

전문의약품

[제품명] 신신도네페질정5밀리그램(도네페질염산염수화물)

[유효성분] 1정(140mg) 중 /
도네페릴염산염수화물(USP) 5.215 mg (도네페릴염산염으로서 5mg)

[제품명] 신신도네페질정10밀리그램(도네페질염산염수화물)

[유효성분] 1정(280mg) 중 /
도네페릴질염산염수화물(USP) 10.43 mg (도네페릴질염산염으로서 10mg)

[첨가제] • 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유) • 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노로안색(85F22093), 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소

[성상] 노랑색의 원형 필름코팅 **[포장단위]** 30정/병 **[효능·효과]** 알츠하이머형 치매증상의 치료

● 용량 · 용법 ▶ 성상 : 네배정질산염으로 1일 1회 5mg씩 취침전 투여한다. 도내배제의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증가 속도에 의해 용량을 받을 수 있도록 4~6주간은 5mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10mg까지 증량 가능하다. 1일 10mg로 증량하는 경우 수화기에 이상반응을 주의하면서 투여한다. 이 약 투여하러 중단시 서서히 효과가 감소하여 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과를 나타내지 않는다. **○ 제제**
인 85배 이물 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 5mg를 낮지 않아야 한다. **○ 소아** : 소아에 대한 임상 데이터가 없다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관 **[제조번호]****[사용기한]**(연. 월. 일. 까지)별도표기

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 도넨페닐알라닌, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분과 과민성 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 3) 이 약의 유효성을 입증하지 않았고, 갈락토제 불내성(galactose intolerance), Lapp 유분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 프도스-갈락토제 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 화자에 대한 신중히 두어야 할 것. 1) 동성친구군, 심심한 이 밤길합창전도당에 등 삼강행위 환자(미주선정규가작품으로 인해 서먹먹함 일으키고 부정적 영향력 가능성 있다.) 2) 천사 및 페세팔론형 병자화(기근저항운동의 수석 및 기근저항운동 본진 호신으로 증상이 악화될 수 있다.) 4) 추적으로 조정에 신경써야 함. 귀산소송군 등 화자선조제의 골라잡이와 화자의 죽음은 유망 또는 약망치기 가능성이 있다.

[illegible]

발현빈도 기관계	매우자주	자주	때때로	드물게	빈도불명
감염		감기			
대사 및 영양		식욕부진			
정신계		환각** 흥분** 공격적행동**	불안증 불면증 졸음 성욕증가 수다 조증		악몽 신경과민 헛소리 망상 우울증 혼돈 무관심 운동과다증
신경계		실신* 어지러움 불면 진전	발작*	추체외로증상	혼미
심혈관계			서맥 심계항진	동방심차단 방실차단	고혈압 저혈압 심방세동 염전성 심실 빈맥 (torsade de pointes)을 포함한 여러 형태 심실 빈맥 심전도 QT 간격 연장
소화기계	설사구역	구토 복부장애 (복통포함)	위장관출혈 위십이지장궤양 변비 타액분비		심검관란 대변실금
간담도계				간염을 포함한 간 장애***	
피부 및 피하조직		발진 가려움증			
근골격계, 결합 조직 및 뼈		근육 경련			근육통
신장 및 비뇨기계		요실금			빈뇨 요경체
전신 및 두어 부위	두통	피로 동증 치통	안면홍조 권태감 무기력증		부종 (안면부종 포함) 발열 체온감소
혈액계		헤마토크리트감소	백혈구감소증		빈혈 혈소판감소증
상해 및 중독		낙상을 포함한 사고			

* 실신이나 발작에 대한 임상연구시 심블록 또는 동휴지 연장의 가능성이 고려되어야한다.

**** 환각, 흥분 및 공격적 행동은 용량 감량 또는 치료 중단시 사라졌다.**

*** 설명할 수 없는 간기능 장애의 경우, 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다

[illegible]

중증 알츠하이머형 치매증상에 대한 통제된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 피험자 중 최소 2%에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생률이 높은 이상반응		
신체 기관/이상반응	위약(n=392)	이 약(n=501)
1가지 이상의 이상반응을 경험한 피험자 백분율	73	81
전신		
사고	12	13
감염	9	11
두통	3	4
통증	2	3
등통증	2	3
발열	1	2
홍통	<1	2
심혈관계		
고혈압	2	3
출혈	1	2
실신	1	2
소화기계		
설사	4	10
구토	4	8
식욕 감퇴	4	8
구역	2	6
혈액계 및 림프계		
반상 출혈	2	5
대사 및 영양계		
CPK 증가	1	3
탈수	1	2
고지방혈증	<1	2
신경계		
불면증	4	5
척개심	2	3
신경질	2	3
환각	1	3
졸음	1	2
어지러움	1	2
우울증	1	2
혼란	1	2
감정 불안정성	1	2
성격 이상	1	2
피부 및 피부 부속기계		
습진	2	3
비뇨기계		
요실금	1	2

(3) 임상시험 중인 보고된 다른 아반티온 약은 3건의 이중맹검 위약대조군 시험(이 중 1건의 임상시험은 공개 랜덤히 시험으로 확증되었음)을 포함하여 최소 67명의 임상 진행된 임상시험에서 60명(9%)는 중증 알레르기 반응에 포함되거나 투약이 중단되었습니다. 아래 표에는 해당 3건의 임상 시험을 설명하는 다른 아반티온을 포함하지, 표에서 약이 목록화된 임상반응과, COSTAR 시험에서 너무 알레르기 약을 사용하는 위험을 제거하지 않거나, 혹은 약의약품과의 관련성이 작은 것은 제외하였다. 아반티온은 COSTAR 시험을 실시하여 시험 기간에 다른 분량되고 알레르기 반응은 0.1%-1%만 나타내며, 목록화되지 않았다. 이러한 아반티온은 반드시 다른 약과의 관련성 연구 없이, 대부분의 경우 중증된 임상시험에서 위약 투약군에서의 빈도와 유사하였다.

신체기관	1%이상	0.1~1%
전신	북동, 무력증, 진균감염, 인플루엔자유사증후군	알레르기, 연조직염, 권태, 폐혈증, 얼굴 부종, 탈장
심혈관계	저혈압, 서맥, ECG 이상, 심부전	심근경색, 협심증, 심방세동, 올혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 상심실성 기외수축, 심실성 기외수축, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	궤양 증가, 위염, 삼킴곤란, 치주염, 위궤양, 치주농양, 복부팽만감, 간기능 이상, 트림, 식도염, 항문출혈
내분비계		당뇨
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구 증가증
대사 및 영양계	체중감소, 말초부종, 부종, LDH 증가, 알칼리인산분해효소 증가	그록레스테롤혈증, 저칼륨혈증, 저혈당증, 체중증가, 빌리루빈혈증, BUN 증가, B12 결핍성 빈혈, 악액질, 크레아티닌 증가, 통풍, 저나트륨증, 저단백혈증, 철 결핍성 빈혈, AST 증가, ALT 증가
근골격계	관절염	관절증, 골 골절, 관절통, 다리 경련, 골다공증, 근육통
신경계	초조, 불안, 진전, 경련, 우성성의 정신 이상, 보행 이상	무감각, 어지러움, 망상, 꿈이상, 뇌혈관 이상, 타액 분비 증가, 운동 실조증, 이상행동감, 혈관확장, 뇌출혈, 뇌경색, 뇌허혈, 치매, 추체외로증상, 대발작경련, 반신불수, 긴장 항진, 운동감소증
호흡기계	인두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염	호흡 곤란, 비염, 천식
피부 및 피부 부속기계	발진, 피부 궤양, 가려움	건선, 피부 번식, 대상포진, 건조한 피부, 발한, 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계		결막염, 눈내장, 시각 이상, 귀통증, 눈물 이상
비뇨생식기계	요로감염증, 방광염, 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, 초조, 담낭염, 혼란 경련, 현기, 심장擴大(모든 유형), 용혈성 빈혈, 간염, 저나트륨혈증, 신경이완제이상성후군, 췌장염 및 발진

[illegible]

5. 상호작용 1) 이 연구 중은 CYP2A6에 의해 대사와 분변 배출로 CYP2D6과 관련하여, 약이나 독성도 경로는 여러가지 물질까지 없었던 다른 약물들 병용시 주의해야 한다. 2) CYP3A4와 CYP2C8에 의해 아라카노, 에리트로스타틴과 CYP2D6에 의해 퀴니딘, 플루복세린은 이 약의 효능을 방해하고 약효를 감소시킬 수 있다. 3) CYP2A6 및 CYP2D6에 속하는 것들인 : 글리클린, 미나신, 카베르골린, 티킵티네는 약물의 효능을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 4) 알코올 효능을 감소시킬 수 있다. 5) 이 약은 숙취때문에 근이완제나 다른 신경근 차단제의 작용을 향상시킬 수 있다. 6) 골관절염(알데 : 카프로스, 베타메락솔)에 대해서는 니다수마이드 또는 아미노글루타르산과 약제에 : 애플 : 다스지그, 피파드스지그, 나보스지그 등의 병용방식이 마우스겐 자극을 통한 골관절염 증상을 증가시킬 수 있으므로 병용시 주의해야 한다. 4) 이 약과 항콜린성 약제 : 아르코, 스코판롤, 트로페칼레, 피로판, 피로판, 비피리딘 등 병용할 경우 부작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다. 5) 이 약은 맥아민, 외과면, 시비딘, 다국적인 대사를 저해하지 않으며, 다국적이거나 시비딘과의 병용은 이 약에 더는 영향을 미치지 않는다. 6) 심한 전진 계통을 주는 베타나트렌과 같은 약제의 병용보다 승상작용을 일으킬 수 있다. 7) NSAIDs와의 병용은 관절 통증으로 인한 부위를 증가시켜 고통을 일으킬 수 있다. 8) 도네페릴과 관련하여 QT구간의 연장과 혈전성 신실 빈맥(Torsade de pointes)이 나타날 수 있다. 9) 간 질환을 악화시키는 다른 약제를 병용할 경우 주의해야 한다. ECG 모니터링 필요할 수도 있다.

Class IA 항부정맥제 (예: 퀴니딘)

Class III 항부정맥제 (예: 아미오다론, 소타롤)

일부 항우울제 (예: 시탈로프람, 에스시탈로프람, 아미트립틸린)

기타 항정신병약물 (예: 페노티아진 유도체, 세르틴돌, 피모자이드, 치프라시돈)

6. 임부 및 신생아에 대한 투여 1) 임부: 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 결과가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신을 이 약을 사용해서는 안된다. 동양산원에서 기형발생을 일으키지 않았지만 사생아의 생존율과 산후유증에 영향을 주었다. 임상에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.

2) 수유: 이 약은 우유의 모유에 이행된다. 이 약의 모유의 영향은 알려지지 않았다. 수유가 여성에 대한 안전 결과는 없으므로 수유부에게 이 약을 사용해서는 안된다. 반드시 투여되어야 할 경우에는 수유를 치료기간 동안 중단해야 한다.

7. 소아에 대한 투여 소아에서의 안전성은 아직 확립된 바 없다.(소아에서의 사용경험이 없다.)

8. 임상검사치에의 영향 임상시험결과와 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나 이 약의 투여로 인해 근육CK(CPK), LDH, AST, ALT, γ-GTP, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제의 농도가 약간 증가할 수 있다.

[illegible]

10. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지에
에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. **의약품동등성시험정보**^{주1)} 가, 시험약 이미지형질 10일리그램(노베페닐알라닌수용체) [Novartis]와 디조약 이미지형질 10일리그램(노베페닐알라닌수용체) [Novartis]를 2:2 고차시험으로 1:1 정형 조건하 성인이게 공통 시 단회 경구 투여하여 36형의 혈중 노베페닐알라닌 농축정 결과, 비교평가형질(AUC, C_{max})를 로그 변화하여 투여 처리하에 때 평균치 치의 90% 신뢰구간 log 0.98에서 log 1.25 이내에서 생분배율은 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	아라세트정 10밀리그램 (도네페릴염산염) [쥬한독]	541.5±100.5	24.20±4.01	2.00 (1.00~3.00)	51.70±13.47
시험약	이지페칠정 10밀리그램 (도네페릴염산염수화물) [쥬휴온스]	537.9±102.0	24.74±4.27	2.00 (1.00~3.00)	49.27±11.15
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9734~1.0108	log 0.9680~1.0812	-	-

(AUCt, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=36)
AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약과 이차패질정5밀리그램(노페필염산염수화물)〔뉴하온스〕은 대조약과 이차패질정10밀리그램(노페필염산염수화물)〔뉴하온스〕과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 **쥬휴온스 이지페질정5밀리그램(도네페질염산염수화물)** 및 **이지페질정10밀리그램(도네페질염산염수화물)**과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 쥬휴온스에 위탁 제조하였음.