

 N2602 KGMP 	전문의약품
 도네빅사® 정 10/20mg (도네페질염산염수화물, 메만틴염산염)	
 【성분·형량】 1정 중 - 유효성분 : 도네페질염산염수화물(USP) 10.43mg (도네페질염산염으로서 10mg) 메만틴염산염(별구) 20.00mg 【첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소-우유) - 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오프라다아노라색(3066216), 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, D-만니톨	
 【성상】 진노란색의 타원형 필름코팅정 【효능·효과】 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료를 위한 도네페질과 메만틴 병용요법 대체 【용법·용량】 도네페질염산염 10mg과 메만틴염산염 20mg을 병용으로 투여하여야 하는 환자에서 복응의 편리함을 위하여 이 약2개의 주성분 함량이 동일한 복합제으로 전환하여, 1일 1회 1정을 취침 전 매일 동일한 시간에 투여한다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다. 중등증 및 중증 신장애 환자, 간장애 환자, 체중증인 85세 이상 여성 환자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 연구되지 않았다. 【사용상의 주의사항】 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 - 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 - 중증의 간장애 환자 - 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 5 mL/min) - 도네페질염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자 - 입부 또는 입강에 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 - 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 환자에게는 신중히 투여할 것 - 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운소인이 있는 환자 - 아민타딘, 케타민 또는 데크스토메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제를 병용 투여하는 환자. 이들 약물은 이 약과 동일한 수용체에 작용하므로 부작용 (주로 중추신경계 관련) 발생 비율이 증가하거나 부작용 지속 시간이 연장될 수 있으므로 병용투여하지 않는다. - 노 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변경, 알칼리성 음료의 대량 섭취 또는 신세뇨관성산증(RITA: renal tubulory acidosis), Proteus bacteria에 의한 심한 요로 감염 환자의 경우 노 pH를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 모니터링한다. - 최근의 심근경색, 울혈성 심부전증, 조절되지 않은 고혈압이 있는 환자. 메만틴 제제로 수행된 대부분의 임상 시험에서 이들 환자는 제외되었기 때문에 자료가 없다. - 동부전증추수, 신반노 및 방산전접부전증등에 등 심장질환 환자(미주신경자극작용으로 인해 사색을 일으키고 부정맥이 발생할 가능성이 있다. - 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자 또는 소화성궤양의 병력 환자(위산분비 촉진 및 소화관운동 촉진으로 소화성궤양이 악화될 가능성이 있다). - 전신 및 폐쇄폐질환 병력 환자(기관지확장제의 수축 및 기관지점막 분비 항진으로 증상이 악화될 수 있다). - 추체외로장애(파킨슨병, 파킨슨증후군 등) 환자(신조제의 클린제신강의 항진으로 증상을 유발할 수 있는 의화시약 가능성이 있다.) 3. 이상반응 이 약은 각 단일제인 도네페질염산염 및 메만틴염산염의 이상반응을 포함한다. ○도네페질염산염 1) 경증 ~ 중등도 알츠하이머병 치매증상의 치료 (1) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 빈도분류의 중요한 이상반응이다. 다음과 같은 증상이 나타날 때는 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 하여야 한다. - 설신, 사맥, 심장자단, QT 구간의 연장, 심근경색, 심부전 - 소화성궤양, 천광성십이지장 천공, 위장관 출혈 - 간염, 간기능 장애, 황달 - 뇌성발작(뇌전증, 경련 등), 뇌출혈, 뇌혈관 장애 - 추체외로장애 : 운동기능장애, 운동실조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 불행장애, 비정상적 자세, 언어장애 - 신경이완제약성중추근 : 무동성 무연축, 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 미오글로빈노증을 동반하는 신기능장애를 유발할 수 있으므로 관찰을 요한다. - 혈문근용해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰 해야 한다. 혈문근용해증으로 인한 신기능장애가 나타나지에 대한 주의를 요한다. - 호흡곤란 - 급성 폐장염 - 급성 심부전 - 원인을 알 수 없는 돌연사 (2) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응이다. 이상반응을 발현빈도는 매우 자주(10%≥, 자주(1 ~ <10%), 때때로(0.1 ~ < 1%), 드물게(0.01 ~ < 0.1%), 매우 드물게(< 0.01%)로 구분하였다.	

 【성분·형량】 1정 중 - 유효성분 : 도네페질염산염수화물(USP) 10.43mg (도네페질염산염으로서 10mg) 메만틴염산염(별구) 20.00mg 【첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소-우유) - 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오프라다아노라색(3066216), 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, D-만니톨	
---	--

【성상】 진노란색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료를 위한 도네페질과 메만틴 병용요법 대체

【용법·용량】

도네페질염산염 10mg과 메만틴염산염 20mg을 병용으로 투여하여야 하는 환자에서 복응의 편리함을 위하여 이 약2개의 주성분 함량이 동일한 복합제으로 전환하여, 1일 1회 1정을 취침 전 매일 동일한 시간에 투여한다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.

중등증 및 중증 신장애 환자, 간장애 환자, 체중증인 85세 이상 여성 환자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 연구되지 않았다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 중증의 간장애 환자
- 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 5 mL/min)
- 도네페질염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 입부 또는 입강에 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 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

- 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운소인이 있는 환자
- 아민타딘, 케타민 또는 데크스토메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제를 병용 투여하는 환자. 이들 약물은 이 약과 동일한 수용체에 작용하므로 부작용 (주로 중추신경계 관련) 발생 비율이 증가하거나 부작용 지속 시간이 연장될 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
- 노 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변경, 알칼리성 음료의 대량 섭취 또는 신세뇨관성산증(RITA: renal tubulory acidosis), Proteus bacteria에 의한 심한 요로 감염 환자의 경우 노 pH를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 모니터링한다.
- 최근의 심근경색, 울혈성 심부전증, 조절되지 않은 고혈압이 있는 환자. 메만틴 제제로 수행된 대부분의 임상 시험에서 이들 환자는 제외되었기 때문에 자료가 없다.
- 동부전증추수, 신반노 및 방산전접부전증등에 등 심장질환 환자(미주신경자극작용으로 인해 사색을 일으키고 부정맥이 발생할 가능성이 있다.
- 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자 또는 소화성궤양의 병력 환자(위산분비 촉진 및 소화관운동 촉진으로 소화성궤양이 악화될 가능성이 있다).
- 전신 및 폐쇄폐질환 병력 환자(기관지확장제의 수축 및 기관지점막 분비 항진으로 증상이 악화될 수 있다).
- 추체외로장애(파킨슨병, 파킨슨증후군 등) 환자(신조제의 클린제신강의 항진으로 증상을 유발할 수 있는 의화시약 가능성이 있다.)

3. 이상반응

- 이 약은 각 단일제인 도네페질염산염 및 메만틴염산염의 이상반응을 포함한다.
- 도네페질염산염

1) 경증 ~ 중등도 알츠하이머병 치매증상의 치료

(1) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 빈도분류의 중요한 이상반응이다. 다음과 같은 증상이 나타날 때는 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 하여야 한다.
 - 설신, 사맥, 심장자단, QT 구간의 연장, 심근경색, 심부전
 - 소화성궤양, 천광성십이지장 천공, 위장관 출혈
 - 간염, 간기능 장애, 황달
 - 뇌성발작(뇌전증, 경련 등), 뇌출혈, 뇌혈관 장애
 - 추체외로장애 : 운동기능장애, 운동실조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 불행장애, 비정상적 자세, 언어장애
 - 신경이완제약성중추근 : 무동성 무연축, 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 미오글로빈노증을 동반하는 신기능장애를 유발할 수 있으므로 관찰을 요한다.
 - 혈문근용해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰 해야 한다. 혈문근용해증으로 인한 신기능장애가 나타나지에 대한 주의를 요한다.
 - 호흡곤란
 - 급성 폐장염
 - 급성 심부전
 - 원인을 알 수 없는 돌연사
- (2) 다음은 임상시험에서 보고된, 이 약과 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응이다. 이상반응을 발현빈도는 매우 자주(10%≥, 자주(1 ~ <10%), 때때로(0.1 ~ < 1%), 드물게(0.01 ~ < 0.1%), 매우 드물게(< 0.01%)로 구분하였다.

발현빈도 기간계	매우자주	자주	때때로	드물게	빈도불명
간염		간기			
대사 및 영양		식욕부진			
정신계		환각* 환로* 공격적행동*	불안증 불면증 졸음 성욕증가 수다 조증		악몽 신경과민 현상* 망상 우울증 혼돈 두관성 운동과다증
신경계		설신* 어지러움 불면 진전	발작*	추체외로증상	혼미
심혈관계			사맥 심계항진	동방성차단 방실차단	고혈압 저혈압 심방세동 염전성 심실 빈맥 (Torsade de pointes)를 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		요통 요장제
전신 및 투여 부위	두통	피로 통증 치통	안면홍조 내대감 무기력증		무증 (안면홍조 포함) 발열 체온감소
혈액계		해모크리트리즘	백혈구감소증		빈혈 혈소판감소증
성애 및 증독			남성을 포함한 사고		

 N2602 도네페빅사® (도네페질염산염수화물, 메만틴염산염) 20mm 20mm	
---	--

* 설신이나 발작에 대한 임상연구시 심블록 또는동류치 연장의 가능성이 고려되어야한다.

** 환각, 혼무 및 공격적 행동은 용량 감량되는 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.

- 혈관계 및 림프계 : 반상출혈
- 신경계 : 비정상적 꿈

(4) 국내 시판후 조사결과

국내에서 6년 동안 2,563명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응은 인과관계와 상관없이 5.31% (136례/2,563례) 로 보고되었고, 이중이 약과 인과관계가있는 것으로 조사된 것은 4.25% (109례/2,563례) 이다. 이 약과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 (또는 인과관계를 배제할 수 없는) 이상반응을 발현빈도에서 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, 근간지상성 배뇨장애가 각 0.1%로 보고되었으며, 0.1 % 미만에서 불안증, 비정상적 꿈, 심계항진, 무기력증, 발한, 파파발진, 공격적행동, 진전, 불행장애, 불수의운동, 집중력저하, 정신둔함, 졸음, 심장정지가 보고되었다.

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

2) 중증 알츠하이머병 치매증상의 치료

(1) 투여중단된 원인이 된 이상반응

통계된 임상 시험에서의 이상반응으로 인한 약물을 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, 설 사 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 클린유사작용에 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 참후나 증상을 목록화한 것이다.

통제된 임상시험에서 보고된 이상반응

중증 알츠하이머병 치매증상에 대한 통제된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 피험자 중 최소 2%에서 보고되고 위약 투여군에 비해 발생율이 높은 이상반응

신체 기관/이상반응	위약군(n=392)	이 약(n=501)
17가지 이상의 이상반응을 경험한 피험자 백분율	73	81
진전		
신기	12	13
간염	9	11
두통	3	4
복통	2	3
통통증	2	3
발열	1	2
홍통	<1	2
심혈관계		
고혈압	2	3
출혈	1	2
설신	1	2
소화기계		
설사	4	10
구토	4	8
식욕 감퇴	4	8
구역	2	6
혈액 및 림프계		
반상 출혈	2	5
대사 및 영양계		
CPK 증가	1	3
탈수	1	2
고지혈/혈중	<1	2
신경계		
불면증	4	5
전개성	2	3
신경질	2	3
환각	1	3
졸음	1	2
어지러움	1	2
무물증	1	2
혼란	1	2
감정 불안정	1	2
설기 이상	1	2
피부 및 피부 부속기계		
습진	2	3
비뇨기계		
요실금	1	2

(3) 임상시험 동안 보고된 다른 이상반응

이 약은 32의 이중맹검 위약대조군 시험이 총 1 건의 임상시험은 공개 라벨시험으로 확장되었음을 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 일반적(에서 유일한 정보를 제공하지 않거나, 혹은 약력학과의 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, 진군감염, 인플루엔자유사중추근	알레르기, 연조직염, 권태, 폐혈증, 열구 부종, 탈장
심혈관계	저혈압, 사맥, ECG 이상, 심부전	심근경색, 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 상심실성 기외수축, 심상성 기외수축, 심장 비대
소화기계	변비, 위장염, 대변실금, 소화불량	γ -GT 증가, 위염, 삼킴곤란, 치주염, 위궤양, 치주농양, 복부팽만감, 간기능 이상, 트림, 식도염, 황문출혈
내분비계	당뇨	
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구 증가증
대사 및 영양계	체중감소, 말초부종, 부종, LDH 증가, 알칼리인산분해효소 증가	고콜레스테롤혈증, 지질혈혈증, 저혈당증, 체중증가, 빌리루빈혈증, BUN 증가, B12 결핍성 빈혈, 약액설, 크레아티닌 증가, 통풍, 지나드륨증, 지단백혈증, 철 결핍성 빈혈, AST 증가, ALT 증가
근골격계	관절염	관절증, 골 골절, 관절통, 다리 경련, 골다공증, 근육통
신경계	초조, 불안, 진전, 경련, 유수상의 정신 이상, 보행 이상	무감각, 어지러움, 망상, 공이성, 뇌혈관 이상, 타액 분비 증가, 운동 실조증, 이상행동강, 혈관확장, 뇌출혈, 뇌경색, 뇌허혈, 치매, 추체외로증상, 대발작성경, 반신불수, 긴장 환진, 운동감각증
호흡기계	인두염, 폐렴, 기침 증가, 기관지염	호흡 곤란, 비염, 천식
피부 및 피부 부속기계	발진, 피부 궤양, 가려움	건선, 피부 병변, 대상포진, 건조한 피부, 발한, 두드러기, 수포성 발진
특수 감각기계	요로감염증, 방광염, 혈뇨, 눈노	결막염, 녹내장, 시각 이상, 귀통증, 눈물 이상

3) 시판후 자발적으로 보고된 이상반응 중 위에 언급되지 않은 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 복부통증, 초조, 담낭염, 혼란, 경련, 환각, 심장차단(모도 유형), 울혈성 빈혈, 간염, 지나드륨혈증, 신경이완제약성중추근, 책정염 및 발진

○ 메만틴염산염

경증에서 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 실시한 메만틴 제제를 투여한 1,784명의 환자와 위약을 투여한 1,565명의 환자를 포함하는 임상시험에서 전반적인 이상반응 발생률은 위약과 비슷하였으며, 이상반응은 대체로 경미하였으나 중등도의 강도를 보였다. 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 발생율이 높은 이상반응 중 가장 빈번히 발생한 이상반응은 어지러움 (Dizziness) (6.3% 대 5.6%), 두통(5.2% 대 3.9%), 변비(4.6% 대 2.6%), 졸림 (3.4% 대 2.2%) 고혈압(4.1% 대 2.8%)이었다.

메만틴 제제 시판 후 임상시험에서 축적된 이상반응은 아래 표와 같다. 같은 빈도군 내에서는 중대한 순으로 이상 반응을 표시하였다. 기관계 부류에 따른 이상반응 발생빈도는 다음과 같이 분류하였다. : 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100)에서 <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000)에서 <1/100), 드물(≥1/10,000)에서 <1/1,000), 매우 드물(<1/10,000), 빈도 불명

감염과 침습	흔하지 않음	진군감염
면역계 장애	흔함	악물과면반응
정신계 장애	흔함 흔하지 않음 흔하지 않음 알려지지 않음	출혈 혼돈 환각* 정신병반응* 어지러움(Dizziness)
신경계 장애	흔함 흔함 흔하지 않음 매우 드물	균형장애 걸음이상 발작
심장 장애	흔하지 않음	심부전
혈관계 장애	흔함	고혈압
호흡기계 장애	흔함	중증혈전증/혈전색전증
소화기계 장애	흔함 흔하지 않음 알려지지 않음	변비 구토 책장염*
간담도계 장애	흔함	간기능검사 수치 상승 간염
전신장애 및 투여부위 상태	흔함 흔하지 않음	두통 피로

¹ 환자는 중증 알츠하이머병 환자에서 주로 관찰되었다.

² 시판 후 경험에서 보고된 예외적인 예

알츠하이머병은 우울증, 자살관념, 자살과 관련이 있었으며, 시판 후 경험에서 이러한 사례가 보고되었다.

4. 일반적 주의

이 약은 각 단일제인 도네페질염산염 및 메만틴염산염의 일반적 주의를 포함한다.

○ 도네페질염산염

- 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애 : 나이와 연관된 인지기능 저하에 대한 이 약의 사용은 승인되지 않았다. 알츠하이머병과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경합되는 의사에 의해 시작되고 감속되어야만 한다. 진단은 인정된 지침에 : DSM V, ICD 10에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보호자들이 환자의 약물 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 유지기 치료는 환자 상태에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 이 약의 임상적 효과는 정기적으로 재평가되어야 한다. 치료 효과의 증가가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 약에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.
- 심혈관계 : 이 약은 클린에스테라제 억제작용으로 미주신경 긴장효과를 가져와 사색을 일으키고 심장자단(동방결절 차단 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, 심장질환에, 심근경색, 심장근육병증, 심장판막질환, 동부전증후군 또는 심실상부심전도 증상, 심방내 전도장애, 심방심실 접합부 전도장애, 사맥 부장맥과 전해질 이상에 : 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 심신과 발작이 보고된 바 있다.
- 소화기계 : 클린에스테라제 억제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화궤양 병력이 있거나 비스테로이드성 소염진통제를 투약받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 이 약의 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다.
- 정신신경계 : 클린유사작용으로 신조제에 클린성 신경의 운동을 자극함으로써 추체외로장애(파킨슨병이나 파킨슨증후군과 같은 질환)을 유발 또는 악화시키거나 발작을 일으킬 가능성이 있지만 이러한 발작은 알츠하이머병으로 인한 것 일 수도 있다.
- 호흡기계 : 클린유사작용으로 기관지 평활근 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시키므로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.
- 간기능 장애 : 10명의 안정적 알코올을 간경화 환자 연구에서 이 약의 청소율은 성별 및 연령을 감안한 10명의 건강한 대조자에 비해 20%가 감소하였다.

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.

- 혈관성 치매 임상시험에서의 사망률
NINDS-AREN 문류에서 혈관성 치매(VaD)로 의심되거나 가능성이 있는 환자들을 대상으로 373지의 6개월 임상시험이 진행되었다. NINDS-AREN 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 5/208(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 수차상으로 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 발생률이 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 수차상으로 더 높았다.
- 마취시 : 클린에스테라제 억제제인 이 약은 마취중 적시날클린형 근이완제의 작용을 극대화시키는 경향이 있다.

5. 상호작용

이 약으로 다른 약물과 상호작용연구는 수행되지 않았다. 이 약은