

● 신신이나 발치에 대한 임상연구시 실험용 또는 통용지 연장의 가능성이 고려되어야한다.

*** 편지, 출판 및 공적 행동은 응용 감광(출판) 또는 자료 중단 시 사라진다.

● 설명할 수 없는 간기는 상태의 경우, 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

(3) 이 약과의 인과관계에 상관없이 이 약의 투여 후 모든 이상반응은 다음과 같다.

① 혈관계 및 림프계 : 변상출혈(피부에 검보라빛 얼룩덜룩이 생기는 내부출혈)

② 신경계 : 비정상적 꿈

(4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 6년 동안 2,563명을 대상으로 실시한 시판 후 사용안전조사결과 이상반응은 인과관계와 상관없이 5.31% (136명/2,563명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.25% (109명/2,563명)이다.

이 약과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 (또는 인과관계를 배제할 수 없는) 이상반응을 발현빈도에서 높은순으로 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), 복부통증 0.31% (8명/2,563명)의 순으로 나타났다. 식욕부진, 두통, 피로, 두차외과장개 각 0.2%로 근간지연(근국간지연상), 폐노경증 각 0.1%로 보고되었고, 0.1% 미만에서 발한증, 비정상적 꿈, 삼계장전두근경련, 무기력증, 발한(발이 붉), 피부발진, 공적력증상, 산전(발열), 보형(출음) 장애, 불수역운동, 집중력저하, 정신둔화, 졸음, 심장정지가 보고되었다.

이 중 시판 전 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 이상반응으로 심장정지 1건이 보고되었다.

2) 중증(심한 증상) 알츠하이머병 치매증상의 치료

(1) 투여중단의 원인이 된 이상반응
통제된 임상 시험에서의 이상반응으로 인한 약을 투여 중단된 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%), 구역(이 약의 투여군 2%, 위약군 1%)이다. 설사(이 약의 투여군 2% 위약군 0%), 요로감염증(이 약의 투여군 2%, 위약군 1%) 등이 해당되었다.

(2) 이 약의 투여와 관련되어 있을 것으로 보이는 가장 빈번한 이상반응
이 약을 투여받은 환자에서 제외도 5%의 빈도를 비교 투여군에 비해 2배 이상이며, 이 약의 클린유사작용에 기인한 것으로 추정되는 이상반응으로 정의한 가장 흔한 이상반응은 설사, 식욕감퇴, 구토, 구역과 변상 출혈(피부에 검보라빛 얼룩덜룩이 생기는 내부출혈) 등이었다. 이러한 이상반응은 주로 경증(경증상, 가벼운 증상)이고 일시적이며 투여 기간 동안 용량 조절의 필요 없이 회복되었다. 다음 표는 위약(소염약, 고장약, 헛약) 대조군 시험에서 이 약을 투여받은 피험자 중 제외도 2% 이상에서 구토와 위약(소염약, 오장약, 헛약) 투여군에 비해 발생율이 높은, 투여로 인한 환자나 증상을 목록화한 것이다.

통제된 임상시험에서 보고된 이상반응

중증(심한 증상) 알츠하이머병 치매증상에 대한 통제된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 피험자 중 최소2%에서 보고되고 위약(소염약, 모양약, 헛약)투여군에 비해 발생율이 높은 이상반응

신경계/이상반응		위약(소염약, 모양약, 헛약)		이 약
1가지 이상의 이상반응을 경험한 환자 백분율		(n=397)		(n=501)
전신	사고	12	13	
	감염	9	11	
	두통	3	4	
	피로	2	3	
	통증증	2	3	
	발열	1	2	
	홍통(기름증증)	<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	
	혈액응고장애(혈액응고장애)는 내부출혈			
대시 및 망막계	CPK증가	1	3	
	탈수	1	2	
신경계	고지혈증	<1	2	
	불면증	4	5	
	작게신	2	3	
	신경절	2	3	
	환각	1	2	
	졸음	1	2	
	어지러움	1	2	
	우울증	1	2	
	혼란	1	2	
	강한 불안정성	1	2	
	정적 이상	1	2	
피부 및 피부 부속기계	습진	2	3	
빈뇨기계	요실금	1	2	

(3) 임상시험 동안 보고된 다른 이상반응

이 약은 32건의 이상증상(환자, 의사 모두 보고계 임상시험하는 방법) 위약(소염약, 모양약, 헛약) 대조군 시험이 중 1건의 임상시험은 공개 라벨링으로 특정되었음)을 포함하여 최소 6개월 이상 진행된 임상시험에서 600명이 넘는 중증(심한 증상) 알츠하이머병의 폐합자에게 투여되었다. 아래 표에는 제외도 2배 이상 발생한 모든 이상반응을 포함시키며, 상기 표에서 이미 목록화된 이상반응과, COSTART 용어가 누락된 것임에 따라 추가된 정보를 제외하지 않거나, 혹은 약학용어의 관련성이 적은 것은 제외하였다. 이상반응은 COSTART 용어를 사용하여 신제 기준에 따라 분류되었고 발현빈도 1% 이상 또는 0.1%~1% 이하이며 목록화하였다 : 이러한 이상반응은 반드시 이 약의 투여와 관련성이 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 통제된 임상 시험에서 위약(소염약, 모양약, 헛약) 투여군에서의 빈도의 유사하였다.

신제 기준	1% 이상	0.1~1%
전신	복통, 부속증, 전골감염, 인출루면치유시증유근	알러르기, 연조직염, 편태, 지혈증, 열을 부종(부기), 발진
심혈관계	지혈양, 시맥(느린맥), ECG 이상, 심부전	심근경색, 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 상상성 기속약, 심장성 기와수축, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	v-GT 증가, 위염, 심혈관관, 지주염, 위위관, 치주농양, 복부팽만감, 간기능 이상, 트림, 식도염, 환복증
내분비계		당뇨
혈액 및 림프계	전혈	백혈구 증감
대시 및 망막계	저혈당증, 말초부종, 부종(부기), LDH 증가, 열혈기연신변노해요소 증가	콜레스테롤혈증, 저혈당혈증, 저혈당증, 저혈당기, 발라부반응, BUN 증가, B12 결핍성 변형, 약역질, 크레이티나증가, 홍통, 자-1토증증, 저단혈당증, 혈 결핍성 변형, AST 증가, ALT 증가
근골격계	관절염	관통증, 골(뼈) 골절, 관절통, 다리 경련, 골다공증(변형증상), 근육통
신경계	초조, 불안, 전전(떨림), 현훈, 유주성의 정신 이상, 비정상(이상) 이상	수면장애, 불(뼈) 골절, 관절통, 다리 경련, 골다공증(변형증상), 근육통
		무관절, 어지러움, 항상, 잠이상, 뇌혈관 이상, 타액(침) 분비 증가, 운동 실조증, 이상성혈관, 골관절염, 뇌졸중, 뇌경색, 뇌허혈, 지체, 추차외로증상, 대발작경련, 빈전실증, 긴장성진, 운동감소증
호흡기계	연두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염	호흡 곤란, 비염(코피), 천식
피부 및 피부 부속기계	발진, 피부 부종, 발진, 피부 부속감, 가려움	진선, 피부 발진, 대상포진, 간조증 피부, 발한(발이 냄), 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계		결막염, 녹내장, 시력 이상, 귀통증, 눈물 이상
비뇨생식기계	요로감염증, 방출염, 뇨노, 뇨뇨	결핍, 비노경증, 발노, 난능(난능력없이 배양 오름)

3) 시판후 지발적으로 보고된 이상반응 중 위에 언급되지 않은 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다 : 복부통증, 초조, 단념, 혼란, 경련, 환각, 심장사(심도트 유증), 울혈(지혈구 파괴성) 변형, 간염, 저나트륨혈증, 신경이완제작용상유근, 적정염 및 발진

4. 일반적 주의

1) 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애에 : 나이와 연관된 인지기능 저하)에 대한 0 약의 사용은 승인되지 않았다.

알츠하이머병과 다른 유형의 치매를 구분한 것 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머-치매와 진단과 치료에 있어 중립되는 의사의 의해 시작되고 감독되어야만 한다. 진단은 단정증 지침(예 : DSM IV, ICD 10)에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보조적으로 환자용 약을 복용을 증가시키거나 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 위약기 치료는 환자-증상에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 이 약의 임상적 효과는 장기적으로 재평가되어야한다. 치료 효과의 증가가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 약에 대한 개개인의 반응은 예측할 수 없다.

(1) 심장질환 : 이 약은 콜린에스테라제 억제작용으로 마주신경 긴장효과를 가져와 시맥(느린맥)을 일으키고 심상지연(중방 결절심전도 느는 현상)이다. QT구간의 연장과 같은 현상은 유발할 수 있다. 특히, 심장질환(예, 심근경색, 심장관상혈증, 심장방맥혈증, 동부전증후군 또는 심장상부동증) 증상, 심방세 전도장애, 심방성심 결할부 조도장애)과 전혈질 이상(예 : 저단혈혈)을 가진 환자는 심각한 부정맥으로 진행될 수 있어 이 약의 사용시 특별한 주의해야 한다. 심장계 질환을 가진 환자들에게서 이 약의 사용으로 신근과 발작이 보고된 바 있다.

(2) 소화기계 : 콜린에스테라제 억제작용으로 위산분증 증가시키거나 소화기관외 운동증증 증가시킬 수 있어 소화장애 발병이 있거나 비스테로이드성 소화성질환을 투여받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 이 약의 임상연구에서 위약(소염약, 고장약, 헛약)에 비해 위염증 또는 위궤관 출혈 증가는 있는 것으로 나타났다.

(3) 빈뇨기계 : 이 약의 임상시험에서는 나타나지 않았지만, 클린 유사작용으로 인해 방광의 배뇨(배변)을 늦게 방해할 수 있다.

(4) 정신신경계 : 클린유사작용으로 선택적으로 클린성 신경의 운동을 자극함으로써 추체외로경증증상(관린신율이나 파킨슨증후군과 같은 질환)을 유발 또는 악화시키거나 반향은 일으킬 가능성이 있지만 발작적 알츠하이머병으로 인한 것 믿 수 도 있다.

(5) 혈액계 : 클린유사작용으로 기관지 혈관근 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시키므로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 발병을 가지고 있는 환자에게는 주의하여야 한다.

(6) 간기능 장애 : 10명의 만성적 말초성간 건강증 환자 연구에서 이 약의 최소용은 선행 및 인혈(혈)을 감간한 10명의 건강한 대상자에게 비해 20%가 감소하였다.

이 약은 오히려나약과 간기능상승하여 경도에서 중등도의 영향을 미친다. 지제로 인해 신경능이나 기개사용능력에 편이될 수 있다. 특히 이 약 투여를 시작하거나 용량을 중량(영양)을 늘릴할 때 바로, 어지러움, 근육 경련이 일어날 수 있다. 의사는 주기적으로 이 약을 사용하는 환자의 혈당능이나 복합된 기개사용 능력을 확인해야 한다.

3) 혈관성 치매 임상시험에서의 사람들 : NINDS-AREN 본문에서 혈관성 치매(VaD)로 의심되거나 가능성이 있는 환자들을 대상으로 327의 6개월 혈관성 치매(NINDS-AREN 본문에 따라 순수 혈관성 치매를통해 진단하고 인츠와이어 수에 한자를 제외하였다. 첫번째 연구에서, 이 약 5 mg/일에서 사람들은 2/198(1.0%), 이 약 10 mg/일에서의 사람들은 5/206(2.4%), 혈관성치매인 사람들은 7/199(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 이 약 5 mg/일에서의 사람들은 4/208(1.9%), 이 약 10 mg/일에서의 사람들은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사람들은 1/193(0.5%)였다. 세번째 연구에서, 이 약 5 mg/일에서의 사람들은 11/646(1.7%), 위약군에서의 사람들은 9/326(0.6%)였다. 세 종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 사람들은 이 약 투여군에서(1.7%) 위약군(1.1%)보다 수 수치상으로 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약군 또는 위약군에서부터 주요 원인 원인은 혈관성 질환을 가진 노년 연구에서 나타날 수 있는 여러 혈관성 원인이 기인하였다. 모든 통제된 혈관성 이상반응에 대한 분석에서 투약군은 위약군과 발생률에 있어 차이를 보이지 않았다.

치매와 기억력 전체 시험군(n=4146) 및 인츠와이어병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 임상성 시험 집단(총 n=6685)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사람들이 투약군보다 수치상으로 더 높았다.

4) 파시시 : 콜린에스테라제 억제제인 이 약은 다위중 석사불관형성 근이완제의 작용을 극대화하지는 경험하지 않았다.

5. 사용주의

1) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 부분적으로 CYP2D6가 관여한다. 억제나 유도 정도는 이 약에서 일러지지 않았지만 아래 약들과 병용(함께 복용(사용))시 주의해야 한다.
(1) CYP3A4 억제제(예 : 이트라코나졸, 에리트로마이신)와 CYP2D6 억제제(예, 퀴니딘, 플루루세틴) 는 이 약의 대사를 방해하고 약효를 증가시킬 수 있다.

(2) CYP3A4 및 CYP2D6 유도제(예 : 리라지나, 페리토, 카르마제핀, 메페리마진, 페노바르비탈, 알콜올)는 이 약의 대사를 증가하고 약효를 감소시킬 수 있다.

2) 이 약은 속시메토론 근이완제나 다른 산중금속 자탄자의 중합을 강화시킬 수 있다.

3) 클린성약(예 : 카보로보, 베타메딘, 아클로토늄, 나파디살메트) 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제(예 : 인피노비, 디스도진, 피리다스티그린, 네오스티그민)와의 병용두어는 미주신경 자극작용 등 클린성 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용(함께 복용(사용))시 주의하여야 한다.

4) 이 약과 혈관린성약(예 : 아트로핀, 스코폴라민, 트라케아시나비린, 피로페핀, 페리딘)은 길항작용(억제작용, 대항작용)으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.

5) 이 약은 테일린, 와르파린, 시타 디딘, 다국산의 대사를 저해하지 않으며, 다국산이나 시타디딘과의 병용(함께 복용(사용))에 이 약의 대사는 영향을 미치지 않는다.

6) 심장질환에 영향을 주는 베타 차단제와 같은 약들과의 병용투여로 상승작용을 일으킬 수 있다.

7) NSAIDs와의 병용(함께 복용(사용))은 골관제 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 주의

1) 임부 : 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 자료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신 중 이 약을 사용해서는 안된다.

통용시험에서 기 경험발생은 없었지만 이런 사례의 생존율과 시산율이 명함을 주었다.

임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.

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

7. 소아에 대한 주의

소아에게 이 인성성은 아직 확립된 바 없(소아에서의 사용경험이 없다).

8. 임상검사치에의 영향

임상시험결과 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나 이 약의 투여로 인해 근육CK(CPK), LDH, AST, ALT, γ-GPT, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 알칼리라제, 소변알칼리라제의 농도가 약간 증가할 수 있다.

9. 과량투여시의 처리

1) 증상 : 클린에스테라제 억제제의 과량투여로 증증(심한 증상)의 구역, 구토, 타액분비과, 발한(발이 냄), 시맥(느린맥), 지혈양, 호흡장애, 식약, 경련 등의 클린성 작용과 관련된 위험이 나타날 수 있다.

근육 석약작용이 일어날 수 있으며 호흡기가 근육이 이완되어 사망할 수도 있다. 마우스와 키티의 동물실험에서 치사용량의 증감량은 45 mg/kg과 32 mg/kg로 기가 사멸에 대한 치대용량(10 mg/1ml)의 225배와 160배였다. 동물실험에서의 용량 대비 클린성 치사용량은 자발적 행동의 감소, 얽드된 자세, 비틀거리는 걸음, 노름, 간대성 경련, 호흡감소, 타액분비, 동공수축, 선유수상선역, 체표온도 저하 등이었다.

2) 처치 : 자살투여하였을 때 일반적인 방법으로 처치한다. 3차항콜린제(예 : 이트로핀항신물)를 이 약의 과량투여에 대한 해독제로 사용 할 수 있다. 아트로핀의 경우 주지 용량 1.0~2.0 mg로 정맥투여 한 후 임상 반응에 따라 용량을 증가시킨다. 다만, 4차항콜린제와 클린성약(예 : 클리도메릴라이드)를 병용(함께 복용(사용))투여하였을 때 혈압과 심박수에 있어서 비 전형적인 반응 발현(드러림, 드레노보임)에 대한 보고가 있었다. 도네페릴염과도 그 대시용질이 투석(혈액투석, 복막투석, 혈액여과)으로 제거되지는 여부는 알려지지 않다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 약역동등성시험 방법⁹⁾

기. 시험약 이리페진(도네페릴염산염수화물)(성형메드루제약(주))과 대조약 아라셀테정10 일리드그렐(도네페릴염산염)(주)(대용제약)을 2x2 교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 공복 시한 경구 투여하여 30명의 혈당 도네페릴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 지의 90% 신뢰구간 log(0.25 이상)이내로 시약은 실험적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참조평가항목	
		AUC _{0~12hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	아라셀테정10일리드그렐(도네페릴염산염)(주)(대용제약)	651.4±139.7	30.90±7.07	2.00(1.50~3.50)	56.38±36.99
시험약	아라페진(도네페릴염산수화물)(성형메드루제약(주))	692.1±156.7	32.37±8.27	2.00(1.00~3.50)	48.91±13.21
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)		log 1.0338~1.0855	log 0.9906~1.0645		

(AUCt, C_{max}, t_{1/2}; 평균값 ± 표준편차; T_{max}; 중앙값(변위), n=30)

AUCt: 최고혈당농도

T_{max}: 최고혈당농도 도달시간

t_{1/2}: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 지의 90%신뢰구간.

나. 약역동등성시험기증 제7조제2항에 따라, 시험약 아라페진5일리드(도네페릴염산수화물)(성형메드루제약(주))은 대조약 0 리페진(도네페릴염산수화물)(성형메드루제약(주))과의 비교용량시험료를 제출하였으며, 대조약과 용량양상⁹⁾ 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

⁹⁾ 이 약은 성형메드루제약(주) 아라페진5일리드(도네페릴염산수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조공정으로 전 공정을 성형메드루제약(주)에 위탁 제조하였음.

[포장양식] 30정/병, 100정/병

[저장방법] 밀봉상태, 실온(1 ~ 30℃)보관

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[제조회사] ㈜아라페진

(충청북도 청주시 청원구 오창읍 방정3길 33 충북테크노파크 생명기림관 802호, B15호, B17-1호, B17-2호, 103호, 203호, 206호, 207호, 215호, 216호, 217호, 313호, 314호, 315호)

[제조자] 성형메드루제약(주)

(경기도 김포시 양촌읍 김포로16 1644번길 54)

[판매자] ㈜팔마사이언스

(경기도 화성시 향남읍 제막공단2길 50)

- 본 제품을 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 본 제품을 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변태 또는 오손되었을 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하 드립니다. - 이 설명서의 개정일자 2021년 07월 12일 이후 변질된 내용은 본시 홈페이지(www.pharmgenscience.com)에는 소비자상담실(080-080-4211)에서 확인할 수 있습니다. - 의약품안전나라(https://necrug.mfds.go.kr/)의 약품정보를 참조하십시오. - 사용(용기)기간이 경과한 제품은 복용하지 마시기 바랍니다. - 본 제품을 사용하실 시에 첨부문서를 주의깊게 읽어와 하며, 첨부문서는 본 제품과 함께 보관하십시오. - 부작용 보고 및 제 고평제신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

의사나 약사의 자문에 따라 사용하십시오.
AD5 2027.07.12-00