도네쿨정23mg
(도네페질염산염수화물)

전문의약품
분류번호 : 119

도네쿨정23mg
(도네페질염산염수화물)

우수의약품
KGMP 적격업체제품

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정(206mg)중
유효성분 : 도네페질염산염수화물(USP) ································· 24.0mg
(도네페질염산염으로서 23.0mg)
첨가제(타르색소) : 적색40호알루미늄레이크, 황색4호알루미늄레이크
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이갈색(03B665009), 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

【성 상】
빨간색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
중등도에서 중증의 알츠하이머형 치매증상의 치료

【용법 · 용량】
이 약은 1일 1회 저녁 취침 직전에 복용하며, 음식과 상관없이 투여할 수 있다. 이상한 꿈, 악몽, 또는 불면 등의 수면교란이 발생할 경우, 이 약의 아침 복용을 고려할 수 있다.
이 약은 흡수 속도가 증가될 수 있으므로 분할, 분쇄하거나 씹어서는 안 된다.
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. 그리고 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) 임부 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, 심방내 및 방실접합부전도장애 등 심장질환 환자(미주신경자극작용으로 인해 서맥을 일으키고 부정맥이 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(기관지평활근의 수축 및 기관지점액 분비 항진으로 증상이 악화될 수 있다.)
4) 추체외로장애(파킨슨병, 파킨슨증후군 등) 환자(선조체의 콜린계신경의 항진으로 증상을 유발 또는 악화시킬 가능성이 있다.)
5) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응
1) 경증~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.
① 실신, 서맥, 심장차단, QT 구간의 연장, 심근경색, 심부전
② 소화성궤양, 천공성십이지장 천공, 위장관 출혈
③ 간염, 간기능 장애, 황달
④ 뇌성발작(간질, 경련 등), 뇌출혈, 뇌혈관 장애
⑤ 추체외로장애 : 운동기능장애, 운동실조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 보행장애, 비정상적 자세, 언어장애
⑥ 신경이완제악성증후군 : 무동성 무언증, 극도의 근경직, 삼킴곤란, 빈맥, 혈압변동, 발한과 같은 증상이 나타날 수 있으며, 이와 같은 증상은 주로 발열이 동반된다. 이 경우 약물의 중단과 함께 열을 내리는 전신요법과 수액,전해질 공급과 같은 집중적인 치료를 하여야 한다. 백혈구와 혈청 CK(CPK)의 증가는 미오글로빈뇨증을 동반하는 신기능장애를 유발할 수 있으므로 관찰을 요한다.
⑦ 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰해야 한다. 횡문근융해증으로 인한 신기능장애가 나타나는지에 대한 주의를 요한다.
⑧ 호흡곤란
⑨ 급성 췌장염
⑩ 급성 신부전
⑪ 원인을 알 수 없는 돌연사
(2) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 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%)로 구분하였다.

발현빈도 기관계	매우 자주	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 성욕(리비도) 증가 성욕과다
신경계		실신* 어지러움 불면 진전	발작*	추체외로증상	혼미 가슴막경직 (피사 증후군)
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	설사 구역	구토 복부장애 (복통포함)	위장관출혈 위십이지장궤양 변비 타액분비		삼킴곤란 대변실금
간-담도계				간염을 포함한 간 장애***	
피부 및 피하조직		발진 가려움증			
근골격계, 접합 조직 및 뼈		근육 경련			근육통
신장 및 비뇨기계		요실금			빈뇨 요정체
전신 및 투여 부위	두통	피로 통증 치통	안면홍조 권태감 무기력증		부종 (안면부종 포함) 발열 체온감소
혈액계		헤마토크리트 감소	백혈구감소증		빈혈 혈소판감소증
상해 및 중독		낙상을 포함한 사고			

* 실신이나 발작에 대한 임상연구시 심블록 또는 동휴지 연장의 가능성이 고려되어야 한다.
** 환각, 흥분 및 공격적 행동은 용량 감량 또는 치료 중단시 사라졌다.
*** 설명할 수 없는 간기능 장애의 경우, 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

(3) 이 약과의 인과관계에 상관없이 이 약의 투여 후 보고된 이상반응은 다음과 같다.
① 혈관계 및 림프계 : 반상출혈
② 신경계 : 비정상적 꿈
(4) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 6년 동안 2,563명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응은 인과관계와 상관없이 5.31% (136례/2,563례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.25% (109례/2,563례)이다.
이 약과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 (또는 인과관계를 배제할 수 없는) 이상반응을 발현빈도율이 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), 복부통증 0.31% (8례/2,563례)의 순으로 나타났다. 식욕부진, 두통, 피로, 추체외로장애가 각 0.2%로 근긴장이상, 배뇨장애가 각 0.1%로 보고되었으며, 0.1% 미만에서 불안증, 비정상적 꿈, 심계항진, 무기력증, 발한, 피부발진, 공격적행동, 진전, 보행장애, 불수의운동, 집중력저하, 정신둔함, 졸음, 심장정지가 보고되었다.
이 중 시판 전 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 이상반응으로 심장정지 1건이 보고되었다.

2) 중증 알츠하이머형 치매증상의 치료
(1) 투여중단의 원인이 된 이상반응
통제된 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 정의되며, 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 약의 투여와 관련성이 있을 것으로 보이는 가장 빈번한 이상반응
이 약을 투여받은 환자에서 적어도 5%의 빈도를 보이고 위약군에 비해 2배 이상이며, 이 약의 콜린유사작용에 기인한 것으로 추정되는 이상반응으로 정의한 가장 흔한 이상반응은 설사, 식욕감퇴, 구토, 구역과 반상출혈 등이 있었다. 이러한 이상반응은 주로 경증이고 일시적이며 투여 기간 동안 용량 조절의 필요 없이 회복되었다. 다음 표는 위약대조군 시험에서 이 약을 투여받은 피험자 중 적어도 2% 이상에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 더 높은, 투여로 인한 징후나 증상을 목록화한 것이다.
통제된 임상시험에서 보고된 이상반응

중증 알츠하이머형 치매증상에 대한 통제된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 피험자 중 최소 2%에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 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
흉통	<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
적개심	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 3건의 이중맹검 위약대조군 시험(이 중 1건의 임상시험은 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 0.1 % ~ 1 %에 따라 목록화하였다 :
이러한 이상반응은 반드시 이 약의 투여와 관련성이 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 통제된 임상시험에서 위약 투여군에서의 빈도와 유사하였다.

신체 기관	1% 이상	0.1~1%
전신	복통, 무력증, 진균감염, 인플루엔자유사 증후군	알레르기, 연조직염, 권태, 패혈증, 얼굴 부종, 탈장
심혈관계	저혈압, 서맥, ECG 이상, 심부전	심근경색, 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 상심실성 기외수축, 심실성 기외수축, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	γ-GT 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	고콜레스테롤혈증, 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, 유주성의 정신 이상, 보행 이상	무감정, 어지러움, 망상, 꿈이상, 뇌혈관 이상, 타액 분비 증가, 운동 실조증, 이상 황홀감, 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 변색, 대상포진, 건조한 피부, 발한, 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계		결막염, 녹내장, 시각 이상, 귀통증, 눈물 이상
비뇨생식기계	요로감염증, 방광염, 혈뇨, 당뇨	질염, 배뇨장애, 빈뇨, 단백뇨

3) 시판 후 자발적으로 보고된 이상반응 중 위에 언급되지 않은 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 복부통증, 초조, 담낭염, 혼란, 경련, 환각, 심장차단(모든 유형), 용혈성 빈혈, 간염, 저나트륨혈증, 신경이완제악성증후군, 췌장염 및 발진
4) 중등도 ~ 중증 알츠하이머형 치매증상의 치료
(1) 투여중단의 원인이 된 이상반응
이 약 23mg/일의 통제된 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 정의하였다. 표 1을 참조한다.
표 1. 통제된 임상시험에서 나타난 투여군 별 투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응

용량군	이 약 23mg/일	이 약 10mg/일
안전성 모집단 (명)	963	471
례 수 / 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 약의 사용과 관계된 가장 흔한 이상반응
가장 흔한 이상반응은 최소 5%의 빈도를 나타내는 것으로 정의하였으며 구역, 설사, 구토 및 식욕부진을 포함한다. 이러한 이상반응은 대부분 경증 내지 중등도였다.
(3) 통제된 임상시험에서 보고된 이상반응
표 2는 이 약 23mg/일과 10mg/일을 비교한 통제된 임상시험에서 23mg/일을 투여받은 환자 중에서 최소 2%에서 보고되었고, 10mg/일 용량보다 높은 빈도로 나타난 이상반응을 포함한다. 이 시험에서는 이 약을 복용하고 있는 환자군에서 메만틴의 병용 유무에 따라 이상반응의 종류에 중요한 차이가 나타나지 않았다.
표 2. 중등도 ~ 중증의 알츠하이머형 치매증상에 대한 통제된 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
1가지 이상의 이상반응을 경험한 환자 비율 (%)	74	64
소화기계		
구역	12	3
구토	9	3
설사	8	5
전신 및 투여 부위		
피로	2	1
무기력증	2	1
부상, 중독, 및 시술 관련 합병증		
타박상	2	0
관찰 징후		
체중감소	5	3
대사 및 영양계		
식욕부진	5	2
신경계		
어지러움	5	3
두통	4	3
졸음	2	1
정신계		
불면증	3	2
신장 및 비뇨기계		
요실금	3	1

4. 일반적 주의
1) 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애(예 : 나이와 연관된 인지기능 저하)에 대한 이 약의 사용은 승인되지 않았다.
알츠하이머형과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경험있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야만 한다. 진단은 인정된 지침(예: DSM IV, ICD 10)에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보호자들이 환자의 약물 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 유지기 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 약에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.
(1) 심혈관계 : 이 약은 콜린에스테라제 억제작용으로 미주신경 긴장효과를 가져와 서맥을 일으키고 심장차단(동방결절차단 또는 방실차단), QT구간의 연장, 염전성 심실 빈맥(Torsade de pointes)과 같은 증상을 유발할 수 있다. 특히, QTc 연장 병력 또는 가족력이 있는 환자, QTc 간격에 영향을 미치는 약물 치료 환자, 심장질환(예, 심근경색, 심장근육병증, 심장판막질환, 동부전증후군 또는 심실상부심전도 증상, 심방내 전도장애, 심방심실접합부 전도장애, 서맥 부정맥)과 전해질 이상(예 : 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증)을 가진 환자는 심각한 부정맥으로 진행될 수 있어 이 약의 사용시 특별히 주의해야 한다. ECG 모니터링이 필요할 수 있다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 이 약의 사용으로 실신과 발작이 보고된 바 있다.
(2) 소화기계 : 콜린에스테라제 억제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화궤양 병력이 있거나 비스테로이드성 소염진통제를 투약받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 이 약 5mg/일 및 10mg/일을 투여한 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다. 23mg/일 용량군을 10mg/일 용량군과 비교한 통제된 임상시험에서 소화성 궤양 질환(0.4% vs. 0.2%) 및 모든 병소에서 위장관 출혈(1.1% vs. 0.6%)의 발생률이 증가함을 확인하였다.
(3) 비뇨기계 : 이 약의 임상시험에서는 나타나지 않았지만, 콜린유사작용으로 인해 방광의 배뇨를 방해할 수 있다.
(4) 정신신경계 : 콜린유사작용으로 선조체에 콜린성 신경의 운동을 자극함으로써 추체외로장애증상(파킨슨병이나 파킨슨증후군과 같은 질환)을 유발 또는 악화시키거나 발작을 일으킬 가능성이 있지만 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 성별 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 통제된 임상시험에서, 구역(각각 11.8% vs 3.4%)과 구토(각각 9.2% vs 2.5%)의 발생률은 모두 23mg군에서 현저하게 높았다. 구토로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 10mg군과 비교하였을 때 23mg에서 현저하게 높았다(각각 2.9% vs 0.4%).
대부분의 사례에서 이러한 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 때때로 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 시험 종료 시점의 체중 비교 시 7% 이상의 체중감소가 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 피로, 어지러움, 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 진단하고 알츠하이머 치매 환자를 제외시켰다. 첫번째 연구에서, 이 약 5 mg군에서의 사망률은 2/198(1.0%), 이 약 10 mg군에서의 사망률은 5/206(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/199(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 이 약 5 mg군에서의 사망률은 4/208(1.9%), 이 약 10 mg군에서의 사망률은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/193(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 발생률에 있어 차이를 보이지 않았다.
알츠하이머 임상 전체 시험군(n=4146) 및 알츠하이머병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 치매 임상 시험군(총 n=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사망률이 투약군보다 수치상으로 더 높았다.
4) 마취시 : 콜린에스터라제 억제제인 이 약은 마취중 석시닐콜린형 근이완제의 작용을 극대화시키는 경향이 있다.

5. 상호작용
1) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 부분적으로 CYP2D6가 관여한다. 억제나 유도 정도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약물과 병용시 주의해야 한다.
(1) CYP3A4 억제제(예 : 이트라코나졸, 에리트로마이신)과 CYP2D6 억제제(예, 퀴니딘, 플루옥세틴)는 이 약의 대사를 방해하고 약효를 증가시킬 수 있다.
(2) CYP3A4 및 CYP2D6 유도제(예 : 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀, 덱사메타손, 페노바르비탈, 알코올)는 이 약의 대사를 증가하고 약효를 감소시킬 수 있다.
2) 이 약은 숙사메토늄 근이완제나 다른 신경근육 차단제의 작용을 강화시킬 수 있다.
3) 콜린성약물(예 : 카프로늄, 베타네콜, 아클라토늄, 나파디실레이트) 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제(예 : 암베노늄, 디스티그민, 피리도스티그민, 네오스티그민)와의 병용투여는 미주신경 자극작용 등 콜린성 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용시 주의해야 한다.
4) 이 약과 항콜린성약물(예 : 아트로핀, 스코폴라민, 트리헥시페니딜, 피로헵틴, 비페리딘)은 길항작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.
5) 이 약은 테오필린, 와르파린, 시메티딘, 디곡신의 대사를 저해하지 않으며, 디곡신이나 시메티딘과의 병용에 이 약의 대사는 영향을 받지 않는다.
6) 심장전도에 영향을 주는 베타차단제와 같은 약물과의 병용투여로 상승작용을 일으킬 수 있다.
7) NSAIDs와의 병용은 콜린계 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.
8) 도네페질과 관련하여 QT구간의 연장과 염전성 심실 빈맥(Torsade de pointes) 사례가 보고되었다. QTc 간격을 연장시키는 다음 약물을 병용투여할 경우 주의해야 하며, ECG 모니터링이 필요할 수 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, 지프라시돈)
일부 항생제 (예: 클래리트로마이신, 에리트로마이신, 레보플록사신, 목시플록사신)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 : 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 자료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신중 이 약을 사용해서는 안 된다.
동물실험에서 기형발생을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사산율에 영향을 주었다. 임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.
2) 수유부 : 이 약은 랫드의 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 치료기 동안 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 근육CK(CPK), LDH, AST, ALT, γ-GPT, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제의 농도가 약간 증가할 수 있다.

9. 과량투여시의 처치
1) 증상 : 콜린에스테라제 억제제의 과량투여로 중증의 구역, 구토, 타액분비과다, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡억제, 쇠약, 경련 등의 콜린성 작용과 관련된 위험이 나타날 수 있다. 근육 쇠약증상이 일어날 수 있으며 호흡기계 근육이 이완되어 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 자극증상은 자발적 행동의 감소, 엎드린 자세, 비틀거리는 걸음, 눈물, 간대성 경련, 호흡감소, 타액분비, 동공수축, 섬유속성연축, 체표온도 저하 등이었다.
2) 처치 : 과량투여하였을 때 일반적인 방법으로 처치한다. 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 혈압과 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 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 의약품동등성시험 정보[주1]
가. 시험약 도네필정23밀리그램(제일약품(주))과 대조약 아리셉트정23밀리그램((주)한독)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 도네페질을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	아리셉트정23밀리그램 ((주)한독)	1238±309	42.41±14.62	5.00 (2.00~12.00)	43.95±10.86
시험약	도네필정23밀리그램 (제일약품(주))	1274±318	41.05±9.10	5.00 (3.00~10.00)	44.60±11.30
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9789 ~1.0782	log 0.9208 ~1.0898	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 34)

AUC_t : 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

[주1] 이 약은 제일약품(주) 도네필정23밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 제일약품(주)에 위탁 제조하였음.

【포장단위】 30정/병

【저장방법】 밀폐용기, 실온보관(1~30℃)

※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통해 교환하여 드리며, "소비자 피해보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
※ 의약품 부작용 피해구제신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223) 또는 피해구제 제도 전용 상담번호(14-3330)에 할 수 있습니다.
※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr) 또는 031)491-6311에서 확인 하실 수 있습니다.

문안작성일 : 2024. 12. 05(00)

【제조의뢰자】 에스에스팜(주) / 경기도 안산시 단원구 범지기로 141번길 10
Tel. 031)491-6311

【제조자】 제일약품(주) / 본사 : 서울특별시 서초구 사평대로 343
공장 : 경기 용인시 처인구 백암면 청강가창로 7(B동외)

》 접지 후 모습

스티커/설명서제작업체
(주)무궁화LNB 매뉴얼팩

날짜	2024년 12월 11일	기타	롤타입
고객사	에스에스팜	색상	■ 먹색(K100) — 칼선(인쇄되지 않습니다.)
제품명	도네쿨정23mg		
유형	매뉴얼팩		
인쇄	☑양면 ☐단면		
규격	204×385mm		
접지규격	35×35mm	폰트	- 제품명 : 7포인트 이상 - 전문의약품 문구 : 7포인트 이상 - 본문 : 6포인트
재질	캠퍼스지 50g		
관리번호	2024.12.05(00)		

● 재질 및 색상, 수량 확인해주세요.
● 전화번호, 주소 등 시안 내 중요내용 반드시 확인해주세요.
● 빠진글자(내용), 틀린글자(내용), 위치 확인해주세요.
● 같은 데이터라도 인쇄할 때마다 색상차이가 생길 수 있습니다. 색상이 진하고(오차범위 +5~10%) 흐림 정도(오차범위 -5~10%)로는 재작업이 진행될 수 없습니다. 예) 이전 발주는 조금 진하게 인쇄되고 이번 발주는 조금 흐리게 인쇄되었다면 그 편차는 10~20% 정도로 고객님께서 생각하신 것과 다를 수 있습니다.

※ 상기 사항의 확인 실수로 인한 책임은 당사에 없음을 고지합니다. 유의하시기 바랍니다.
※ 수정된 원본 데이터는 제공되지 않습니다.

※ 인쇄진행 전 시안 확인을 원칙으로 하며, 고객사에서 시안 승인 후 진행한 인쇄 결과물에 대하여 당사에는 책임이 없음을 고지합니다. 정확한 검토 부탁드립니다.