

<분류번호 119 : 기타의 중추신경용약>

[허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀- 호, 20 . . .)]

## 리바스티그민 단일제 (경피흡수제) (Rivastigmine)

### 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 리바스티그민, 다른 카바메이트 유도체 또는 이 약의 다른 첨가 성분에 과민증 환자
- 2) 중증의 간기능 손상 환자(시험된 적이 없음.)

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 체중이 50kg 미만인 환자: 더 많은 이상반응을 경험할 수 있고, 이로 인해 투여가 중단될 수 있다. 권장 유지용량인 패취 10을 초과하여 증량할 때 특히 주의하여야 한다.

#### 3. 이상반응

- 1) 구역, 구토, 식욕부진, 체중 감소를 포함하여 유의한 위장관계 이상반응이 권장용량을 초과하는 고용량에서 보고되었다.

#### 2) 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서의 이상반응

① 이상반응으로 인한 투여 중단: 총 1195 명의 알츠하이머형 치매환자를 무작위 배정하여 엑셀론 패취 10, 패취 20, 엑셀론 캡슐 6mg 1일 2회 및 위약을 투여하였을 때, 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 각각 9.6%, 8.6%, 8.1%, 5.0% 이었다. 이 약을 투여받은 환자 군에서 투여를 중단하도록 한 가장 .7%, 1.3% 이었다. 흔한 이상반응은 구역 및 구토였다. 구역으로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 각각 0.7%, 1.7%, 1.1%로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 각각 0%, 1.7%, 2.0%, 0.3% 이었다.

② 가장 흔하게 관찰된 이상반응: 최소 5% 이상의 발생률을 보이면서 위약 투여 군에서보다 더 빈번한 이상반응으로 정의하였다. 엑셀론의 콜린성 작용에 의한 것으로 예측되었다. 구역, 구토 및 설사가 나타났다. 이들은 엑셀론 패취 10 투여 군에서보다 패취 20을 투여한 군에서 더 흔하게 발생하였다.

③ 다음은 모든 엑셀론 패취 투여 군에서 발생률이 2% 이상이고, 위약 투여 군에서보다 더 높았던 이상반응이다.

	패취 10 환자수(%)	패취 20 환자수(%)	캡슐 6mg 1일 2회 환자수(%)	위약 환자수(%)
전체 환자 수	291	303	294	302
이상반응을 보인 환자 수	147(51)	200(66)	186(63)	139(46)
구역	21(7)	64(21)	68(23)	15(5)
구토	18(6)	57(19)	50(17)	10(3)
설사	18(6)	31(10)	16(5)	10(3)
우울	11(4)	12(4)	13(4)	4(1)

두통	10(3)	13(4)	18(6)	5(2)
불안	9(3)	8(3)	5(2)	4(1)
식욕부진/식욕감퇴	9(3)	27(9)	26(9)	6(2)
체중 감소	8(3)	23(8)	16(5)	4(1)
어지러움	7(2)	21(7)	22(7)	7(2)
복통	7(2)	11(4)	4(1)	2(1)
요로감염	6(2)	5(2)	4(1)	3(1)
무력증	5(2)	9(3)	17(6)	3(1)
피로	5(2)	7(2)	2(1)	4(1)
불면	4(1)	12(4)	6(2)	6(2)
상복부통	3(1)	8(3)	6(2)	6(2)
어지러움(vertigo)	0(0)	7(2)	4(1)	3(1)

④ 패취 적용부위의 피부 반응 대부분의 환자들에서 피부 자극이 없었거나 경증에서 중등도의 반응이 관찰되었다. 중증 반응의 발생률은 투여용량과 관계없이 매우 낮았다.

3) 기타 임상시험에서 관찰된 이상반응

① 엑셀론 패취는 전세계적으로 1071명의 알츠하이머형 치매 환자들에 투여되었다. 이 중에서, 869명은 최소 3개월, 706명은 최소 6개월, 212명은 1년 동안 투여 받았다. 북아메리카, 유럽, 라틴 아메리카, 아시아, 일본에서 1개의 비교임상시험, 4개의 공개 지표 임상시험이 실시되는 동안 발생한 약물에 의한 증상 및 증후가 연구자들에 의해 이상반응으로써 기록되었다.

② 이상반응은 신체 기관계에 따라 분류되어 아래에 나열되었다. 최소 1명의 환자에서 발생한 모든 이상반응(약 0.1%)이 포함되었고, 이미 다른 곳에서 서술되었거나 너무 일반적이거나 상대적으로 사소한 반응은 제외되었다. 이 반응들은 엑셀론 패취와 반드시 연관되어 있지 않고, 대부분 위약과 유사하였다. 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), (흔하게( $\geq 1/100, <1/10$ ),

흔하지 않게( $\geq 1/1,000 \sim <1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$ ), 매우 드물게 ( $<1/10,000$ )

혈액 및 림프계 장애	
흔하게	빈혈
심장 장애	
흔하지 않게	협심증, 심부전, 서맥, 심방세동, 심실위주기외수축, 심근경색, 빈맥, 부정맥, 방실차단
귀 및 미로 장애	
흔하지 않게	귀울림
눈 장애	
흔하지 않게	백내장, 녹내장, 시야흐림
위장관계 장애	
매우 흔하게	구역, 구토
흔하게	변비, 위염, 설사, 소화불량, 복통
흔하지 않게	역류성 위식도 장애, 혈변, 소화성궤양, 혈액구토, 궤양염, 침과다분비, 위궤양, 위장관 출혈(예, 출혈성 십이지장염)

전신 장애 및 투여부위 장애	
흔하게	투여부위 반응, 투여부위 홍반, 투여부위 가려움증, 부종, 피로, 무력증
흔하지 않게	접촉성 피부염, 투여부위의 자극, 말초 부종, 가슴통증, 투여부위 습진, 고열증, 권태감
간 담도 장애	
흔하지 않게	담낭염
감염 및 침습	
흔하게	비인두염, 폐렴
흔하지 않게	계실염
상해, 중독 및 절차상 합병증	
흔하게	낙상
흔하지 않게	골반 골절, 경막하혈종
검사치	
흔하게	채중감소
흔하지 않게	혈중 크레아틴 포스포키나제 증가, 리파제 증가, 혈중 아밀라제 증가, ECG QT 연장
대사 및 영양 장애	
흔하게	탈수, 식욕부진, 식욕감퇴
흔하지 않게	고지질혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증
근 골격계 장애	
흔하지 않게	관절통, 근육 경련, 근육통
정신계 장애	
흔하게	불안, 우울, 불면
흔하지 않게	망상, 초조, 환각
신경계 장애	
흔하게	떨림, 현기증, 두통
흔하지 않게	편두통, 파킨슨증, 간질, 뇌혈관사고, 실신, 기면
신장 및 요로 장애	
흔하게	요실금
흔하지 않게	다뇨, 혈뇨, 야뇨증, 신부전
생식계 및 유방 장애	
흔하지 않게	양성 전립선 비대증
호흡기, 흉부, 및 종격 장애	
흔하지 않게	호흡곤란, 기관지경련, 만성폐쇄성폐질환
피부 및 피하조직 장애	
흔하게	가려움증
흔하지 않게	홍반, 습진, 피부염, 홍반성 발진, 피부 궤양, 다한증
혈관 장애	
흔하지 않게	저혈압

다음은 파킨슨병을 동반하는 치매 환자들을 대상으로 24주 동안 공개 라벨로 진행된 임상시험에서 보고

된 이상반응이다.

	빈도	총 환자수 ( N = 288) n(%)
<u>정신계 장애</u>		
불면증	흔하게	18( 6.3)
우울증	흔하게	16(5.6)
불안	흔하게	15(5.2)
초조	흔하게	8(2.8)
<u>신경계 장애</u>		
떨림	흔하게	21(7.3)
현기증	흔하게	16(5.6)
기면	흔하게	12(4.2)
운동감소증	흔하게	11(3.8)
운동완만	흔하게	10(3.5)
톱니바퀴 경축(Cogwheel rigidity)	흔하게	8(2.8)
운동이상증	흔하게	7(2.4)
<u>위장관계 장애</u>		
복통	흔하게	6(2.1)
<u>혈관계 장애</u>		
고혈압	흔하게	9(3.1)
<u>전신 장애 및 투여부위 장애</u>		
낙상	매우 흔하게	34(11.8)
투여부위홍반	매우 흔하게	31(10.8)
투여부위자극,가려움,발진	흔하게	9(3.1), 13(4.5), 7(2.4)
피로	흔하게	10(3.5)
무력증	흔하게	6(2.1)
보행장애	흔하게	11(3.8)

파킨슨병을 동반한 치매 환자에게 이약을 투여한 76주, 전향적, 공개라벨 시험에서 관찰된 추가적인 이상반응은 탈수, 체중감소, 공격성, 환시(흔하게)였다.

엑셀론 캡슐을 투여받은 환자 중 치매를 동반한 파킨슨환자에서 다음의 이상반응이 보고되었다. : 구역, 구토(매우 흔하게), 식욕 감소, 안절부절, 파킨슨병의 악화, 서맥, 설사, 소화불량, 타액 과분비, 땀분비 증가(흔하게), 근육긴장이상, 심방세동, 방실차단(흔하지 않게)

4) 시판 후 자발적 보고에서 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 파민성, 가려움증, 발진, 홍반, 두드러기, 물집, 알러지성 피부염

매우 드물게: 빈맥, 방실차단, 심방세동, 췌장염, 낙상, 발작. 파킨슨병의 악화가 이 약으로 치료한 파킨슨병 환자에서 발견되었다.

빈도 불명: 탈수, 간염, 공격성, 안절부절, 동기능부전중후군

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 위장관계 장애

권장 용량을 초과하는 용량 투여는 구역, 구토, 설사, 식욕부진/식욕 감퇴, 체중 감소 등의 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 패취 5 에서 투여를 시작하고 유지 용량인 패취 10으로 증량하여야 한다. 투여가 수일 이상 중단되었다면 중증의 구토와 잠재적으로 중대한 후유증의 가능성을 줄이기 위해 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하여야 한다.

간병인은 권장 용량을 초과하는 엑셀론 패취 사용시 식욕부진과 체중 감소의 가능성이 증가되고, 구역 및 구토의 발생률이 증가함을 알아야 한다. 간병인은 이러한 이상반응이 나타나는지 모니터링하고, 발생할 시 담당의사에게 알리도록 해야 한다. 투여가 수일 이상 중단된 경우엔 담당의사와 상의하기 전까지 다음 용량을 투여해선 안 됨을 간병인에게 주지하는 것이 중요하다.

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

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

③ 설사: 비교 임상시험에서 엑셀론 패취 10 투여군의 6%가 설사를 보였고, 캡슐 6mg 1일 2회 투여군에서는 5%, 패취 20 투여군에서는 10%, 위약 투여군에서는 3%에서 나타났다.

④ 식욕부진/식욕감퇴: 비교 임상시험에서 엑셀론 패취 10 투여군의 3%가 식욕부진 또는 식욕감소를 보였으며, 캡슐 6mg 1일 2회 투여군 9%, 패취 20 투여군 9%, 위약 투여군 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.

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

3) 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 엑셀론은 심혈관 이상반응, 심박수 또는 혈압 변화, ECG 이상의 발생을 증가와 관련이 없었다.

4) 비노생식기: 엑셀론의 임상시험들에서 밝혀진 바는 없으나 콜린 활성을 증가시키는 약물은 요로폐쇄를 일으킬 수 있다.

#### 5) 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. 엑셀론 캡슐을 투여 받은 파킨슨병치매 환자들에서 떨림의 악화(운동완만, 운동이상증, 보행 비정상 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.

6) 폐: 콜린 활성을 증가시키는 다른 약물과 같이 엑셀론은 천식 또는 폐쇄성 폐질환이 있는 환자들에게 주의하여 사용되어야 한다.

7) 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.

8) 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.

#### 5. 상호작용

1) 엑셀론 패취에서 연구된 특정 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

2) 리바스티그민은 주로 에스테라제에 의한 가수분해를 통해 대사된다. Cytochrome P450 동종효소에 의해서는 최소한의 대사가 이루어진다. In vitro 시험에 근거하여, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 의 동종 효소계에 의해 대사되는 약물들과의 약동학적 상호작용은 없다고 예상된다.

3) 건강한 지원자들에 대한 연구에서 경구용 리바스티그민과 디곡신, 와파린, 디아제팜, 플루옥세틴 간의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 와파린으로 유도된 프로트롬빈 시간 증가는 리바스티그민 투여에 의해 영향을 받지 않는다.

4) CYP450 대사를 유도하거나 저해하는 약물들은 리바스티그민의 대사를 변화시킬 것으로 예상되지 않는다. 625명에 대한 모집단 약동학 분석결과에 따르면, 경구용 리바스티그민의 약동학은 제산제(n=77), 혈압강하제(n=72), 베타 차단제(n=42), 칼슘채널 차단제(n=75), 혈당강하제(n=21), NSAIDs(n=79), 에스트로겐(n=70), 살리실산 진통제(n=177), 협심증 치료제(n=35), 항히스타민제(n=15)와 같이 흔하게 처방되는 약물들과의 병용투여에 의해 영향을 받지 않았다.

5) 약력학적 효과 면에서 볼 때 리바스티그민은 다른 콜린 작용 약물들과 병용투여 되어서는 안 된다. 항콜린 약제들의 활성을 간섭할 수도 있다. 콜린에스테라제 저해제와 함께 석시닐콜린, 유사 신경근육 차단제 또는 베타네콜과 같은 콜린 효능제와 함께 병용 투여되었을 때 상승작용을 예상할 수도 있다.

6) 치매 환자들의 연구에서, 경구용 리바스티그민과 리스페리돈의 병용 투여가 어떠한 임상적으로 연관된 이상반응을 일으키는 것이 관찰되지 않았다. 그러나 리스페리돈은 파킨슨병 치매 환자들에게 사용금

기이다. 리바스티그민과 항불안제(벤조디아제핀 제외), 정신병 치료제(리스페리돈 제외), 항경련제 또는 항우울약과의 병용 경험은 없다. 리바스티그민과 레보도파(벤세라자이드 또는 카비도파와 병용)를 병용하여 투여받는 파킨슨병 환자 치매 치료의 또 다른 연구에서 임상적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았다.

#### 6. 임부에 대한 투여

동물실험에서 리바스티그민은 기형발생이 없었으나, 임부에 대한 이 약의 안전성이 충분히 확립되어 있지 않았다. 잠재적 이점이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에 투여하도록 한다.

#### 7. 수유부에 대한 투여

리바스티그민을 젖에 경구투여하였을 때 리바스티그민과 그 대사체의 농도가 젖장에 비해 유즙에서 약 2배 더 높았다. 리바스티그민이 사람 유즙으로의 배설되는지의 여부가 밝혀지지 않았으므로 리바스티그민으로 투여 중에 수유를 하지 않는다.

#### 8. 소아에 대한 투여

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

#### 9. 고령자에 대한 투여

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

#### 10. 과량투여시의 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 한 어떤 경우에도 일반적인 지지 요법이 사용되어야 한다. 콜린에스테라제 저해제가 과량투여된 경우에는 중증의 구역, 구토, 침분비, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡 저하, 허탈, 경련이 특징인 콜린성 위기가 나타날 수 있다. 근육약화 증가의 가능성이 있으며, 호흡기 근육이 약화된 경우에는 사망의 원인이 될 수도 있다. 콜린 활성을 증가시키는 다른 약물들처럼 글리코피롤레이트와 같은 4급 암모늄 항콜린제와 병용 투여되었을 때 혈압과 심박동수의 비전형적 반응이 보고된 바가 있다. 엑셀론 패취로 투여된 리바스티그민의 혈장 반감기는 짧기 때문에 과량 투여시 투석(혈장투석, 복막투석, 혈액여과)은 임상적으로 사용되지 않는다.

과량투여 후 중증의 구역 및 구토를 동반한 경우에는 항구토제 사용이 고려되어야 한다. 경구용 엑셀론 46mg을 섭취한 레가 한 건 있었고, 그 환자는 구토, 실금, 고혈압, 정신운동지체, 의식 불명을 나타내었고 보존적 치료 후 24시간 이내에 완전히 회복되었다.

시판 후 보고 자료에서 약물의 오용(한번에 여러개의 패취를 사용)으로 인한 과량 투여가 보고되었다. 이들 중례에서 보고된 전형적인 증상은 엑셀론 경구제에 과량투여 시의 증상과 유사하였다.

#### 11. 적용상의 주의

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

## 12. 기타

### 1) 발암성

랫드와 마우스를 이용한 경구 발암성 시험에서, 최대 용량(랫드 1.1mg/kg/day, 마우스 1.6mg/kg/day)에 서의 리바스티그민의 발암성은 나타나지 않았다.

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

### 2) 생식독성

리바스티그민 폐취제로 수행된 수태 및 생식능력에 대한 시험은 수행되지 않았다. 1.1mg/kg/day 용량으 로 랫드에 경구 투여된 리바스티그민은 수태 및 생식능력에 영향을 미치지 않았다.

리바스티그민 단일제(경피흡수제)

번호	제조사	상품명	유형
1	한국노바티스(주)	엑셀론패취10(리바스티그민)	수입
2	한국노바티스(주)	엑셀론패취5(리바스티그민)	수입