

도페질정

(염산도페질일수화물)

전문의약품
분류번호: 119

치매 치료제

【원료약품 및 분량】 1정 중

도페질정(염산도페질일수화물).....6mg

【성상】 흰색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】 알츠하이머 형태의 경도도, 중등도 내지 중증 치매증상의 치료 및 혈관성 치매(뇌혈관질환을 동반한 치매)증상의 개선

【용법·용량】

성인 및 노인

이 약을 1일 1회, 1회 5밀리그램씩 아침전 투여한다. 도페질정염산염의 농도가 투여 15 일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증감 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4 내지 6주간은 5밀리그램 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10밀리그램까지 증량할 수 있다. 이 약의 최대 투여량은 10밀리그램이며 10밀리그램 이상의 임상적 반응은 없다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하여 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과가 나타나지 않는다. 소아에의 투여 : 소아에의 사용경험은 없다.

【사용상의 주의사항】

1) 다음 환자에는 투여하지 말 것
도페질정염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약 구성성분에 과민증인 환자.
2) 임신부 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
다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애(예: 나이와 관련된 인지기능 저하)에 대한 이 약의 사용은 연구되지 않았다.

3) 마취시 : 클로렌스테라제 제제인 이 약은 마취중 식신반클로한 곤이완제의 작용을 억제하기는 경향이 있다.

4) 심혈관계 : 이 약은 클로렌스테라제 제제 작용으로 미주신경 긴장 효과를 가져와 서맥을 일으킬 수 있다. 심장자전(동방방결절차단 또는 방실차단), QT구간의 연장과 같은 증상을 유발할 수 있다. 특히, 심장질환, 심근경색, 심장근육병증, 심장관막염, 동부전증후군 또는 심실상부실진도 증상, 심방내 전도장애, 심방심실 접합부 전도장애와 전해질 이상에, 저칼륨혈증을 가진 환자는 심한 부정맥으로 진행될 수 있어 이 약의 사용시 특별히 주의해야 한다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 이 약의 사용으로 심신과 발작이 보고된 바 있다.

5) 소화기계 : 클로렌스테라제 제제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기계의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화성궤양의 병력이 있거나 비스테로이드성 진통소염제를 투여받고 있는 환자는 그 이상에 대한 모니터링이 필요하다. 이 약의 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다.

6) 비노생식기계 : 이 약의 임상시험에서는 나타나지 않았지만, 클로린유사작용으로 인해 방광의 배뇨를 방해할 수 있다.

7) 정신신경계 : 클로린유사작용으로 선조체에 클로린 신경의 운동을 자극함으로써 체외로 장에중심(클로린신)에 피인신 신호와 같은 질환을 유발 또는 악화시키거나 발작을 일으킬 가능성이 있지만 이러한 발작은 알츠하이머병으로 인한 것일 수도 있다.

8) 호흡기계 : 클로린유사작용으로 기관지 평활근 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시켜서로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄성 폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.

9) 중증 감기병 장애 : 중증 감기병 장애 환자에 대한 데이터는 없다.

10) 이상반응

알츠하이머 형태의 경도도, 중등도 치매증상의 치료

1) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 빈도불명의 중요한 이상반응이다. 다음과 같은 증상이 나타날 때는 투약을 중지하는 등 적절한 조치를 하여야 한다.

- 1) 설신, 서맥, 심장정지, QT 구간의 연장, 심근경색, 심부전
- 2) 소화성 궤양, 천공성 십이지장 궤양, 위장관 출혈
- 3) 간, 간기능 이상, 황달
- 4) 대변발작, 대출혈, 뇌출혈 장애
- 5) 운동기능 장애, 운동실조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 보행장애, 비정상 자세, 언어장애와 같은 추체외로 장애
- 6) 약성 증후군 : 무의식성 무연동, 극도의 근경직, 연하곤란, 빈맥, 혈압변동, 발작과 같은 증상이 나타날 수 있음. 이와 같은 증상은 주로 고령과 동반된다. 이 경우 약물의 중단과 함께 폐를 내리는 전신요법과 수액, 전해질 공급과 같은 집중적인 치료를 행하여야 한다. WBC와 혈청 CPK(CPK)의 증가는 미요globulin증을 동반하는 신기능 장애를 유발할 수 있으므로 관찰을 요한다.
- 7) 혈문근 용해후에 나타날 수 있는 것으로 근육통, 쇠약, 혈액과 뇨에서의 CPK(CPK)의 증가를 주의깊게 관찰해야 한다. 혈문근 용해후로 인한 신기능 장애가 나타나는지에 대한 주의가 요한다.
- 8) 호흡곤란
- 9) 급성 폐렴
- 10) 급성 심부전
- 11) 원인을 알 수 없는 급사

발현빈도 기관계 검열결과 대상 및 연령	매우 흔함 (10%이상)	흔함 (10%~1%)	흔하지 않음 (1%~0.01%)	드물 (0.01% 미만)	빈도불명
정신계	감각** 공격적 행동**	환각** 흥분** 공격적 행동**	불안증 불면증 출혈 성욕증가 수다 조증		악몽 신경과민 성망 망상 우울증 혼돈 무관심 운동과다증
신경계		실신* 어지러움 불면 진전	발작	추체외로증상	혼미
심혈관		서맥 심계항진증		동방방결절차단 방실차단	고혈압 저혈압 심방세동
위장관	설사 오심	구토 복부장애 (복통 포함)	위장관출혈 위산이지역장애 변비 타액분비		연하곤란 대변실금
간·담낭				간염을 포함한 간장애***	
피부 및 피하조직		발진 가려움증			빈도 불명
근골격계, 접합조직 및 뼈	근골격계, 접합조직 및 뼈 신장 및 비뇨기계	근육경련	요실금		근육통
전신 및 투여 부위	두통	피로 통통 치통	인면초조 관대감 무기력증		부종(안면부종 포함) 발열 체온상승 빈혈 혈소판감소증
혈액계		헤모로리트 감소	백혈구감소증		

* 실신이나 발작에 대한 임상연구시 심혈통 또는 동맥류 전경의 가능성이 고려되어야 한다.

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

*** 심장, 신장 및 위장관의 경우, 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

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

- ① 혈관 및 기관지성 : 빈상출혈
- ② 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 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.25% (109명/2,563명)이다.
이 약과의 인과관계가 있는 것으로 나타난 (또는 인과관계를 배제할 수 없는) 이상반응을 발현빈도율이 높은 순으로 다음과 같이 나타내었다.
오심 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, 추체외로장애 각각 0.2%로 근간지시성, 배뇨장애와 각각 0.1%로 보고되었음. 0.1% 미만에서 불안, 진전, 비정상적 꿈, 심계항진, 무기력증, 발한, 피부발진, 공격적행동, 진전, 보행장애, 불수의운동, 집중력장애, 정신분열, 출혈, 심장정지가 보고되었다.
이 중 시판 전 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 이상반응으로 심장정지 1건이 보고되었다.

알츠하이머 형태의 중증 치매증상의 치료

- 1) 투여중단의 원인이 된 이상반응
통계된 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, 식욕 감퇴 [이 약의 투여군 2%, 위약군 1%), 오심 [이 약의 투여군 2%, 위약군 1% 미만], 설사 [이 약의 투여군 2% 위약군 0%), 요로 감염증 [이 약의 투여군 2% 위약군 1%) 등이 해당된다.
- 2) 이 약의 투여와 관련성이 있을 것으로 보이는 가장 빈번한 이상반응
이 약을 투여받은 환자에서 적어도 5%의 빈도율로 보고되고 위약군에 비해 2배 이상이며, 이 약의 클로린유사작용에 기인한 것으로 추정되는 이상반응으로 정의된 가장 흔한 이상반응은 설사, 식욕감퇴, 구토, 오심과 빈상출혈 등이었다. 이러한 이상반응은 주로 경증정도이고 일시적이며 투여 기간 동안 용량 조절 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.

통계된 임상시험에서 보고된 이상반응

중증의 알츠하이머형 치매에 대한 통계된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 피험자 중 최소 2%에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 높은 이상반응		
신체기관/이상반응	위약(n=392)	위약(n=392)
1가지 이상의 이상반응을 경험한 피도환자수	73	73
전신		
사고	12	12
감염	9	9
두통	3	3
통증	2	2
등통증	2	2

발열	1	2
홍혈	1	2
심혈관계		
고혈압	2	3
출혈	1	2
설신	1	2
소화기계		
설사	4	10
구토	4	8
식욕 감퇴	4	8
오심	2	6
혈액 및 림프계		
반상 출혈	2	5
대사 및 영양계		
크레아닌 포스포카나에 증가	1	3
탈수	1	2
고지지방혈증	1	2
신장계		
혈관질환	4	5
적혈구	2	3
신장질환	2	3
혈액	1	2
출혈	1	3
혈전증	1	2
우울증	1	2
혼란	1	2
심장 불안정성	1	2
설상 이상	1	2
피부 및 피부 부속기계		
습진	2	3
비뇨기계		
요로염	1	2

3) 임상시험 동안 보고된 다른 이상반응
 이 약은 3건의 미중 맹장 위와 대장주 시험 (미중 한 건의 임상시험은 공개 라벨링시험으로 확장되었으며 포함하여 총 6개월 임상 시험 진행됨 임상시험에서 600명이 넘는 중증 알츠하이머병의 파합자에게 투여되었다. 아래 표에는 적어도 2번 이상 발생한 모든 이상반응을 포함(사망, 장기 표에서 이미 목록화된 이상반응과, COSTART 용어가 너무 일반적이어서 유효한 정보를 제공하지 않거나, 혹은 의약품과의 관련성이 적은 것은 제외하였다). 이상반응은 COSTART 용어를 사용하여 신체 기관에 따라 분류되었고 다음과 정의되었다. 이러한 이상반응은 반드시 이 약의 투여와 관련성이 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 통제된 임상시험에서 위약 투여군에서의 빈도와 유사하였다.

신체기관	흔함(1% 이상)	흔하지 않음(0.1%~1%)
전신	복통, 무력증, 골염이 감염, 안돌부염, 중증 근육통	알러지 반응, 붓기와자, 관절, 패혈증, 알콜 부종, 탈장
심혈관계	저혈압, 서맥, ECG 이상, 심부전	심근경색, 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 심상설상 기외수, 심상설상 기외수, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	감기, 클루루타이드 트랜스페르타제 증가, 위염, 언어장애, 저수혈, 위궤양, 자두의 손상, 고장, 간기능 이상, 트림, 식도염, 항문출혈
내분비계		병용
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구 증가증
대사 및 영양계	체중 감소, 말초 부종, 부종, 유방 말초수소소 증가, 말발의 포스포타이제 증가	고콜레스테롤혈증, 지질혈증, 지혈장애, 체중증가, 발리루빈혈증, BUN 증가, B12 결핍성 빈혈, 약력증, 크레아닌 증가, 통풍, 저나트륨혈증, 저단백혈증, 철 결핍성 빈혈, SGOT 증가, SGPT 증가
근골격계	관절염	관절통, 골 골절, 관절통, 다리 경련, 근육통, 근육통
신경계	혼란, 불안, 진전, 경련, 유주성 경련 이상, 보행 이상	무감각, 현기증, 이상, 공심상, 혈관 이상, 타액 분비 증가, 운동 실조증, 다형성, 혈관질환, 두개내 출혈, 뇌경색, 뇌허혈, 지체, 수제 외출성, 대발작간, 반신불수, 긴장 환진, 운동감각증
호흡기계	인두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염	호흡 곤란, 비루, 천식
피부 및 피부 부속기계	발진, 피부 궤양, 가려움증	간손, 피부 반세, 대상 포진, 건조한 피부, 발한, 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계	결막염, 녹내장, 시각 이상, 이통, 눈물 이상	
비도생식기계	오로감염증, 방광염, 혈뇨, 당뇨	질염, 비뇨장애, 빈뇨, 단백뇨

4) 상호작용
 1) 약은 주로 CYP450에 의해 대사되어 부분적으로 CYP2D6가 관여한다. 지해나 유도 정도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약들과 병용시 주의하여야 한다.
 ① CYP3A4 저해제에, 이트라코나졸, 에리스로마이신과 CYP2D6 저해제에, 퀴넨, 플루로티딘은 이 약의 대사를 방해하고 약효를 증가시킬 수 있다.
 ② CYP3A4 유도제에, 리팜피신, 페니토인, 카미비제린, 덱사메타손, 페노바비탈, 알

콜은 이 약의 대사를 증가하고 약효를 감소시킬 수 있다.
 2) 이 약은 식사불편한 근원제나 다른 신경근 차단제의 작용을 강화시킬 수 있다.
 3) 콜린성약물(예, 카르보네, 베타네콜, 아를로탄올, 나파디실레이트) 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제(예, 암베노놀, 디스티그린, 피리도스티그린, 네오스티그린)와의 병용 투여는 콜린성 작용을 증가시킬 수 있어 피해야 한다.
 4) 이 약과 항 콜린성 약물(예, 아트로핀, 스코폴라민, 트리헥사페니올, 피로헨틴, 비페리딘)은 길항작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.
 5) 이 약은 데오필린, 와르파린, 시메티딘, 디곡신의 대사를 저해하지 않으며, 디곡신이나 시메티딘과의 병용에 이 약의 대사는 영향을 받지 않는다.
 6) 심장전도도에 영향을 주는 베타 차단제와 같은 약들과의 병용 투여로 상승작용을 일으킬 수 있다.
 7) NSAIDs와의 병용은 콜린성 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.
 5. 일반적 주의
 1) 알츠하이머병과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 결합되는 의사에 의해 시작되고 검토되어야만 한다. 진단은 인정된 지침(예: DSM IV, ICD 10)에 따라 이루어져야 한다. 도내페릴 치료는 보호자들이 환자의 약물 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 유지기 치료는 환자 생존에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 도내페릴의 임상적 효과는 정기적으로 재평가되어야 한다. 치료 효과의 증가가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 도내페릴에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.
 2) 이 약은 운전능력과 기계사용능력에 경도에서 중등도의 영향을 미친다. 치매로 인해 운전능력이나 기계사용능력이 떨어질 수 있다. 특히 이 약 투여를 시작하거나 용량을 증감할 때 피로, 어지럼증, 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 의심되기가 가능한 환자들을 대상으로 3가지의 6개월 혈관성 임상시험이 진행되었다. NINDS-AIREN 분류에 따라 순수 혈관성 치매환자만을 진단하고 임차하여 치매 환자를 제외시켰다. 첫번째 연구에서, 도내페릴집단 5mg군에서의 사망률은 2/198(1.0%), 도내페릴집단 10mg군에서의 사망률은 5/208(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/198(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 도내페릴집단 5mg군에서의 사망률은 4/208(1.9%), 도내페릴집단 10mg군에서의 사망률은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/193(0.5%)였다. 세번째 연구에서, 도내페릴집단 5mg군에서의 사망률은 1/164(0.6%), 위약군에서의 사망률은 0/326(0%)였다. 세 종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 사망률은 투약군에서(1.7%) 위약군(1.1%)보다 수치상으로 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약군 또는 위약군에서의 주요 원인 원인은 혈관성 질환을 가진 노인 연구에서 나타날 수 있는 뇌혈관성 원인에 기인하였다. 모든 중대한 혈관성 이상반응에 대한 분석에서 투약군은 위약군과 발생률에 있어 차이를 보이지 않았다.
 4) 알츠하이머 임상 전제 임상시험(n=4146) 및 알츠하이머병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 치매 임상 시험(총 n=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사망률이 투약군보다 수치상으로 더 높았다.
 6. 임부 및 수유부에 대한 투여
 1) 임부: 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 자료가 없기 때문에 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신중 이 약을 사용해서는 안된다. 동물실험에서 초기형성을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사산율에 영향을 주었다. 임신부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.
 2) 수유부: 이 약은 젖의 모유에 이행되므로, 도내페릴집단에서의 수유부의 이행여부는 알려지지 있지 않으며 수유기 여성에 대한 연구 결과는 없다. 따라서 수유부가 이 약을 사용해서는 안되며, 반드시 투여되어야 할 경우에는 모유수유를 치료기간 동안 중단하여야 한다.
 7. 소아에 대한 투여
 소아에서의 안전성은 아직 확립된 바 없다(소아에서의 사용경험 없음).
 8. 임상검사치에의 영향
 임상시험결과와 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나 이 약의 투여로 인해 근육 CK(CPK), LDH, AST(GPT), ALG(GPT), γGPT, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제의 농도가 약간 증가할 수 있다.
 9. 과량투여에의 대처
 1) 중증: 콜린에스테라제 저해제의 과량투여 중증의 구역, 구토, 타액분비증, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡억제, 쇠약, 경련 등의 콜린성 작용과 관련된 위험이 나타날 수 있다. 근육 위축증상이 없을 수 있으며 호흡기가 근육이 이완되어 발생할 수 있다. 마우스 속 약트의 동물살생량에 지사용량의 중량값은 45mg/kg과 32mg/kg 각각 사육에 대한 최대용량(10mg/1ml)의 225배와 160배였다. 동물실험에서의 용량 대량 콜린성 작용증상은 자발적 행동의 감소, 압도된 자세, 비틀거리러 가는, 유두, 간대성 증가, 호흡곤란, 타액분비, 출혈, 심부수성현상, 체온도도 저하 등이다.
 2) 처치: 과량 투여하였을 때 일반적임 방법으로 처리한다. 3차항콜린제(예, 할산아트로핀)를 이 약의 과량 투여에 대한 해독제로 사용할 수 있다. 할산아트로핀의 경우 초기 용량 1.0mg ~ 2.0mg로 정맥투여 한 후 임상 반응에 따라 용량을 증가시킨다. 다만, 4차항콜린제와 콜린성약물(예, 글리코피콜레이트)을 병용투여하였을 때 혈압과 심박수가 있어 비전정전지 반응 발생에 대한 보고가 있었다. 도내페릴집단과 그 대사를 같이 투여(헤파투사, 복막투사, 혈액여과)으로 제거되는지 여부는 알려지지 있지 않다.
 [저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 [사용기간] 제조일로부터 36개월
 [포장방법] 30정, 500정
 ※의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이저드락(http://ezdrug.kda.go.kr) - 정보마포 - 의약품정보를 참조하세요. ※회사상장일: 02159-6262 ※출판일자: www.pharvisbio.co.kr

본 의약품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 품질기준을 필한 제품이다. 만약 구입한 사용기간이 경과되었거나 변형, 변색, 온도, 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환이 된다.
 제조의뢰자: (주)한국파비스바이오텍 작성일자: DPZTT 2009. 11. 18
 경기도 안산시 단원구 복내동 456-3
 제조자: 대원제약(주)
 경기도 화성시 향남읍 신안리 903-1