전문의약품

도네필®정 23mg
(도네페질염산염수화물)

Donepil® tab. 23mg
(Donepezil HCl)

【원료약품 및 그 분량】 1정(266mg) 중
유효성분 : 도네페질염산염수화물(USP)…… 23.0mg (도네페질염산염으로 23.0mg)
※첨가제(다르책소) : 락토스 40.0, 황색 4호
※첨가제(동물유래성분) : 옥수수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
#기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이골색(OPADRY200)

【성 상】 불간섭의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능·효과】
중등도에서 중증의 알츠하이머형 치매증상의 치료

【용법·용량】
이 약은 1일 1회 저녁 취침 기전에 복용하며, 음식과 상관없이 투여할 수 있다.
이 약은 흡수 속도가 느리므로 서서히 증가시켜 나가야 한다.
도네페질염산염의 초기 권장 용량은 5mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약은 투여 15일 후에 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4 ~ 6주간은 5mg을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10mg까지 증량할 수 있다. 1일 10mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 그러고 최소 3개월 동안 10mg을 1일 1회 복용한 환자에게 23mg을 1일 1회 투여 가능하다.

【사용상의 주의사항】
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1)도네페질염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2)일부 또는 완전하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3)이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 분해 실(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 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)동부전문용우군, 심방내전 및 방실심실부전도장애 등 심장질환 환자(부적절한 자극전도으로 인해 서맥을 일으키고 무정맥이 발생할 가능성이 있다.)
2)비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자 또는 소화성궤양의 병력 환자(위산분비 촉진 및 소화관운동 촉진으로 소화성궤양이 악화될 가능성이 있다.)
3)천식 및 폐쇄폐질환 병력 환자(기관지경환근의 수축 및 기관지점액 분비 항진으로 증상이 악화될 수 있다.)
4)추체외로장애(파킨슨병, 파킨슨증후군 등) 환자(선조체의 콜린계성경의 항진으로 증상을 유발 또는 악화시킬 가능성이 있다.)
5)이 약은 황색4호(타르트라진)을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민육지나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
3. 이상반응
1)중증~중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료
(1)다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 빈도불명의 중요한 이상반응이다. 다음과 같은 증상이 나타날 때는 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 하여야 한다.
①실신, 서맥, 심동저하, QT 구간의 연장, 심근경색, 심부전
②소화성궤양, 천공(심실이지경 천공, 위장관 출혈
③간염, 간기능 장애, 황달
④녀성발작(간질, 경련 등), 혜통증, 뇌혈관 장애
⑤추체외로장애 : 운동기능장애, 운동저조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 보행장애, 비정상적 자세, 연이장애
⑥신경이학제악성증후군 : 무동성 무언증, 극도의 근강직, 삼킴곤란, 빈맥, 혈압변동, 발열과 같은 증상이 나타날 수 있으며, 이와 같은 증상은 주로 밑말이 동반된다. 이 경우 약물의 중단과 함께 혈을 내리는 전신요법과 수액,전해질 공급과 같은 집중적인 치료를 하여야 한다. 백혈구와 혈청 CK(CPK)의 증가는 비오글로빈뇨증을 동반하는 신기능 장애를 유발할 수 있으므로 필함을 요한다.
⑦횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 열거짐 및 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰해야 한다. 횡문근융해증으로 인한 신기능장애가 나타나는지에 대한 주의를 요한다.
⑧호흡곤란 ⑨급성 췌장염 ⑩급성 신부전
⑪권인을 알 수 없는 출혈사
(2)다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응이다. 이상반응은 발현빈도는 매우 자주(10%≥), 자주(1 ~ <10%), 때때로(0.1 ~ <1%), 드물게(0.01 ~ <0.1%), 매우 드물게(<0.01%)로 구분하였다.

발현빈도 기관계	매우 자주	자주	때때로	드물게	빈도불명
감염		감기			
대사 및 영양		식욕부진			
정신계		환각*, 흥분*, 공격적행동*	불안증, 불면증, 꿈을, 성욕증가, 우울, 초조		착란, 성격파멸, 환각증, 환상지각증
신경계		실신*, 어지러움, 졸음, 현전	발작*	추체외로증상	혼미
심혈관계			서맥, 심계항진	동맥압저하, 발살차단	고혈압, 혈관압 심부전
소화기계	설사, 구역	구토, 복부팽배(복통포함)	위장관출혈, 위십이지장궤양, 변비, 타액분비		삼킴곤란, 대변실금
간·담도계				간염을 포함한 간 장애***	
피부 및 피하조직		발진, 가려움증			
근골격계, 결합조직 및 뼈		근육 경련			근육통
신장 및 비뇨기계		요실금			빈뇨, 요실혈
전신 및 투여부위	두통	피로, 통증 증통	인력후조, 권태감 무기력증		부종 (안면부종 포함), 발열, 체온감소
혈액계			혜다토크리트 감소	빈혈구감소증	빈혈, 혈소판감소증

* 실신이나 발작에 대한 임상연구서 실불복 또는 투과제 인정의 가능성이 고려되어야한다.
** 환각, 흥분 및 공격적 행동은 요양 감면 또는 치료 중단시 사라질다.
*** 실불함 수 없는 간기능 장애의 경우, 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.
(3)이 약과의 인과관계에 상관없이 이 약의 투여 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.
①혈관계 및 림프계 : 반상출혈
②신경계 : 비정상적 꿈
(4)국내 시판후 조사결과
국내에서 6년 동안 2,703명을 대상으로 실시한 시판후 자율성조사결과 이상반응은 인과관계와 상관없이 5.31% (136례/2,563례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 없는 것으로 조사된 것은 4.25% (109례/2,563례)이다.
이 약과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 (또는 인과관계를 배제할 수 없는) 이상반응을 발현빈도등이 높은 순으로 다음과 같이 나타내었다.
구역이 1.72% (44례/2,563례)로 가장 많았고, 구토 0.82% (21례/2,563례), 어지러움 0.62% (16례/2,563례), 설사 0.47% (12례/2,563례), 불면 0.39% (10례/2,563례), 복부팽증 0.31% (8례/2,563례)의 순으로 나타났다. 식욕부진, 두통, 피로, 주체외로장애가 각 0.2%로 큰건강이상, 빈노장애가 각 0.1%로 보고되었으며, 0.1% 미만에서 돌연증, 비정상적 꿈, 실계항진, 두기력증, 발열, 피부발진, 공격적행동, 전진, 보행장애, 불수의운동, 침흘림증, 부신피질, 출혈, 실장정지가 보고되었다.
이 중 시판 전 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 이상반응으로 실장정지 1건이 보고되었다.
2)중증중 알츠하이머형 치매증상의 치료
(1)투여중단의 원인이 된 이상반응
등재된 임상 시험에서의 이상반응으로 인한 약물 투여 중단율은 이 약의 투여군이 12%, 위약군이 7% 였다.
투여 중단된 가장 빈번한 이상반응은, 이 약의 투여군의 최소 2%에서 발생했고 그 빈도가 위약군의 2배 이상으로 정리되며, 식욕감퇴(이 약의 투여군 2% , 위약군 1%), 구역(이 약의 투여군 2%, 위약군 1% 미만), 설사(이 약의 투여군 2% 위약군 0%), 요로감염증(이 약의 투여군 2% 위약군 1%) 등이 해당되었다.
(2)이 밖의 투여의 관련성이 있을 것으로 보이는 가장 빈번한 이상반응
이 약을 투여받은 환자에서 적어도 5%의 빈도를 보이고 위약군에 비해 2배 이상 이며, 이 약의 약물유식적용에 기인한 것으로 추정되는 이상반응으로 정의한 가장 흔한 이상반응은 설사, 식욕감퇴, 구토, 구역과 변상출혈 등이 있었다. 이러한 이상반응은 주로 경증이고 일시적이며 투여 기간 동안 중단 조절이 필요 없이 회복되었다. 다음 표는 위약대조군 시험에서 이 약을 투여받은 피험자 중 적어도 3% 이상에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 높은 이상반응

등재된 임상시험에서 보고된 이상반응

실제 기관/이상반응	위약(n=362)	이 약(n=501)	실제 기관/이상반응	위약(n=332)	이 약(n=501)
1개 이상의 이상반응을 경험한 환자 비율 (%)	73	81	**대사 및 영양계**		
			CPK 증가	1	3
전신			탈수	1	2
사고	12	13	고지혈증증	<1	2
감염	9	11	**신경계**		
두통	3	4	불면증	4	5
현곤	2	3	착개실	2	3
등통증	2	3	신경질	2	3
본연	1	2	환각	1	3
유통	<1	2	졸음	1	2
심혈관계			어지러운	1	2
고혈압	2	3	우울증	1	2
흉통	1	2	흔란	1	2
실신	1	2	감정 불안정성	1	2
소화기계			실경 이상	1	2
설사	4	10	**피부 및 피부부속기계**		
구토	4	8	습진	2	3
식욕 감퇴	1	8	**비뇨기계**		
구역	2	6	요실금	1	2
혈액계 및 림프계					
빈상 출혈	2	3			

(3)임상시험 동안 보고된 기타 이상반응
이 약은 3건의 이중맹경 위약대조군 시험이 중 1건의 임상시험을 공개 라벨시험으로 확장되었음)을 포함하여 최소 6개월 이상 진행된 임상시험에서 600명이 넘는 중증 알츠하이머병의 피험자에게 투여되었다. 아래 표에는 적어도 2번 이상 발생한 모든 이상반응을 포함시키되, 상기 표에서 이미 목록화된 이상반응과, COSTART 용어가 너무 일반적이어서 유익한 정보를 제공하지 않거나, 혹은 의약품과의 관련성이 적은 것은 제외하였다. 이상반응은 COSTART 용어집을 사용하여 신체 기관에 따라 분류되었고 발현빈도 1% 이상 또는 (1% ~1%에 따라 목록화하였다:
아래한 이상반응은 반드시 이 약의 투여와 관련성이 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 등제된 임상시험에서 위약 투여군에서의 빈도와 유사하였다.

신체 기관	1% 이상	0.1~1%
전신	복통, 두통증, 신굳감염, 인플루엔자유사증후군	알레르기, 인조적열, 권태, 체형증, 얼굴 부종, 탈장
심혈관계	대협압, 서맥, ECG 이상, 심부전	실근경색, 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 심실성서기외수축, 심실성 기외수축, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	γ-GT 증가, 위염, 십이곤궤, 직주염, 위궤양, 치주농양, 복부팽만감, 간기능 이상, 트림, 식도염, 혈변출혈
내분비계		당뇨
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구 증가증
대사 및 영양계	체중감소, 말초부종, 부종, LDH 증가, 알콜리닌산분해효소 증가	고콜레스테롤혈증, 저칼륨혈증, 저혈당증, 체중증가, 혈관부빈혈증, BUN 증가, B12 결핍성 빈혈, 악액질, 크레아티닌 증가, 부종, 저나트륨증, 저단백혈증, 철 결핍성 빈혈, AST 증가, ALT 증가
근골격계	관절염	관절통, 팔 골절, 관절통, 다리 경련, 골다공증, 근육통
신경계	초조, 불안, 진전, 감론, 운주성의 혈성 이상, 보행이상	무감각, 이지러움, 당상, 찬이상, 뇌혈관 이상, 다발 경미 증가, 운동 실조증, 이상통증각, 혈관확장, 뇌출혈, 뇌경색, 뇌허혈, 착배, 추체외로증상, 니멀감질렬, 발신불수, 긴장 항진, 손동검소증
호흡기계	인두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염	호흡 곤란, 비염, 천식
피부 및 피부 부속기계	발진, 피부 궤양, 가려움	진진, 피부 변색, 대상포진, 접촉한 피부, 발열, 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계		결막염, 녹내장, 시각 이상, 귀통증, 눈물 이상
비뇨생식기계	요로감염증, 혈관염, 혈뇨, 당뇨	질염, 배뇨장애, 빈뇨, 단백뇨

3)시판후 자발적으로 보고된 이상반응 중 위에 언급되지 않은 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 복부통증, 소조, 담낭염, 혼란, 경련, 환각, 심장차단(모든 유형), 용혈성 빈혈, 간염, 적아트롬혈증, 신경이완제악성증후군, 췌장염 및 발진
4)중등도 ~ 중증 알츠하이머형 치매증상의 치료
(1)투여중단의 원인이 된 이상반응

이 약 23mg/일의 등제된 임상시험에서 이상반응으로 인한 투여 중단율은 18.6%로 이 약 10mg/일 투여군의 7.9%보다 높았다.
투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응은 최소 1%의 환자군에서 발생하며 이 약 10mg/일 용량보다 많이 나타나는 경우로 설명하였다. 표 1을 참조한다.

표 1. 등제된 임상시험에서 나타난 투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응

용량군	이 약 23mg/일	이 약 10mg/일
안전성 모집단 (명)	963	471
예 주 / 투여중단 %		
구토	3	0
설사	2	0
구역	2	0
어지러움	1	0

이상반응으로 인해 이 약을 투여중단하는 경우의 대부분은 치료 시작 1개월 내에 발생하였다.
(2)이 밖의 사용과 관계된 가장 흔한 이상반응
가장 흔한 이상반응은 최소 5%의 빈도를 나타내는 것으로 정의하였으며 구역, 설사, 구토 및 식욕부진을 포함한다. 어리한 이상반응은 대부분 경증 내지 중등도였다.
(3)등제된 임상시험에서 보고된 이상반응
표 2는 이 약 23mg/일과 10mg/일을 비교한 등제된 임상시험에서 23mg/일을 투여받은 환자 군에서 최소 2%에서 보고되었고, 10mg/일 군보다 높은 빈도로 나타난 이상반응을 포함한다. 이 시험에서는 이 약을 복용하고 있는 환자군에서 메만틴의 병용 유무에 따라 이상반응의 종류에 중요한 차이가 나타나지 않았다.
표 2. 중증도 ~ 중증의 알츠하이머형 치매증상에 대한 등제된 임상시험에서 최소 2% 환자군에서 보고되었고 23mg/일 용량군에서 보다 높은 빈도로 나타난 이상반응

신체 기관/이상반응	이 약 23mg/일	이 약 10mg/일
안전성 모집단 (명)	963	471
1개지 이상의 이상반응을 경험한 투자 비율 (%)	74	64
소화기계		
구역	12	3
구토	9	3
식사	8	3
전신 및 투여 부위		
피로	2	1
무기력증	2	1
부상, 중독, 및 시술 관련 합병증		
다바일	2	0
관찰 징후		
체중감소	5	3
대사 및 영양계		
식욕부진	5	2
신경계		
어지러움	5	3
두통	4	3
졸음	2	1
점신계		
불면증	3	2
신장 및 비뇨기계		
요실금	3	1

이 약 23mg/일의 등제된 임상시험에서 이상반응으로 인한 투여 중단율은 18.6%로 이 약 10mg/일 투여군의 7.9%보다 높았다.
투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응은 최소 1%의 환자군에서 발생하며 이 약 10mg/일 용량보다 많이 나타나는 경우로 설명하였다. 표 1을 참조한다.

표 1. 등제된 임상시험에서 나타난 투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응

용량군	이 약 23mg/일	이 약 10mg/일
안전성 모집단 (명)	963	471
예 주 / 투여중단 %		
구토	3	0
설사	2	0
구역	2	0
어지러움	1	0

이상반응으로 인해 이 약을 투여중단하는 경우의 대부분은 치료 시작 1개월 내에 발생하였다.
(2)이 밖의 사용과 관계된 가장 흔한 이상반응
가장 흔한 이상반응은 최소 5%의 빈도를 나타내는 것으로 정의하였으며 구역, 설사, 구토 및 식욕부진을 포함한다. 어리한 이상반응은 대부분 경증 내지 중등도였다.
(3)등제된 임상시험에서 보고된 이상반응
표 2는 이 약 23mg/일과 10mg/일을 비교한 등제된 임상시험에서 23mg/일을 투여받은 환자 군에서 최소 2%에서 보고되었고, 10mg/일 군보다 높은 빈도로 나타난 이상반응을 포함한다. 이 시험에서는 이 약을 복용하고 있는 환자군에서 메만틴의 병용 유무에 따라 이상반응의 종류에 중요한 차이가 나타나지 않았다.
표 2. 중증도 ~ 중증의 알츠하이머형 치매증상에 대한 등제된 임상시험에서 최소 2% 환자군에서 보고되었고 23mg/일 용량군에서 보다 높은 빈도로 나타난 이상반응

신체 기관/이상반응	이 약 23mg/일	이 약 10mg/일
안전성 모집단 (명)	963	471
1개지 이상의 이상반응을 경험한 투자 비율 (%)	74	64
소화기계		
구역	12	3
구토	9	3
식사	8	3
전신 및 투여 부위		
피로	2	1
무기력증	2	1
부상, 중독, 및 시술 관련 합병증		
다바일	2	0
관찰 징후		
체중감소	5	3
대사 및 영양계		
식욕부진	5	2
신경계		
어지러움	5	3
두통	4	3
졸음	2	1
점신계		
불면증	3	2
신장 및 비뇨기계		
요실금	3	1

4. 일반적 주의
1)다른 혈태의 치매 또는 다른 정태의 기억력 장애(예 : 나이와 연관된 인지기능 저하)에 대한 이 약의 사용은 증인되지 않았다.
알츠하이머형과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경험있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야만 한다. 진단은 인정된 지침에 따라 (예: DSM IV, ICD 10에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보호자들이 환자의 약물 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 또한 치료는 환자 생존에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 이 약의 임상적 효과는 정기적으로 재평가되어야한다. 치료 효과의 증거가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 외에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.
(1)심혈관계 : 이 약은 콜린에스테라제 억제작용으로 미주신경 긴장효과를 가질화 서맥을 일으키고 심장차단(동방결절차단 또는 방실차단), QT구간의 연장과 같은 증상을 유발할 수 있다. 특히, 심장질환(예, 심근경색, 심장근육병증, 심장판막질환, 동부전증후군 또는 심실성부정맥도 증상, 심방내 전도장애, 심방심실 심함부 전도장애)과 전해질 이상(예 : 저칼륨혈증)을 가진 환자는 잠재적으로 진행될 수 있어 이 약의 사용시 특별히 주의해야 한다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 이 약의 사용으로 실신과 발작이 보고된 바 있다.
(2)소화기계 : 콜린에스테라제 억제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화성의 병력이 있거나 비스테로이드성 소염진통제를 투여받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 이 약 5mg/일 및 10mg/일을 투여한 일상연구에서 위액에 변화 의혹일 또는 혈잠혈 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다. 23mg/일 용량군을 10mg/일 용량군과 비교한 등제된 임상시험에서 소화성 궤양 질환(0.4% vs. 0.2%) 및 모든 빙소에서 위절관 출혈(1.1% vs. 0.6%)의 빌생률이 증가함을 확인하였다.
(3)비뇨기계 : 이 약의 임상시험에서는 나타나지 않았지만, 콜린유사작용으로 인해 방광의 배뇨를 방해할 수 있다.
(4)정신신경계 : 콜린유사작용으로 신초체에 콜린성 신경의 흥분을 촉진함으로써 추체외로장애증상(파킨슨증상이나 과긴습증후군과 같은 질환)을 유발 또는 악화시키거나 발작을 일으킬 가능성이 있기만 이러한 발작은 알츠하이머병으로 인한 것 일 수도 있다.
(5)호흡기계 : 콜린유사작용으로 기관지 평활근 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시킴으로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.
(6)간기능 장애 : 10명의 안정적 알코올성 간경화 환자 연구에서 이 약의 청소율은 실별 및 연령을 감안한 10명의 건강한 대상자에 비해 20%가 감소하였다.
(7)이 약은 설사, 구역 및 구토를 유발할 수 있다. 이러한 이상반응은 5mg/일에 비해 10mg/일 투약 시, 10mg/일에 비해 23mg/일 투약 시 더 빈번하게 나타났다. 특히 최소 3개월 이상 이 약 10mg/일을 복용한 환자들을 대상으로 23mg/일과 10mg/일을 비교한 등제된 임상시험에서, 구역(각각 11.8% vs 3.4%)과 구토(각각 9.2% vs 2.5%)의 발생률은 모두 23mg군에서 현저하게 높았다. 구토도 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 10mg군과 비교하였을 때 23mg에서 현저하게 높았다(각각 2.0% vs 0.4%).
대부분의 사례에서 이러한 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 패턴로, 약 1주 내지 3주 정도 지속되었지만, 이 약을 지속적으로 투여하는 동안 해결되었다. 이 약의 치료 시작 시와 용량 증가 후 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
(8)이 약10mg/일을 투여한 환자군에서 이상반응으로 보고된 체중감소가 2.5%의 환자에게 나타난 반면 23mg/일을 투여한 환자군의 경우 4.7%로 나타났다. 초기 체중과 식험 종료 시점의 체중 비교 시 7% 이상의 체중 감소가 나타난 환자의 비율은 23mg군에서 8.4%, 10mg군에서 4.9%로 나타났다.
2)이 약은 운전능력과 기계사용능력에 경도에서 중등도의 영향을 미친다. 치매로 인해 운전능력이나 기계사용능력이 떨어질 수 있다. 특히 이 약 투여를 시작하거나 용량을 증량할 때 마로, 이지러움, 근육 경련이 일어날 수 있다. 의사는 주기적으로 이 약을 사용하는 환자의 운전능력이나 복잡한 기계사용 능력을 확인해야 한다.
3)혈관성 치매 임상시험에서의 사망률 :
NINDS-AIREN 분류에서 혈관성 치매(VaD)로 의심되거나 가능성이 있는 환자들을 대상으로 3가지의 6개월 임상시험이 진행되었다. NINDS-AIREN 분류에 따라 순수 혈관성 치매환자를 결단하고 암초하여야 치매 유자를 제외시켰다. 첫번째 연구에서, 이 약 5 mg군에서의 사망률은 2/186(1.0%), 이 약 10 mg군에서의 사망률은 5/200(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/169(35%)였다. 두번째 연구에서, 이 약 5 mg군에서의 사망률은 1/238(1.9%), 이 약 10 mg군에서의 사망률은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/190(0.5%)였다. 세번째 연구에서, 이 약 5 mg군에서의 사망률은 11/648(1.7%), 위약군에서의 사망률은 0/326(0%)였다. 세 종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 사망률은 이 약 투약군에서(1.7%) 위약군(1.1%)보다 수치상으로 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약군 또는 위약군에서의 주요 사망 원인은 혈관성 질환을 가진 노령 인구에서 나타날 수 있는 여러 혈관성 원인에 기인하였다. 모든 중대한 혈관성 이상반응에 대한 분석에서 투약군은 위약군과 빌생율에 있어 차이를 보이지 않았다.
알츠하이머 임을 전제 시험군(총 n=4146) 및 알츠하이머병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 치매 혈상 시험군(총 n=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사망률이 투여군보다 수치상으로 더 높았다.
4)타취시 : 콜린에스테라제 억제제인 이 약은 마취중 석시닐콜린형 근이완제의 작용을 극대화시키는 성향이 있다.
5. 상호작용
1)이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 부분적으로 CYP2D6가 관여한다. 억제나 유도 성도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약물과 병용시 주의해야 한다.
(1)CYP3A4 억제제(예 : 아트라코나졸, 에리트로마이신)과 CYP2D6 억제제(예, 퍼니딘, 플루옥세틴)는 이 약의 대사를 감소시킬 수 있다.
(2)CYP3A4 및 CYP2D6 유도제(예 : 리팜피신, 페니토인, 카르마제핀, 덱사메타손, 페노바르비탄, 알코올)는 이 약의 대사를 증가시켜, 약효를 감소시킬 수 있다.
2)이 약은 숙시메토늄 클이완제나 다른 신경근육 차단제의 작용을 강화시킬 수 있다.
3)콜린성약물(예 : 카르베콜, 베타네콜, 아플러오핀, 다파디실레이트) 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제(예 : 탈레스닌, 리스티그민, 피리도스티그민, 네오스티그민)와의 병용투여는 미주신경 서맥작용 등 콜린성 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용시 주의해야 한다.
4)이 약과 항콜린성약물(예 : 아트로핀, 스코폴라민, 트리섹시페니딜, 프로필린, 비페리덴)은 길항작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.
5)이 약은 테오필린, 시메티딘, 디아제팜, 디곡신의 대사를 저해하지 않으며, 디곡신이나 시메티딘과의 병용에 이 약의 대사는 영향을 받지 않는다.
6)심장질도에 영향을 주는 베타차단제의 같은 약물과의 병용투여로 심장작용을 일으킬 수 있다.
7)NSAIDs와의 병용은 잠재적 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.
6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1)임부 : 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 자료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신중 이 약을 사용해서는 안된다.
동물실험에서 기형발생을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사신율에 영향을 주었다. 임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.
2)수유부 : 이 약은 랫트의 모유에 이행되었다. 이 약의 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 수유기 여성에 대한 연구 결과는 없으므로 수유부에게 이 약을 사용해서는 안되며, 반드시 투여되어야 할 경우에는 수유을 치료기동안 중단하여야 한다.
7. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성은 아직 확립된 바 없다.(소아에서의 사용경험이 없다.)
8. 임상검사치에의 영향
임상시험결과 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나 이 약의 투여로 인해 콜린 CK(CPK), LDH, AST, ALT, γ-GPT, ALP, BUN, 혈혈에스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제의 농도가 약간 증가할 수 있다.
9. 과량투여시의 처치
1)증상 : 콜린에스테라제 억제제의 과량투여로 졸증의 구역, 구토, 타액분비과다, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡억제, 허약, 경련 등의 콜린성 작용과 관련된 외형이 나타날 수 있다. 근육 허약증상이 일어날 수 있으며 호흡기계 근육이 이환되어 사망할 수도 있다.
마우스와 랫트의 동물실험에서 치사용량의 중앙값은 45 mg/kg과 32 mg/kg로 각각 사람에 대한 최대용량(10 mg/1일)의 225배와 160배였다. 동물실험에서의 용량 대비 콜린성 작용증상은 경련적 행동의 감소, 혈트린 저체, 비틀거리는 걸음, 눈물, 간대성 경련, 호흡감소, 타액분비, 동공수축, 설유축성안축, 체표온도 저하 등이었다.
2)치치 : 과량투여하였을 때 일반적인 방법으로 치치한다. 3차항콜린제(예 : 아트로핀황산염)를 이 약의 과량투여에 대한 해독제로 사용 할 수 있다. 아트로핀의 경우 초기용량 1.0~2.0 mg로 정맥투여 한 후 임상 반응에 따라 용량을 증가시킨다. 다만, 4차항콜린제와 콜린성약물(예 : 글리코피롤레이트)을 병용투여하였을 때 영업과 심박수에 있어서 비전형적인 반응 발현에 대한 보고가 있었다. 도네페질염산염과 그 대사물질이 투석(혈액투석, 복막투석, 혈액여과)으로 제거되는지 여부는 알려져 있지 않다.
10. 보관 및 취급상의 주의사항
1)어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2)다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 될 수나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
11. 의약품동등성시험 정보
가.식회약 도네페질염산염23밀리그램(멸인세약(주))과 대조약 아리셉트정23밀리그램(주다대웅제약)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 도네페질을 측정한 결과, 비로렐가함곡선(AUCt, Cmax)을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가함목		참고평가함목	
	AUC0-∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	아리셉트정23밀리그램(주다대웅제약)	1,254±325	34.30±6.55	6.00 (2.00~14.00)	41.92±13.98
시험약	도네페질염산염수화물정23밀리그램(멸인세약(주))	1,274±342	38.02±6.75	3.00 (3.00~8.00)	41.04±11.91
90% 신뢰구간* 기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9455 ~ 1.0060	log 1.0258 ~ 1.1947	-	-

(AUC, Cmax, t1/2 : 평균값 ± 표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n = 36)
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도 Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기
* 비교평가함목-적용 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

※ 이 약은 멸인제약(주)의 도네페질염산염23밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 품질관을 통한제약(주)에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 밀폐용기, 실온보관(1~30℃)

【포장단위】 30정 / 병

제조허가 및 판매원 : 멸인약품(주) 경기도 용인시 처인구 백암면 일갈가좌로 7 (8동 외)
제조원 멸인제약(주) 경기도 화성시 팔탄면 노하리 361-12

"약국 등의 개설자에 한하여 사용기간이 경과되었거나 변질, 변색, 오염된 의약품 또는 부작용 등은 본사 마케팅부(주신사 부담 : 080-555-7171)에서 상담 및 교환, 교품해 드립니다.
*상세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하세요.

설명서작성년월일 : 2018. 08. 07
IDN-B-0000-TS-01
ISL#003001

"물명서작성년월일 이후 변경된 내용은 멸사 홈페이지(www. jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다."

제일약품