안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2007년 10월 30일

담당자	연구관	팀 장
송윤경	박인숙	이선희

종류: 안전성유효성심사( )

① 회 사 명	(주)한국얀센, 박제화	② 문서번호	신약
③ 제 품 명	인베가서방정 6 mg (팔리페리돈)	④ 구분	117
⑤ 원료약품분량(주성분)	약물층1: 1정 중 팔리페리돈(별규) 1.8 mg 약물층2: 1정 중 팔리페리돈(별규) 4.2 mg		
⑥ 성 상	흐린 노란색의 캡슐모양 서방성 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	정신분열증의 치료		
⑧ 신청용법·용량	성인 (18세 이상) 이 약은 경구투여한다. 이 약의 권장량은 6mg을 1일 1회 아침에 음식과 함께 또는 음식 없이 투여하는 것이다. 초기 용량 조정은 필요하지 않다. 일부 환자는 3-12mg 1일 1회의 권장 용량범위 이내에서 더 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재판정 후에만 실시해야 한다. 이 약은 액체와 함께 통째로 삼켜 복용해야 하며 씹거나 자르거나 분쇄해서는 안된다. 약물은 조절 속도로 약물을 유리하도록 디자인 된 비흡수성 막 안에 함유되어 있다. 불용성 core 성분과 함께 정제 모양의 막은 몸 밖으로 배설된다. 대변에서 정제 모양의 배설물을 발견하여도 염려할 필요가 없다. 간장애 환자 용량조정은 필요하지 않다. 신장애 환자 경도의 신장애(크레아티닌 클리어런스 50ml/min 이상 80ml/min 미만) 환자에서 권장용량은 6mg 1일 1회이다. 중등도에서 중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 50ml/min 미만)에서 권장용량은 3mg 1일 1회이다. 용량조정은 임상 재판정 후에만 실시해야 한다.		

	고령자 정상 신기능(80ml/min 이상)의 고령자에 대한 권장 용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나, 고령 환자는 신장 기능이 감소될 수 있으므로, 신장 기능 상태에 따라 용량 조정이 필요할 수 있다. (신장애 환자에 대한 투여 참조) 청소년 및 소아 18세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 기타 특정 집단 성별, 인종 또는 흡연 상태에 따라 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다. (임부 및 수유부에 대해서는 임부 수유부에 대한 투여 항을 참조)
⑨ 신청 저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 15-30℃, 수분을 피해 보관, 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 리스페리돈의 주요 활성 대사체로 비정형 항정신병약물에 속하는 신약, R078543(+)와 R078544(-)의 이성체로 구성된 라세믹 혼합물 - Alza의 OROS Push pull 삼투압 약물 용출 기술을 사용한 서방유리 정제, 조절된 상승 유리 속도는 초기 용량 조정의 필요성 없이 유효 용량으로 투여를 시작하는 것을 가능하게 하며 기립성 저혈압의 위험도 최소화함.
⑪ 약리작용기전	- D_2 수용체와 $5HT_{2A}$에 대해 높은 친화성 - α_1-과 α_2-수용체 및 H_1 수용체에 대해 리스페리돈과 유사한 결합력을 가짐 - 콜린성 무스카린 또는 β_1, β_2 아드레날린성 수용체에 대한 친화성 없음.
⑫ 국내외 사용현황	• 국내: 없음. • 국외: - FDA: Invega extended release tablet 3, 6, 9 & 12 mg (Janssen LP, '06.12. 허가) - 영국: Invega prolonged-release tablet 3, 6, 9 & 12mg (Janssen, '07.6. 허가)
⑬ 관련조항	의약품등의안전성·유효성심사에관한규정(제2007-20호) 제2조제1항제1호 신약, [별표1] 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 검토결과	**시정적합**

	<시정사항> [별첨] 시정사항 참조
※ 참고사항	**수입완제**

[별첨]

시 정 사 항

가. 용법·용량

성인 (18세 이상)

이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재판정 후에만 실시해야 한다.

(중략)

간장애 환자

경도 및 중등도의 간장애 환자에서 용량조정은 필요하지 않다.

신장애 환자

- 경증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 50ml/min 이상 80ml/min 미만): 초기 권장용량으로 3mg 1일 1회 투여할 수 있다 임상 재판정 후 1일 최대 6mg까지 증량할 수 있다.
- 중등증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 30ml/min 이상 50ml/min 미만): 권장용량은 3mg 1일 1회이다.
- 중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 30ml/min 미만): 초기 권장용량으로 3mg 2일 1회 투여할 수 있다. 임상 재판정 후에만 3mg 1일 1회 투여한다.

고령자

정상 신기능(크레아티닌 클리어런스 80ml/min 이상)의 고령자에 대한 권장 용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나, 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로, 신기능 상태에 따라 용량 조정이 필요할 수 있다. (용법·용량 중 '신장애 환자'항 참조)

나. 사용상의주의사항

1. 경고

1) 치매 관련 정신병을 앓고 있는 고령자에서의 사망률 증가

비정형적 항정신병약을 투여받은 치매 관련 정신병을 앓고 있는 고령자의 사망률이 위약에 비해 증가하였다.

이러한 환자군을 대상으로 한 17건의 위약 대조 임상시험(10주간)에서 이 약 투여군은

위약 대조군에 비하여 사망 위험의 증가가 1.6~1.7배 높은 것으로 나타났다. 10주간 이 약을 투여받은 피험자들의 사망률은 4.5%, 위약 대조군의 사망률은 2.6%였다. 사망의 원인이 다양함에도 불구하고, 대부분심부전, 심장마비 등의 심혈관계 질환 또는 폐렴 등의 감염성 질환으로 사망하였다. 따라서 이 약은 치매 관련 정신병을 앓고 있는 고령자에는 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약에 대한 과민증이 있는 환자
2) 리스페리돈에 대한 과민증이 있는 환자
3) 중증의 소화기관 협착 환자들(병리학적 또는 의인성)이나 연하곤란이 있는 환자 또는 정제를 삼키는데 유의한 어려움이 있는 환자
4) 수유부
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 드물게 일어나는 갈락토스 불내성, Lapp 릭타아제 결핍증, 혹은 글루코스갈락토스 흡수장애의 유전적 질환을 가진 환자에는 이 약을 투여해서는 안 된다.('인베가서방정 3mg'에만 해당)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 심혈관 질환(심부전, 심근경색증 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관 질환이나 저혈압을 일으킬 수 있는 상태(탈수, 혈액량 감소 등)로 알려진 환자
2) 간질 환자(기존의 정형적인 신경이완제들이 발작 역치를 낮추는 것으로 알려져 있으므로 간질 환자에게는 신중히 투여한다.)
3) 신장애 환자
4) 중증의 간장애 환자
5) 당뇨병 환자
6) 체온을 상승시킬 수 있는 상태를 경험할 환자(과격한 운동, 과도한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물 병용투여 또는 탈수된 환자)
7) 파킨슨씨병이나 Lewy Bodies 치매환자
8) 발작 위험이 있는 노인 치매 환자
9) 흡인 폐렴의 위험이 있는 환자
10) 임부

4. 이상 반응

1) 임상시험 자료

(중략)

(3) 임상시험자료 : 한국, 홍콩, 말레이시아, 싱가포르 및 대만의 정신분열병 환자를 대

상으로 실시한 임상시험

표2. 위약- 및 활성군 대조, 6주, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 1% 이상 보고되고 위약군 보다 더 높은 빈도로 나타난 투여유발 이상반응. 인과관계와 무관.

신체분류 또는 기관분류 Dictionary-derived Term	위약 (N=29) n (%)	팔리페리돈		
		3 mg (N=31) n (%)	9 mg (N=28) n (%)	15 mg (N=29) n (%)
총 이상반응 발현례수	17 (59)	21 (68)	25 (89)	21 (72)
신경계 장애	7 (24)	8 (26)	21 (75)	12 (41)
두통	3 (10)	3 (10)	6 (21)	5 (17)
정좌불능	2 (7)	2 (6)	6 (21)	5 (17)
추체외로장애	0	3 (10)	5 (18)	2 (7)
진전	3 (10)	2 (6)	4 (14)	2 (7)
어지러움	1 (3)	1 (3)	1 (4)	2 (7)
근긴장이상	0	0	3 (11)	1 (3)
근긴장과도	0	1 (3)	2 (7)	1 (3)
졸음	0	1 (3)	1 (4)	0
정신과 장애	11 (38)	12 (39)	13 (46)	9 (31)
불면	6 (21)	4 (13)	9 (32)	4 (14)
정신증적 장애	3 (10)	3 (10)	1 (4)	2 (7)
초조	4 (14)	3 (10)	2 (7)	0
불안	2 (7)	2 (6)	1 (4)	2 (7)
수면장애	1 (3)	0	2 (7)	3 (10)
정신분열증	2 (7)	1 (3)	1 (4)	1 (3)
자살사고	1 (3)	1 (3)	0	2 (7)
위장관 장애	7 (24)	6 (19)	9 (32)	7 (24)
변비	4 (14)	5 (16)	4 (14)	2 (7)
구역	4 (14)	1 (3)	1 (4)	2 (7)
구토	5 (17)	0	3 (11)	1 (3)
소화불량	1 (3)	0	1 (4)	2 (7)
설사	1 (3)	0	1 (4)	1 (3)
치통	0	0	2 (7)	0
심장 장애	5 (17)	4 (13)	6 (21)	6 (21)

동 빈맥	4 (14)	1 (3)	3 (11)	5 (17)
1도 심방실차단	0	0	2 (7)	2 (7)
심계항진	0	2 (6)	0	0
Bundle branch차단	1 (3)	0	1 (4)	0
조사	**4 (14)**	**6 (19)**	**4 (14)**	**5 (17)**
심전도 T파 이상	1 (3)	2 (6)	1 (4)	2 (7)
혈중 트리글리세미드 증가	0	1 (3)	0	1 (3)
체중증가	0	0	1 (4)	1 (3)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (3)	1 (3)	0	0
혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가	2 (7)	1 (3)	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**1 (3)**	**3 (10)**	**7 (25)**	**2 (7)**
기침	0	2 (6)	4 (14)	2 (7)
비충혈	0	0	2 (7)	0
인후통증	0	0	1 (4)	0
감염	**3 (10)**	**2 (6)**	**2 (7)**	**7 (24)**
비인두염	1 (3)	0	2 (7)	2 (7)
피부 및 피하조직 장애	**2 (7)**	**2 (6)**	**4 (14)**	**0**
홍조	1 (3)	1 (3)	2 (7)	0
가려움	1 (3)	0	2 (7)	0
눈의 장애	**1 (3)**	**1 (3)**	**3 (11)**	**1 (3)**
안구운동	0	0	2 (7)	0
대사 및 영양 장애	**2 (7)**	**3 (10)**	**2 (7)**	**0**
식욕증가	0	1 (3)	0	0
혈관 장애	**2 (7)**	**0**	**1 (4)**	**2 (7)**
고혈압	2 (7)	0	0	1 (3)

(4) 임상시험자료 : 중국의 정신분열병 환자를 대상으로 실시한 임상시험

표3. 활성군 대조, 6주, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 이 약을 3~12 mg/일 투여하였을 때, 1% 이상 보고되고 올란자핀 투여군 보다 더 높은 빈도로 나타난 투여유발 이상반응. 인과관계와 무관.

신체분류	팔리페리돈	올란자핀

	(N=141)	(N=145)
총 이상반응 발현례수	122 (85%)	105 (72%)
심장 장애	16(11.2%)	8(5.5%)
심계항진	3(2.1%)	0(0.0%)
빈맥	10(7.0%)	3(2.1%)
내분비계 장애	2(1.4%)	0(0.0%)
희발월경	2(1.4%)	0(0.0%)
눈의 장애	3(2.1%)	3(2.1%)
결막충혈	2(1.4%)	0 (0.0%)
위장 장애	36(25.2%)	32(22.1%)
복부팽창	2(1.4%)	2(1.4%)
변비	16(11.2%)	18(12.4%)
설사	6(4.2%)	4(2.8%)
구강궤양	2(1.4%)	0(0.0%)
구역	3(2.1%)	2(1.4%)
위부 불쾌감	4(2.8%)	1(0.7%)
구토	4(2.8%)	1(0.7%)
일반 장애	11(7.7%)	7(4.8%)
흉통	2(1.4%)	1(0.7%)
피로	4(2.8%)	4(2.8%)
발열	3(2.1%)	0(0.0%)
간 장애	7(4.9%)	17(11.7%)
간기능이상	6(4.2%)	17(11.7%)
감염	28(19.6%)	19(13.1%)
비인두염	6(4.2%)	5(3.4%)
상부 호흡기 감염	19(13.3%)	13(9.0%)
요로감염	3(2.1%)	1(0.7%)
신경계 장애	63(44.1%)	39(26.9%)
운동완만증	2(1.4%)	0(0.0%)
어지러움	7(4.9%)	15(10.3%)
근긴장이상	5(3.5%)	2(1.4%)
추체외로장애	48(33.6%)	21(14.5%)

지각감퇴	2(1.4%)	0(0.0%)
진전	2(1.4%)	4(2.8%)
시야흐림	2(1.4%)	0(0.0%)
정신과 장애	**53(37.1%)**	**53(36.6%)**
정좌불능	13(9.1%)	15(10.3%)
불안	7(4.9%)	2(1.4%)
불면	26(18.2%)	17(11.7%)
초조	3(2.1%)	0(0.0%)
수면장애	3(2.1%)	3(2.1%)
졸음	14(9.8%)	28(19.3%)
생식계 및 유방 장애	**4(2.8%)**	**1(0.7%)**
수유장애	3(2.1%)	0(0.0%)
피부 및 피하조직 장애	**6(4.2%)**	**6(4.1%)**
홍조	2(1.4%)	2(1.4%)
무좀	3(2.1%)	0(0.0%)
혈관 장애	**3(2.1%)**	**4(2.8%)**
고혈압	2(1.4%)	3(2.1%)
조사	**23(16.1%)**	**37(25.5%)**
ALT 상승	5(3.5%)	9(6.2%)
혈중 트리글리세리드 증가	2(1.4%)	4(2.8%)
심전도 변화	2(1.4%)	3(2.1%)
심전도 QT 연장	3(2.1%)	1(0.7%)
심전도 T파 이상	2(1.4%)	2(1.4%)
심박증가	3(2.1%)	0(0.0%)
허리둘레치수 증가	2(1.4%)	3(2.1%)
체중증가	3(2.1%)	6(4.1%)

(중략)

3) 특별한 관심의 이상 반응

(중략)

4) 임상시험 : 장기간 위약대조 시험에서의 이상 약물반응

(중략)

6) 비정형성 항정신병약물군에서 보고된 안전성 정보

항정신병약 투여 시 QT 연장, 심실부정맥(심실세동, 심실성빈맥), 돌연사, 심장마비, Torsade de pointes이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 치료적확증임상시험에서 식사와 관계없이 투여되어 안전성 및 유효성이 입증되었다. 그러나 이 약은 음식물과 함께 복용시 노출(약물동력학) 정도가 증가할 수 있다.

2) QT 연장

이 약은 QT 보정 간격의 증가를 유발한다. 이 약은 QT 보정 간격 연장을 유발하는 Class 1A (퀴니딘, 프로카인아미드 등) 또는 Class III (아미오다론, 소타롤 등) 항부정맥약, 항정신병약(클로로프로마진, 치오다진 등), 항생제(가티플록사신, 목시플록사신 등) 또는 기타의 QT 보정 간격 연장을 유발하는 약물과 병용 투여해서는 안 된다. 또한 선천적으로 QT 간격이 넓은 환자나 부정맥의 병력을 가진 환자에 사용해서는 안 된다.

torsade de pointes 또는 돌연사의 위험이 증가시킬 수 있는 환경은 다음과 같다.

① 서맥
② 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증
③ QT 보정 간격을 연장시키는 다른 약물
④ 선천적 QT 간격 연장

QT 간격에 대한 이 약의 영향은 정신분열증 및 정신분열증과 연관된 정동장애를 앓고 있는 성인을 대상으로 한 이중 맹검, 활성 대조(목시플록사신 400 mg 단회투여), 다기관 QT 시험과 6주간 정신분열증 성인 환자를 대상으로 한 위약 및 활성 대조군 고정용량 유효성 임상시험 3건으로 평가하였다.

QT 시험(피험자수: 141명)에서 경구 속방 유리 팔리페리돈 8 mg 투여군(44명)에서 8일째 투여 1.5시간 후의 QT 보정간격 연장지속시간은 평균 12.3 msec (90% 신뢰구간: 8.9~15.6)를 보였고, 표준 아침식사와 함께 투여시 평균 항정 혈장 농도(Cmax ss = 113 ng/mL)는 이 약의 최고 용량인 12 mg 투여시(Cmax ss = 45 ng/mL) 보다 2배 이상 높았다. 같은 시험에서 경구 속방 유리 팔리페리돈 4 mg 투여군의 평균 항정 혈장 농도(Cmax ss)는 35ng/mL, 2일째 투여 1.5시간 후의 QT 보정간격 연장지속시간은 평균 6.8 msec (90% 신뢰구간: 3.6~10.1)를 나타냈고, 60 msec 초과의 변화를 보이거나 QT 보정간격 연장지속시간이 500 msec를 초과한 피험자는 없었다.

3건의 고정용량 치료적확증임상시험에서는 각 시간별 ECG를 측정하였으며, 이 약 12 mg 용량 투여군의 단 1명의 환자만 6일째 한 시점에서 60 msec 초과의 변화를 보였다. 이 3건의 임상시험에서 QT 보정간격 연장지속시간이 500 msec를 초과한 피험자는 없었다.

3) 악성 신경마비 증후군 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

고체온증, 근강직, 자율신경 불안증, 의식변화, 혈청 크레아티닌 포스포키나제 수치 상승과 같은 악성 신경마비 증후군이 이 약을 포함한 항정신병 약물에서 나타난다고 보고된 바 있다. 추가적인 임상 증상에는 마이오글로빈뇨증(횡문근 용해증)과 급성 신부전이 포함될 수 있다. 악성 신경마비 증후군을 나타내는 증상이나 증후가 나타나면, 이 약을 포함한 모든 항정신병 약물을 중단해야 한다.

4) 만발성 운동장애

도파민 수용체 길항 특성이 있는 약물은 주로 혀와/또는 안면의 rhythmical, 불수의 운동의 특징이 있는 만발성 운동장애 유도와 관련된다. 만발성 운동장애의 증상과 증후가 나타나면, 이 약을 포함한 모든 항정신병 약물의 중단을 고려해야 한다.

5) 고혈당

이 약의 임상시험에서 당과 관련된 이상반응이 드물게 보고된 바 있다. 당뇨병 환자와 당뇨병 발생에 대한 위험 인자가 있는 환자에서 적절한 임상 모니터링이 권장된다.

6) 기립성 저혈압

이 약은 α-수용체 차단 효과로 일부 환자에서 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 이 약은 심혈관 질환(심부전, 심근경색증 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관 질환이나 저혈압을 일으킬 수 있는 상태(탈수, 혈액량 감소 등)로 알려진 환자에서는 신중하게 사용해야 한다.

7) 간질

다른 항정신병 약물과 마찬가지로, 이 약은 간질의 병력이 있거나 간질 역치를 잠재적으로 낮추는 다른 상태인 환자에서는 신중하게 사용해야 한다.

8) 고프로락틴혈증

도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물들과 마찬가지로, 이 약은 장기간 투여시 프로락틴 농도를 증가시키고 지속시킨다. 이 약은 다른 항정신병약보다 프로락틴 농도를 높게 유지시키는 리스페리돈과 유사한 프로락틴 증가 효과를 보인다. 고프로락틴혈증은 시상하부의 GnRH를 억제하여 뇌하수체 생식샘자극호르몬(gonadotrophin)의 분비를 감소시키고, 이로 인해 남녀 환자의 성선자극호르몬의 생성을 감소시켜 생식능력을 저해한다. 프로락틴 증가 약물을 복용한 환자에서 젖분비과다, 무월경, 여성형유방증, 발기부전이 보고된 바 있으며 생식샘저하증과 관련된 고프로락틴혈증의 지속은 남녀에서 모두 골밀도 감소를 유도한다고 알려져 있다.

조직배양실험에서 유방암환자의 약 1/3은 프로락틴에 의존적이며, 프로락틴은 이전에 유방암 진단을 받은 환자가 이 약을 사용하고자 할 때 매우 중요하게 고려되어야 하는 인자이다. 마우스와 랫트에서의 리스페리돈 발암성시험에서 뇌하수체, 유선, 췌장암이 관찰되었다('12. 기타'항 참조).

임상시험이나 역학조사에서 이 계열의 약물의 장기간 투여와 발암성 사이의 관계가 밝

혀지지는 않았지만, 이를 뒷받침할 자료는 매우 제한적이다.

9) 자살

정신질환에서는 자살충동의 가능성이 있으므로, 자살의 위험성이 높은 환자의 경우 약물치료를 하는 동안 면밀히 관찰해야 한다. 과잉투여의 위험성을 줄이기 위해 이 약은 가능한 가장 소량으로 처방하여야 한다.

10) 위장관 폐색 가능성

이 약은 비변형성으로, 소화기관 내에서 그 모양이 거의 변하지 않기 때문에, 일반적으로 중증의 소화기관 협착 환자들(병리학적 또는 의인성)이나 연하곤란이 있는 환자 또는 정제를 삼키는데 유의한 어려움이 있는 환자에게는 투여하지 않는다. 비변형성 방출 조절 제형을 협착 환자들에게 투여시 폐색성 증상이 드물게 보고된 바 있다. 이 약은 방출 조절 디자인의 약물이므로 정제 전체를 삼킬 수 있는 환자에게만 투여하도록 한다.

11) 연하곤란

식도 비운동성과 흡인은 항정신병약 사용과 관련이 있다. 흡인폐렴은 진행된 알쯔하이머성 치매 환자의 이환률 및 사망률의 흔한 원인이다. 이 약 및 다른 항정신병약을 흡인폐렴 환자에게 사용할 때는 주의하여야 한다.

12) 파킨슨씨병 및 Lewy Body 치매

파킨슨씨병이나 Lewy Bodies 치매환자는 악성 신경마비 증후군의 위험과 항정신병 약물에 대한 민감성이 증가할 수 있으므로, 이러한 환자에게 이 약을 포함한 항정신병 약물을 처방할 때 약물투여의 유익성과 위험성을 평가해야 한다. 이러한 민감성 증가의 증상에는 혼동, 둔마, 자주 넘어지는 자세 불안정과 추체외로 증상이 포함될 수 있다.

13) 지속발기증

알파 수용체 차단 효과를 가지는 약물은 지속발기증을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 이 약의 임상시험에서 지속발기증은 보고된 바 없지만, 이 약은 이러한 약물학적 활성을 가지므로 이러한 위험과 관련될 수 있다.

14) 체온 조절

체온을 감소시키는 신체의 능력 장애가 항 정신병 약물 때문에 나타난다. 과격한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린성 활성이 있는 병용 약물 투여 또는 탈수된 환자와 같이 체온을 상승시킬 수 있는 상태를 경험할 환자에 이 약을 처방할 때 적절한 주의가 권장된다.

15) 항구토 영향

이 약의 전임상 시험에서 항구토 영향이 관찰되었다. 이러한 영향이 사람에서 일어난다면 어떤 약물의 과량투여 증상 및 증후나 위장관 폐색, 레이 증후군 및 뇌종양과 같은 상태를 은폐할 수 있다.

16) 이 약은 정신 집중을 필요로 하는 활동을 방해할 수 있다. 따라서 개개인에 대한 감수성이 알려질 때까지 환자는 운전이나 기계조작을 하지 않도록 한다.

17) 이 약은 남용, 내성, 또는 신체적 의존성에 대한 그 잠재성에 대해 동물 또는 인간에서 체계적으로 연구되지 않았다. 판매하였을 때 중추신경계 작용 약물이 오용, 전용되거나 남용될 정도에 대한 예측을 하는 것은 불가능하다. 따라서 피험자의 약물 남용 이력을 주의 깊게 평가하여야 하고, 이러한 환자에 대해 이 약의 오용 또는 남용(예, 내성 발현, 용량 증가, 약물을 찾는 행동)의 징후에 대해 면밀하게 관찰하여야 한다.

18) 성별, 인종 또는 흡연 상태에 따라 이 약의 용량 조정은 권장되지 않는다.

19) 이 약에서 다른 항정신병약물로의 전환에 대해 전반적으로 수집된 자료는 없다. 그러나 항정신병약물은 약력학적 및 약동학적 프로파일이 다르기 때문에 이 약에서 다른 항정신병약물로의 전환이 적절하다고 판단될 때에는 면밀히 감독하여야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

이 약은 사이토크롬 P-450 isozyme에 의해 대사되는 약물과 임상적으로 중대한 약물동력학 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다. 사람 간 microsome으로 실시한 in vitro 시험에서 이 약은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5를 포함하여 사이토크롬 P450 isozyme에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해하지 않았다. 따라서 이 약은 이러한 대사 경로로 대사되는 약물의 소실을 임상적으로 유의하게 저해하리라 예상되지 않는다. 이 약은 효소 유도 특성을 가지는 것으로 예상되지 않는다.

치료학적인 농도에서, 이 약은 P-glycoprotein을 저해하지 않았다. 이 약은 다른 약물의 P-glycoprotein 매개 수송을 임상적으로 유의하게 저해하리라 예상되지 않는다.

이 약의 일차 중추신경계 영향을 고려하여, 이 약은 다른 중추신경계에 작용하는 약물 및 알코올과 병용시 주의해야 한다. 이 약은 레보도파와 기타 도파민 수용체의 영향을 길항할 수 있다.

(중략)

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

이 약은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5의 기질이 아니다. (중략) in vitro 시험이 CYP2D6과 CYP3A4가 이 약 대사에 경미하게 관여될 수 있음을 나타내었지만, in vitro나 in vivo에서 이러한 isozyme이 이 약의 대사에 중대한 역할을 하는 것을 나타내는 것은 없다.

(중략). 능동적인 신장 양이온 약물 수송을 저해하는 것으로 알려진 약물인 트리메토프림의 병용 투여는 이 약의 약물동력학에 영향을 미치지 않았다.

3) 이 약과 리스페리돈의 병용 사용

이 약과 리스페리돈의 병용 사용은 연구되지 않았다. 이 약은 리스페리돈의 주요 활성 대사체이므로 (중략)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

사람 임신 중 사용시 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. (중략)

2) 수유부

(중략)

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

3건의 위약 대조, 6주, 고정용량 시험의 통합 자료에 근거하여, 혈청 프로락틴의 중앙값 증가가 이 약을 투여한 67%의 피험자에서 관찰되었다. 그러나 프로락틴 관련 이상반응(예, 무월경, 젖흐름증, 여성유방증)은 2%의 피험자에서 관찰되었다. 혈청 프로락틴 농도의 최대 평균 증가는 일반적으로 투여 15일째 관찰되었지만, 시험 종료시에도 초기값 이상이었다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 일반적으로 예측된 증상과 증후는 이 약의 알려진 약물학적 영향 즉, 졸음과 진정, 빈맥과 저혈압, QT 연장, 추체외로 증상이 과도하게 나타나기 때문이다. 급성 과량투여의 경우, 다양한 약물 관여의 가능성을 고려해야 한다.

2) 처치 : 처치 필요 및 회복을 판정할 때 이 약의 서방 유리 특성을 고려해야 한다. 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. (중략)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 수분을 피해서 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

전임상 안정성 자료

1) 독성 : 도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물과 마찬가지로, 이 약은 반복 투여 독성시험에서 혈청 프로락틴 수치를 상승시켰다.
2) 발암성 : (중략)
3) 변이원성 : Ames 복귀 돌연변이 시험, 마우스 임파종 분석 또는 랫트 소핵 시험에서 이 약의 변이원성 가능성의 증거는 나타나지 않았다.
4) 수정능의 장애 : 이 약 투여는 프로락틴 및 중추신경계-매개 영향을 유발하였지만, 수컷 및 암컷 랫트에서 수정능은 영향을 받지 않았다. (중략)

다. 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 15-30℃ 보관, 수분을 피해 보관, 제조일로부터 24개월