 AD+CVD 질환을 가진 피험자에서 갈란타민의 안전성과 내약성은 이전의 알쯔하이머 치매대상의 갈란타민의 연구와 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역이었다(갈란타민 군의 19% 및 위약군의 11%). 위약군에 비해 갈란타민 군에서 더 빈번하게 보고되었고 AD+CVD 피험자의 5%를 초과하여 발생한 기타 이상반응은 어지러움, 구토, 복통, 설사 및 피로였다. 뇌혈관 장애(예, 뇌졸중)의 발생율은 위약군에서 더 높았다(위약군 5/96[5%] ; 갈란타민군 2/186[1%]). 전반적으로, AD+CVD에서의 안전성 양상은 알쯔하이머 질환의 피험자를 대상으로 진행된 갈란타민의 연구에서 관찰된 것과 일치했다.

[포장단위] 10정, 30정, 100정

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

* 이 약은 물과 함께 복용하십시오.
* 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
* 오용을 막고, 품질을 보호, 유지하기 위해서 다른 용기에 넣지 마십시오.
* 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여 주십시오.
* 이 약을 투여함으로써 알레르기 증상(발진, 발적, 가려움)이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 약사 또는 의사와 상의하십시오.
* 이 제품의 내용에 대한 문의는 구입처나 사용설명서에 표시된 제품문의처로 문의하여 주십시오.
* 이 사용설명서 개정년월(2009년 7월) 이후 변경된 내용은 현대약품 홈페이지 (http://www.hyundaipharm.co.kr)나 제품문의처(080-024-5525)에서 확인하실 수 있습니다.

♣ 제품문의처 : ☎ 080-024-5525
사용설명서 개정년월 : 2009. 7

제 조 자 : 현대약품주식회사
충청남도 천안시 풍세면 남관리 200