

**※ 이 약을 복용하기 전에 첨부서류를 주의 깊게 읽으시고, 반드시 약과 함께 보관하십시오.**

**전문의약품**

# 도네페온정 5밀리그램

(도네페질염산염수화물)

【원료약품 및 구분】이 약 정 중

● 유효성분

도네페질염산염수화물(별규) ..... 5.22mg [도네페질염산염(염로서 5mg)]

● 첨가제(타르박산) : 황색203호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크

● 첨가제(동불용성분) : 유당수화물(기원동물, 소, 시용부위, 우유)

● 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 목수수전분, 전분글리콜산, 이트록, 탄산도스판(NY325), 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】 황색의 원형 필름코팅정제

【용량·용량】 알츠하이머형 치매증상의 치료

【용법·용법】

○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 5mg씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 중량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 5mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10mg까지 증량할 수 있다. 1일 10mg으로 증량하는 경우 소한가게 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과라는 나타날 수 있다.

○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타내므로 주의 깊고 면밀히 필요하다. 저체중 고려하여 첫날 5mg을 넘지 않기로 한다.

○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다.

【사용법의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 도네페질염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

2) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(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) 동부전증후군, 심폐마 및 방실결절반도전장애 등 심장질환 환자(마주신경자극작용으로 인해 서맥을 일으키고 부정맥이 발생할 가능성이 있다.)

2) 비스타로이드성 소염진통제를 투여중인 환자는 소염진통제의 병적 환자(위산분비 촉진 및 소화관운동 촉진으로 소화성궤양이 악화될 가능성이 있다.)

3) 전신 및 골관절질환 병적 환자(가만치환골간의 수축 및 가만치환골 연부 항진으로 증상이 악화될 수 있다.)

4) 치매외로장애(교란성병, 파란소증후군 등) 환자(신경계의 골관개신경의 항진으로 증상을 유발 또는 악화시킬 가능성이 있다.)

5) 이 약은 황색203호(섀넬로로 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분과 과민(가려나 알레르기) 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

1) 경증·중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료

(1) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약의 인과관계가 있다고 판단되는 빈도불량의 중요한 이상반응이다. 다음과 같은 증상이 나타날 때는 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 하여야 한다.
① 심신, 서맥, 심장차단, QT-QT의 연장, 심근경색, 심부전
② 소화성궤양, 천공성십이지장 천공, 위장관 출혈
③ 간기능 장애, 황달
④ 뇌졸중(간질, 경련 등), 뇌졸중, 뇌혈관 장애
⑤ 체외로장애 : 운동기능장애, 운동실조, 운동장애, 근근이이상, 진전, 불수의운동, 보행장애, 비정상적 자세, 언어장애
⑥ 신경이완제약작용 : 무동성 무연동, 국도의 근경직, 삼킴곤란, 빈맥, 불안반동, 발한과 같은 증상이 나타날 수 있으며, 이와 같은 증상은 주로 발열이 동반된다. 이 경우 약물의 중독과 함께 열을 내리는 전신요법과 수액전해질 공급과 같은 집중적인 치료가 되어야 한다.
⑦ 백열과 의 혈장(APK)의 증가 : 미오글로빈뇨증을 동반하는 신기능장애를 유발할 수 있으므로 관찰을 요한다.
⑧ 혈몽근용해증(나트륨수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요배하의 APK)의 증가를 주의 깊게 관찰해야 한다.
⑨ 혈몽근용해증으로 인한 신기능장애(나트륨는 지체 대한 주의를 요한다.)
⑩ 호흡곤란
⑪ 급성 췌장염
⑫ 급성 심부전
⑬ 환인을 알 수 없는 돌연사

(2) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약의 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응이다. 이상반응 발현빈도는 매우 자주(10%≥), 자주(1~<10%), 때때로(0.1~<1%), 드물게(0.01~<0.1%), 매우 드물게(0.01%이하)로 구분하였다.

| 기관계             | 발현빈도 | 매우 자주               | 자주               | 때때로                        | 드물게 | 빈도불명                                   |
|-----------------|------|---------------------|------------------|----------------------------|-----|----------------------------------------|
| 간염              |      |                     | 감기               |                            |     |                                        |
| 머시 및 영양         |      |                     | 식욕부진             |                            |     |                                        |
| 정신계             |      | 환기**, 불분**, 공격적행동** |                  | 불안증, 불면증, 졸음, 성욕증가, 수다, 조증 |     | 악몽, 신경과민, 헛소리, 망상, 우울증, 혼돈, 무관심, 운동과다증 |
| 신경계             |      | 심신*, 어지러움, 불면, 진전   |                  | 발작*                        |     | 추체외로증상, 혼미                             |
| 심혈관계            |      |                     |                  | 서맥, 심계항진                   |     | 동방심차단, 발실차단                            |
| 소화기계            |      | 설사, 구역              | 구토, 복부장애 (복통 포함) | 위장관출혈, 위십이지장궤양, 변비, 타액분비   |     | 삼킴곤란, 대변실금                             |
| 간 담도계           |      |                     |                  | 간염을 포함한 간 장애**             |     |                                        |
| 피부 및 피하조직       |      |                     | 발진, 가려움증         |                            |     |                                        |
| 근골격계, 점막 조직 및 뼈 |      |                     | 근육 경련            |                            |     | 근육통                                    |
| 신장 및 비뇨기계       |      |                     | 요실금              |                            |     | 빈뇨, 요정체                                |
| 전신 및 투여 부위      |      | 두통                  | 피로, 통증, 치통       | 언어출조, 권태감, 무기력증            |     | 부종 (언어부종 포함) 발열, 체온감소                  |
| 혈액계             |      |                     | 헤마토크리트 감소        | 백혈구감소증                     |     | 빈혈, 혈소판감소증                             |
| 상해 및 중독         |      |                     | 낙상을 포함한 사고       |                            |     |                                        |

\* 심신이나 발작에 대한 임상연구시 심불복 또는 동후지 연장되는 지로 중단되어한다.

\*\* 환각, 혼분 및 공격적 행동은 용량 감량 또는 지로 중단시 사된다.

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

(3) 이 약의 인과관계에 상관없이 이 약의 투여 후 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이 혈관계 및 림프계·변상출혈
○ 신경계 : 비정상적 꿈

(4) 국내 시판후 조사결과 : 국내에서 6년 동안 2,563명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응은 인과관계와 상관없이 5.31% (136명/2,563명)로 보고되었고, 이 중 이 약의 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.25% (109명/2,563명)이다. 이 약의 인과관계가 있는 것으로 조사된 (또는 인과관계에 배제할 수 없는) 이상반응을 발현빈도들이 높은 순으로 다음과 같이 나타내었다. 구역이 1.72% (44명/2,563명)로 가장 많았고, 구토 0.82% (21명/2,563명), 어지러움 0.62% (16명/2,563명), 설사 0.47% (12명/2,563명), 불면 0.39% (10명/2,563명), 복부부종 0.31% (8명/2,563명)의 순으로 나타났다. 식욕부진, 두통, 피로, 추체외로장애가 각각 0.2%로 근간지상성, 배뇨장애가 각각 0.1%로 보고되었으며, 0.1% 미만에서 불안증, 비정상적 꿈, 심계항진, 무기력증, 발한, 피부발진, 공격적행동, 진전, 보행장애, 불수의운동, 집중력저하, 정신둔함, 졸음, 심장장애가 보고되었다. 이 중 시판 전 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 이상반응으로 심장정지 1건이 보고되었다.

2) 중등 알츠하이머형 치매증상의 치료

(1) 투여중단의 원인이 된 이상반응 : 통제된 임상 시험에서의 이상반응으로 인한 약을 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 정의되며, 식욕감퇴(이 약의 투여군 2%, 위약군 1%, 구역이 약의 투여군 2%, 위약군 1%, 마면, 설사(이 약의 투여군 2% 위약군 0%), 요로감염증(이 약의 투여군 2% 위약군 1%) 등이 해당되었다.

(2) 이 약의 투여와 관련성이 있을 것으로 보이는 가장 빈번한 이상반응 : 이 약을 투여받은 환자에서 적어도 5%의 빈도를 보이고 위약군에 비해 2배 이상이며, 이 약의 골관류 작용에 기인한 것으로 추정되는 이상반응으로 정의한 가장 흔한 이상반응은 설사, 식욕감퇴, 구토, 구역과 한상출혈 등이 있었다. 이러한 이상반응은 주로 경증이고 일시적이며 투여 기간 동안 용량 조절의 필요 없이 완화되었다. 다음 표는 위약대조군 시험에서 이 약을 투여받은 피험자 중 적어도 2% 이상에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생률이 더 높은 투여로 인한 징후나 증상을 목록화한 것이다.

통제된 임상 시험에서 보고된 이상반응

| 중등 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) | 이 약(n=501) |
| 17가지 이상의 이상반응을 경험한 피험자 백분율                                                          | 73        | 81         |            |
| 전신                                                                                  |           |            |            |
| 사고                                                                                  | 12        | 13         |            |
| 간염                                                                                  | 9         | 11         |            |
| 두통                                                                                  | 3         | 4          |            |
| 두통                                                                                  | 2         | 3          |            |
| 등통증                                                                                 | 2         | 3          |            |
| 발열                                                                                  | 1         | 2          |            |
| 통통                                                                                  | <1        | 2          |            |
| 심혈관계                                                                                |           |            |            |
| 고혈압                                                                                 | 2         | 3          |            |
| 출혈                                                                                  | 1         | 2          |            |
| 심신                                                                                  | 1         | 2          |            |
| 소화기계                                                                                |           |            |            |

|              |    |    |
|--------------|----|----|
| 설사           | 4  | 10 |
| 구토           | 4  | 8  |
| 식욕 감퇴        | 4  | 8  |
| 구역           | 2  | 6  |
| 혈액계 및 림프계    |    |    |
| 변상 출혈        | 2  | 5  |
| 머시 및 영양계     |    |    |
| CPK 증가       | 1  | 3  |
| 탈수           | 1  | 2  |
| 고지 방혈증       | <1 | 2  |
| 신경계          |    |    |
| 불면증          | 4  | 5  |
| 작개심          | 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 동안 보고된 다른 이상반응 : 이 약은 32건의 이중맹검 위약대조군 시험(이 중 1건의 임상시험은 공개 리포트 시험으로 학도되었을 포함하여 최소 6개월 이상 진행된 임상시험에서 600명이 넘는 중등 알츠하이머병의 피험자에게 투여되었다). 아래 표에는 적어도 2번 이상 발생한 모든 이상반응을 포함시켰다. 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 0.1%~1%에 따라 목록화하였다. 이러한 이상반응은 반드시 이 약의 투여와 관련성이 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 통제된 임상시험에서 약 투여군에서의 빈도와 유사하였다.

| 신체 기관        | 1% 이상                                | 0.1~1%                                                                                                            |
|--------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 전신           | 복통, 무력증, 진권근염, 인플루엔자 유사증후군           | 알레르기, 연조직염, 권태, 패혈증, 일과 부종, 탈장                                                                                    |
| 심혈관계         | 저혈압, 서맥, ECG 이상, 심부전                 | 심근경색, 협심증, 심방세동, 불규칙 심부전, 말초 혈관 질환, 심상성심 기외수축, 심상성 기외수축, 심장 비대                                                    |
| 소화기계         | 변비, 위장염, 대변실금, 소화불량                  | γ-GT 증가, 위염, 삼각근관, 치주염, 위궤양, 치주농양, 복부팽만감, 간기능 이상, 트림, 식도염, 항문출혈                                                   |
| 대문비계         | 빈혈                                   | 당뇨                                                                                                                |
| 혈액 및 림프계     | 빈혈                                   | 백혈구 증가증                                                                                                           |
| 머시 및 영양계     | 체중감소, 말초부종, 부종, LDM 증가, 일일칼로리소모효소 증가 | 고콜레스테롤증, 저칼로증, 저혈당증, 체중증가, 말초신(말초, BIN 증가, B12 결핍성 빈혈, 약액질, 크니티아제 사용, 통풍, 저나트륨증, 저단백혈증, 혈관질환 빈혈, AST 증가, ALT 증가)  |
| 근골격계         | 관절염                                  | 관절통, 골 골절, 관절탈, 다발성 관절염, 골다공증, 근육통                                                                                |
| 신경계          | 초조, 불안, 진전, 경련, 유주성의 정신 이상, 보행 이상    | 무감동, 어지러움, 망상, 공포, 뇌혈관 이상, 타액 분비 증가, 운동 실조증, 이상행동(감, 불규칙성, 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 치매, 추체외로증상 (발작, 경련, 반신불수, 긴장, 혼돈, 운동감소증 |
| 호흡기계         | 인두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염                 | 호흡 곤란, 비염, 천식                                                                                                     |
| 피부 및 피부 부속기계 | 발진, 피부 궤양, 가려움                       | 간선, 피부 병변, 대상포진, 건조한 피부, 발한, 두드러기, 수포성 발진                                                                         |
| 특수 감각기계      |                                      | 결막염, 녹내장, 시각 이상, 귀통증, 눈물 이상                                                                                       |
| 비뇨생식기계       | 요로감염증, 방광염, 불뇨, 당뇨                   | 질염, 배뇨장애, 빈뇨, 단백뇨                                                                                                 |

3) 시판후 지출작용으로 보고된 이상반응 중 위에 언급되지 않은 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 복부통증, 초조, 초상성, 혼란, 경련, 환각, 심장차단(심도 유형), 우울성 빈혈, 간염, 저나트륨혈증, 신경이완제약작용후군, 화상염 및 발진

4. 일반적 주의

(1) 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애에 : 나노와 연관된 인자가 늘 제거해야 하는 이 약의 사용은 승인되지 않았다. 알츠하이머병과 다른 유형의 치매를 구분할때 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경험있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 진단은 인종별 지향에 : DSM-IV, ICD 10에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보충자들이 환자의 약을 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 유지기 치료는 환자 생존에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 이 약의 임상적 효과는 정기적으로 재평가되어야 한다. 치료 효과의 증가가 더 이상 나타내지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 약에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.
(1) 심혈관계 : 이 약은 골탄에스테라제 억제작용으로 미주신경 긴장효과를 가쳐와 서맥을 일으키고 심장자대동방결절차단 또는 방실차단, QT-QT의 연장, 양전성 심실빈맥(Torsade de pointes)과 같은 증상을 유발할 수 있다. 특히 QT 연장 병력 또는 가족력이 있는 환자, QTc 2각에 영향을 미치는 약을 치료환자, 심장질환에, 심근경색, 심장근육병증, 심장약(약물), 동부전증후군 또는 심상성부심전도 증상, 심폐마 전도장애 심방성실 협합부 전도장애, 서맥 부정맥과 전해질 이상(예 : 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증)을 가진 환자는 삼각진 부정맥으로 진행될 수 있어 이 약의 사용시 특별히 주의해야 한다. ECG 모니터링이 필요할 수 있다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 이 약의 사용으로 심신과 발작이 보고된 바 있다.
(2) 소화기계 : 골탄에스테라제 억제작용으로 약산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화제역할 병력이 있거나 비스타로이드성 소염진통제를 투여하고 있는 환자는 그 증상에 대한 면밀히 필요하다. 이 약의 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다.
(3) 비뇨기계 : 이 약의 임상시험에서는 나타내지 않았지만 골관류 작용으로 인해 방광의 배뇨를 방해할 수 있다.
(4) 정신신경계 : 골관류 작용으로 선조체에 골관성 신경의 운동을 자극함으로써 추체외로장애 증상(파란성뇌)이나 파란소증후군과 같은 질환을 유발 또는 악화시킬 수 있다. 발작을 일으킬 가능성이 있지만 이러한 발작은 알츠하이머병으로 인한 것일 수도 있다.
(5) 호흡기계 : 골관류 작용으로 기관지 협착은 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시킴으로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.
(6) 간기능 장애 : 10명의 안정적 약물용량 간경화 환자 연구에서 이 약의 정소량을 성별 및 연령을 고려한 10명의 건강한 마약자에 비해 20%가 감소하였다.

2) 이 약은 운동능력과 기계시각능력에 경도에서 중등도의 영향을 미친다. 치매로 인해 운동능력이 기계시각능력이 떨어질 수 있다. 특히 이 약투여를 시작하거나 용량을 증량할 때 피로, 어지러움, 근육 경련이 일어날 수 있다. 외하는 주기적으로 이 약을 사용하는 환자의 운전능력이나 복잡한 기계사용 능력을 확인해야 한다.
3) 혈관성 치매 임상시험에서의 사망률 : NINDS-AREN 분류에서 혈관성 치매(VaD)로 의심되거나 가능성이 있는 환자들을 대상으로 3가지의 6개월 임상시험이 진행되었다. NINDS-AREN 분류에 따라 순수 혈관성 치매환자를 진단하고 알츠하이머 치매 환자를 제외시켰다. 3번째 연구에서, 이 약 5mg군에서의 사망률은 2/198(1.0%), 이 약 10mg군에서의 사망률은 5/206(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/194(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 이 약 5mg군에서의 사망률은 4/208(1.9%), 이 약 10mg군에서의 사망률은 3/211(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/193(0.5%)였다. 세번째 연구에서, 이 약 5mg군에서의 사망률은 11/648(1.7%), 위약군에서의 사망률은 0/326(0%)였다. 제 3종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 시험군에서 이 약 투여군에서(1.7%) 위약군(1.1%)보다 수사상으로 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약군 또는 위약군에서의 주요 사망 원인은 혈관성 질환을 가진 노령 인구에서 나타날 수 있는 여러 혈관성 원인에 기인하였다. 모든 종단적 혈관성 이상반응에 대한 분석에서 투약군은 위약군과 발생률이 있어 차이를 보이지 않았다. 알츠하이머 임상 전체 시험군(n=4146) 및 알츠하이머병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 치매 임상 시험군(전체 n=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군에 사망률이 투약군보다 수사상으로 더 높았다.
4) 마취시 : 골탄에스테라제 억제제인 이 약은 마취중 복식비발달(경 간외계의 작용을 극대화시키는 경향)이 있다.

5. 상호작용

1) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 마대마주 부속작용으로 CYP206가 간여한다. 억제나 유도 정도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약물과 병용시 주의해야 한다.
(1) CYP3A4 억제제(예 : 이트라코나졸, 에리트로마이신과 CYP206 억제제(예, 퀴넴, 플루세틴)는 이 약의 마를 방해하고 약을 증가시킬 수 있다.
(2) CYP3A4 및 CYP206 유도제(예 : 리튬피산, 퀴넴, 카르바마제핀, 락시메타드, 페노바르비탈, 알코올)는 이 약의 마시를 증가하고 약효를 감소시킬 수 있다.
2) 이 약은 소아마두병 관리에나 다른 신경근 차단제의 작용을 감소시킬 수 있다.
3) 골관성약물(예 : 카르복시, 배타네올, 아클로르투올, 나트르실라이트) 또는 이소플로릴에스테라제 억제제(예 : 오메바비, 디스티그민, 표도노스드르민, 네오스드르민)와의 병용투여는 마주신경 자극작용 등 골관성 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용시 주의해야 한다.
4) 이 약과 항콜린성약물(예 : 이트로판, 스코폴라민, 트라넥시페일, 피로헨틴, 비페리딘)은 강항작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.
5) 이 약은 디아제핀, 오르페린, 시메티딘, 디곡신의 마시를 저해하지 않으며, 디곡신이나 시메티딘과의 병용에 이 약의 마시는 영향을 받지 않는다.

6) 삼심전도에 영향을 주는 배타카나제와 같은 약물과의 병용투여로 심상작용을 일으킬 수 있다.
7) NSADs와의 병용은 골관계 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.
8) 도네페질과 관련하여 QT-QT의 연장과 양전성 심실빈맥(Torsade de pointes) 사례가 보고되었다. QT-QT각을 연장시키는 다음 약물을 병용투여할 경우 주의해야 하며, ECG 모니터링이 필요하다.
ClassIA 항부정맥제 (메 퀴니딘)
ClassII 항부정맥제 (예 : 아미요다론, 소타롤)
일부 항우울제 (예 : 시탈로프람, 에스시탈로프람, 이마이트릴린)
기타 항전신병약물 (예 : 페노티아진 유도체, 세로토닌, 피모자이드, 지프사이드)
일부 항정제 (예 : 클라트리트로마이신, 에리트로마이신, 리보플라빈, 지프 플록사신)

6. 일부부 수유부에 대한 투여

1) 일부 : 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 지료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신중 이 약을 사용해서는 안된다. 동물실험에서 기형발생을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사산율이 영향을 주었다. 임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.

2) 수유부 : 이 약은 젖의 모유에 이행되었다. 이 약의 모유로의 이행여부는 알려지지 있지 않다. 수유기 여성에 대한 연구 결과는 없으므로 수유부에게 이 약을 사용해서는 안되며, 반드시 투여되어야 할 경우에는 수유를 치료기간 중 중단하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성은 아직 확립된 바 없다. 소아에서의 사용경험이 없다.)

8. 임상시험 시에의 영향

임상시험결과 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나, 이 약의 투여로 인해 근육(APK), LDM, AST, ALT, γ-GPT, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제)의 농도가 약간 증가할 수 있다.

9. 과량투여 시의 처치

1) 증상 : 골탄에스테라제 억제제의 과량투여 중증의 구역, 구토, 타액분비과다, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡억제, 삼악, 경련 등의 골관성 작용과 관련된 위험이 나타날 수 있다. 근육 상악증상이 일어날 수 있으며 호흡기계 근육이 이완되어 사망할 수도 있다. 마우스와 켄트의 동물실험에서 치사용량의 중량(중은 46 mg/kg과 32 mg/kg로 각각 사멸에 대한 치사용량 10mg/100g의 2.5배와 10배였다). 동물실험에서의 용량(대비) 골관성 자극증상은 자발적 행동의 감소, 압도된 자세, 비를 가리는 경음, 뇨를 간지성 경련, 호흡감소, 타액분비, 동공수축, 섬유속성근육, 체표온도 저하 등이었다.

2) 처치 : 과량투여되었을 때 일반적인 처방으로 처치한다. 3차원콜린제(예 : 아트로핀)를 사용하여 이 약의 과량투여에 대한 해독제로 사용 할 수 있다. 아트로핀의 경우 초기용량 10~20mg로 정맥투여 한 후 임상 반응에 따라 용량을 증가시킨다. 다만, 4차원콜린제인 골관성약물(예 : 골관코피로페이트)를 병용투여하였을 때 혈압과 삼박수에 있어 비정상적인 반응을 발현에 대한 보고가 있었다. 도네페질염산염과 그 대사물질이 투석(혈액투석, 복막투석, 혈액여과)으로 제거되는지 여부는 알려지지 있다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 비싸여 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에 비합리적이지 않으므로 이를 주의한다.

11. 의약품동등성시험정 <sup>9)</sup>

가) 사람약 제이법등성시험과그림도네페질염산염수화물(한국콜마(주))과 대조약 이온성정10밀리그램도네페질염산염(주제제약품) 2×2 교차시험으로 각 실험 조건한 상온에서 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 도네페질을 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분                                                                                          |                                          | 비교평가항목                                |                             | 참고평가항목                |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                             |                                          | AUC <sub>0-24hr</sub><br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                                                                         | 아리베타정10밀리그램<br>(도네페질염산염)<br>[[주]대용제약]    | 771.1 ±<br>225.8                      | 15.95 ±<br>3.57             | 2.50<br>[2.00~7.00]   | -                     |
| 시험약                                                                                         | 케이베타정10밀리그램<br>(도네페질염산염수화물)<br>[한국콜마(주)] | 806.9 ±<br>244.0                      | 15.76 ±<br>3.41             | 3.00<br>[1.00~5.00]   | -                     |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)                                                      |                                          | log<br>1.0005~1.0835                  | log<br>0.9298~1.0506        | -                     | -                     |
| [AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> : 평균값 ± 표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n = 26] |                                          |                                       |                             |                       |                       |
| AUC: 투약기간부터 최종혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적                                                     |                                          |                                       |                             |                       |                       |
| C <sub>max</sub> : 최고혈중농도                                                                   |                                          |                                       |                             |                       |                       |
| T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간                                                              |                                          |                                       |                             |                       |                       |
| t <sub>1/2</sub> : 일단 소실 반감기                                                                |                                          |                                       |                             |                       |                       |
| * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간                                                             |                                          |                                       |                             |                       |                       |

나) 의약품동등성시험가)를 재검토한때,인 사람약 제이법등성시험과그림도네페질염산염수화물(도네페질염산염수화물)(한국콜마(주))은 대조약 제이법등성 10밀리그램도네페질염산염수화물(한국콜마(주))과의 비교용량시험자료를 제출하였으나, 대조약과 동등성이 입증하였다. 이때 해당 해당 자료로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

주) 이 약은 한국콜마(주) 제이법등성 10밀리그램도네페질염산염수화물 및 50밀리그램(도네페질염산염수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한국콜마(주) 위탁 제조하였음

【저장방법】 일광을 가, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 30 정/병, 100 정/병

【제조번호】 용기에 별도표시

【사용기한】 제조일로부터 36개월

※ 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.