의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.07.03.</td><td>접수번호</td><td>20150113880</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">인베가트린자주사(팔리페리돈팔미테이트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">팔리페리돈팔미테이트[DMF등록번호:수217-12-ND, 수217-13-ND]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1 밀리리터 중
팔리페리돈팔미테이트 312밀리그램(팔리페리돈으로서 200mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료된 성인의 정신분열병치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 최소 4개월간 사용하여 충분히 치료된 경우에 사용한다. 일정한 유지용량을 확립하기 위해서는 이 약의 투여 개시 전 마지막 두 번의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 용량은 동일하게 투여할 것이 권장된다.

표 1과 같이 직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량에 근거하여 설정된 이 약의 용량을 다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 투여 시점에 투여한다. 이 약은 다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 투여예정 시점 전후로 일주일 내에 투여할 수 있다.

표1. 직전 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량에서 3개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트 주사제로 3.5배 용량환산
<table>
<tr><th>직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량</th><th></th><th>이 약의 투여개시용량</th></tr>
<tr><td>78 mg
(팔리페리돈으로서 50 mg)</td><td>→</td><td>273 mg
(팔리페리돈으로서 175 mg)</td></tr>
<tr><td>117 mg
(팔리페리돈으로서 75 mg)</td><td>→</td><td>410 mg
(팔리페리돈으로서 263 mg)</td></tr>
<tr><td>156 mg</td><td>→</td><td>546 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

(팔리페리돈으로서 100 mg)		(팔리페리돈으로서 350 mg)
234 mg (팔리페리돈으로서 150 mg)	→	819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)

39 mg(팔리페리돈으로서 25 mg)의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로부터의 전환은 연구되지 않았다.

투여주기

이 약의 첫 투여 이후, 매 3개월마다 투여하도록 한다. 필요한 경우, 용량조절은 개별 환자의 내약성 및/또는 유효성에 기반하여 273 mg에서 819 mg(팔리페리돈으로서 175 mg에서 525 mg)의 범위내에서 매 3개월마다 증량할 수 있다. 이 약의 장기지속성 때문에 조절된 용량에 대한 환자의 반응은 수개월간 명백하게 나타나지 않을 수 있다.

투여를 놓친 경우

이 약의 투여는 놓치지 않도록 한다. 그러나 부득이한 경우에 3개월마다 투여해야 할 시점 전후로 2주 이내에 투여할 수 있다.

3개월 반에서 4개월 까지 투여를 놓친 경우: 이 약의 직전 투여 후 3개월 반이상 (4개월 까지) 투여하지 못한 경우, 가능한 한 빨리 이 약을 투여하도록 하고 해당 용량 이후로 3개월마다 투여하도록 한다.

4개월에서 초과 9개월 까지 투여를 놓친 경우: 이 약의 직전 투여 후 4개월을 초과하여 (9개월 까지) 투여하지 못한 경우, 이 약의 다음 용량을 투여하지 않는다. 대신 표2를 따라 치료를 재개한다.

표2. 이 약의 투여를 4개월 초과 9개월 까지 놓친 경우, 치료의 재개

직전 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량	팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 일주일 간격으로 2번 투여하는 용량 (삼각근)		이후 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량
	1일→	8일→	8일 이후로 1개월 (삼각근a 또는 둔부근)
273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)	78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)	78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)	273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)

410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)	117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)	117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)	410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)
546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	234 mg (팔리페리돈으로서 150 mg)	234 mg (팔리페리돈으로서 150 mg)	819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)
a. 체중에 따른 삼각근 주사 바늘 선택을 참조			

9개월 초과하여 투여를 놓친 경우: 이 약이 투여로부터 9개월 초과하여 투여를 놓친 경우, 허가사항에 따라 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 치료를 재개한다. 이 약은 환자가 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제에 대해 최소 4개월간 치료 내약성을 확립한 이후에 투여하도록 한다.

<투여 관련 정보>

주사제는 투여 전에 육안으로 이물질 및 변색을 확인하여야 한다. 이 약을 환자에 투여하기 직전 5분 이내에 균질한 현탁액이 되도록 최소 15초 동안 시린지를 강하게 흔드는 것이 중요하다.

이 약은 근육주사로만 투여하여야 한다. 정맥 또는 피하로 투여해서는 안 된다. 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다. 매번 의료진에 의해 투여되어야 한다. 이 약은 한 번에 주사해야 한다. 한 번에 투여할 양을 분할하여 투여해서는 안 된다. 투여 시 천천히, 삼각근 또는 둔부근에 깊숙이 주사한다.

이 약은 투여할 때에는 이 약과 함께 제공되는 얇은 벽면을 가지 주사침만을 사용한다. 이 약의 투여 시 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제에서 제공되는 주사침 또는 상업적으로 시판되는 주사침을 사용해서는 안 된다.

이 약을 삼각근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 환자의 체중에 따라 결정한다. 90kg 이상인 환자는 $1\frac{1}{2}$인치, 22게이지의 얇은 벽 주사

		침이 권장된다. 90kg 미만의 환자에게는 1인지 22게이지 얇은 벽 주사침이 권장된다. 삼각근의 중심부에 투여한다. 삼각근 주사 시에는 두 삼각근에 번갈아 가면서 투여하여야 한다. 이 약을 둔부근에 투여할 때 사용될 주사침의 크기는 체중에 상관없이 $1\frac{1}{2}$인치, 22게이지 얇은 벽 주사침이 권장된다. 투여 시에는 둔부를 4등분 하였을 때 위쪽 중 바깥쪽에 투여하여야 한다. 둔부근에 주사 시에는 양쪽 둔부에 번갈아 가면서 투여하여야 한다. 팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성 대사체이므로, 리스페리돈 또는 경구 팔리페리돈 서방정를 연장된 기간동안 이 약과 병용투여할 경우에는 주의를 기울여야 한다. 이 약과 다른 항정신병 약물을 병용하는 것에 대한 안전성 자료는 제한적이다. **불완전한 투여** 이약의 불완전한 투여를 방지하기 위해서 환자에 투여하기 직전 5분 이내에 균질한 현탁액이 되도록 최소 15초 동안 시린지를 강하게 흔드는 것이 중요하다. 그러나 불완전한 용량을 투여한 경우, 시린지에 남은 약액을 재투여하지 말아야 하며 추가 용량을 투여하지 않는다. 이 약의 3개월 뒤 투여 시점까지 면밀하게 모니터링하고 환자를 적절하게 치료하도록 한다. **<소아환자>** 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. **<고령자>** 일반적으로, 정상 신기능을 가진 고령자에 이 약의 권장용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로 아래의 신장애 환자에 대한 용량 권장사항을 참조한다. **<신장애환자>** 이 약은 신장애 환자에 대해 체계적으로 연구된 바 없다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 ≥ 50 ~ <80 mL/min)에게는 팔리페리

돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 투여할 때 용량조절을 하도록 한다. 이 약에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약으로의 약제 변경 시 위에 기술된 바와 같이 이전에 안정화된 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량의 3.5배를 투여한다. 경증의 신장에 환자에서 이 약의 최고 권장 용량은 546 mg(팔리페리돈으로서 350 mg)이다.
이 약은 중등도 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 〈50 mL/min)에게는 권장되지 않는다.

<간장애>
이 약은 간장애 환자에서 연구된 바 없다. 경구 팔리페리돈에 대한 연구에 근거하였을 때, 경증 또는 중등도 간장애 환자에서는 용량조절이 요구되지 않는다. 팔리페리돈은 중증의 간장애 환자에 대해 연구된 바 없다.

<다른 항정신병 약물로부터의 전환>
이 약은 반드시 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료받은 환자에게 사용한다.
이 약을 중단할 경우, 이 약의 특성상 장기방출 된다는 점을 고려하여야 한다. 다른 항정신병 약물에서 권장되는 바와 같이, 지속적으로 존재하는 추체외로증상에 대한 약물치료가 필요한 지에 대해 주기적으로 평가하여야 한다.

<이 약에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로의 전환>
이 약을 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 전환하기 위해서는, 다음 투여일에 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 용량을 표3과 같이 이 약 용량의 3.5배로 낮추어야 한다. 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제는 이후 매달을 주기로 투여한다.

표3. 이전 3개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형의 3.5배 용량 감소

이 약의 직전 용량		다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 용량
273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)	→	78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)

410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)	→	117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)
546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)	→	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	→	234 mg (팔리페리돈으로 150 mg)

팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 제품정보에 기술되어 있는 투여개시용량은 필요하지 않다.

<이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로의 전환>

이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로 전환하는 경우, 매일 복용하는 팔리페리돈 서방정은 이 약의 직전 투여 3개월 이후부터 시작하여야 한다. 이 약의 직전 투여 이후 몇 개월의 전환기간이 있는 경우 표 4를 따른다. 표 4는 이 약의 다양한 용량에서 이전에 안정화된 환자들이 1일 1회 팔리페리돈 서방정을 투여하였을 때 유사한 팔리페리돈 노출을 획득하기 위한 용량 전환 요법이다.

표4. 이 약을 1일 1회 팔리페리돈 서방정으로 변경 시 유사한 팔리페리돈 노출을 획득하기 위한 전환요법

	이 약의 직전 용량 투여 후		
	3개월 이상~ 18주 이하	18주 초과 ~ 24주 이상	24주 초과
이 약의 직전 투여 용량	경구 팔리페리돈 서방정의 용량		
273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)	3 mg	3 mg	3 mg
410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg (팔리페리돈으로 350 mg)	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	6 mg	9 mg	12 mg

최종 허가 사항	허가일자	2016.06.22.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		• 미국:

	- INVEGA TRINZATM 273mg/0.875ml, 410mg/1.375ml, 546mg/1.75ml, 819mg/2.625ml extended-release injectable suspension(paliperidone palimitate) (Janssen Pharms, '15.5.18 허가) - INVEGA SUSTINATM 39mg/0.25mL, 78mg/0.5mL, 117mg/0.75mL, 156mg/mL, 234mg/1.5mL extended-release injectable suspension(paliperidone palimitate) (Janssen Pharms, '09.7.31 허가) - Invega extended release tablet 1.5mg, 3mg, 6mg, 9mg, 12 mg(paliperidone) (Janssen, '06.12.19 허가) • **영국:** - XEPLION 50, 75, 100, 150mg prolonged release suspension for injection(paliperiodone palimitate) (Janssen-Cilag Ltd, '11.3.4 허가) - Invega prolonged-release tablet 1.5mg, 3mg, 6mg, 9mg, 12mg(paliperidone) (Janssen-Cilag Ltd, '07.6.25 허가) • **일본:** - XEPLION aqueous suspension for IM injection 25, 50, 75, 100, 150mg (paliperiodone palimitate) (Janssen, '13.11 허가) - INVEGA tablet 3mg, 6mg, 9mg(paliperidone) (Janssen, '10.12 허가)		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 주정흔, 김호정, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	박정선, 김근호, 우선욱, 김명호

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

신분열병의 치료 (팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료된 경우에 한함)

○ **용법·용량**

성인: 이 약은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 최소 4개월간 사용하여 충분히 치료된 경우에 사용한다. 일정한 유지용량을 확립하기 위해서는 이 약의 투여개시 전 마지막 두 번의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 용량은 동일하게 투여할 것이 권장된다.

표 1과 같이 이 약을 투여하기 직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량에 근거하여 설정된 이 약의 용량을 다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 투여 시점에 투여한다. 이 약은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 투여예정 다음 시점 전후로 일주일 내에 투여할 수 있다.

표1. 직전 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량에서 3개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트 주사제로 3.5배 용량환산

직전에 투여한 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량		이 약의 투여개시용량
78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)	→	273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)
117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)	→	410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)
156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	→	546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)
234 mg (팔리페리돈으로서 150 mg)	→	819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)

39 mg(팔리페리돈으로서 25 mg)의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로부터의 전환은 연구되지 않았다.

투여주기

이 약의 첫 투여 이후, 매 3개월마다 투여하도록 한다. 필요한 경우, 용량조절은 개별 환자의 내약성 및/또는 유효성에 기반하여 273 mg에서 819 mg(팔리페리돈으로서 175 mg에서 525 mg)의 범위내에서 매 3개월마다 증량할 수 있다. 이 약의 장기지속성 때문에 조절된 용량에 대한 환자의 반응은 수개월간 명백하게 나타나지 않을 수 있다.

투여를 놓친 경우

이 약의 투여는 놓치지 않도록 한다. 그러나 부득이한 경우에 3개월마다 투여해야 할 시점 전후로 2주 이내에 투여할 수 있다.

3개월 반에서 4개월 까지 투여를 놓친 경우: 이 약의 직전 투여 후 3개월 반 초과 (4개월 미만까지) 투여하지 못한 경우, 가능한 한 빨리 이 약을 투여하도록 하고 해당 용량 이후로 3개월마다 투여하도록 한다.

4개월에서 초과 9개월 까지 투여를 놓친 경우: 이 약의 직전 투여 후 4개월부터 (9개월 까지) 투여하지 못한 경우, 이 약의 다음 용량을 투여하지 않는다. 대신 표2를 따라 치료를 재개한다.

표2. 이 약의 투여를 4개월에서 9개월 까지 놓친 경우, 치료의 재개

직전 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량	팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 일주일 간격으로 2번 투여하는 용량 (삼각근)		이후 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 지속형 주사제 용량
	1일→	8일→	8일 이후로 1개월 (삼각근[a] 또는 둔부근)
273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)	78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)	78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)	273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)
410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)	117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)	117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)	410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)
546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)	819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)
a. 체중에 따른 삼각근 주사 바늘 선택을 참조			

9개월을 초과하여 투여를 놓친 경우: 이 약의 투여로부터 9개월을 초과하여 투여를 놓친 경우, 허가사항에 따라 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 치료를 재개한다. 이 약은 환자가 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제에 대해 최소 4개월간 치료 내약성을 확립한 이후에 투여하도록 한다.

<투여 관련 정보>
주사제는 투여 전에 육안으로 이물질 및 변색을 확인하여야 한다. 이 약을 환자에 투여하기 직전 5분 이내에 균질한 현탁액이 되도록 최소 15초 동안 시린지를 강하게 흔드는 것이 중요하다.

이 약은 근육주사로만 투여하여야 한다. 정맥 또는 피하로 투여해서는 안 된다. 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다. 매번 의료진에 의해 투여되어야 한다. 이 약은 한 번에 주사해야 한다. 한 번에 투여할 양을 분할하여 투여해서는 안 된다. 투여 시 천천히, 삼각근 또는 둔부근에 깊숙이 주사한다.

이 약은 투여할 때에는 이 약과 함께 제공되는 얇은 벽면을 가진 주사침만을 사용한다. 이 약의 투여 시 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제에서 제공되는 주사침 또는 상업적으로 시판되는 주사침을 사용해서는 안 된다.

이 약을 삼각근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 환자의 체중에 따라 결정한다. 90kg 이상인 환자는 1½인치(3.8cm), 22게이지의 얇은 벽 주사침이 권장된다. 90kg 미만의 환자에게는 1인치(2.5cm) 22게이지 얇은 벽 주사침이 권장된다. 삼각근의 중심부에 투여한다. 삼각근 주사 시에는 두 삼각근에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

이 약을 둔부근에 투여할 때 사용될 주사침의 크기는 체중에 상관없이 $1\frac{1}{2}$인치, 22게이지 얇은 벽 주사침이 권장된다. 투여 시에는 둔부를 4등분 하였을 때 위쪽 중 바깥쪽에 투여하여야 한다. 둔부근에 주사 시에는 양쪽 둔부에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

이 약과 다른 항정신병 약물을 병용하는 것에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

불완전한 투여
이약의 불완전한 투여를 방지하기 위해서 환자에 투여하기 직전 5분 이내에 균질한 현탁액이 되도록 최소 15초 동안 시린지를 강하게 흔드는 것이 중요하다. 그러나 불완전한 용량을 투여한 경우, 시린지에 남은 약액을 재투여하지 말아야 하며 추가 용량을 투여하지 않는다. 이 약의 3개월 뒤 투여 시점까지 면밀하게 모니터링하고 환자를 적절하게 치료하도록 한다.

<소아>
18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

<고령자>

일반적으로, 정상 신기능을 가진 고령자에 이 약의 권장용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로 아래의 신장애 환자에 대한 용량 권장사항을 참조한다.

<신장애>

이 약은 신장애 환자에 대해 체계적으로 연구된 바 없다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 ≥ 50 ~ <80 mL/min)에게는 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 투여할 때 용량조절을 하도록 한다. 이 약에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약으로의 약제 변경 시 위에 기술된 바와 같이 이전에 안정화된 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 용량의 3.5배를 투여한다. 경증의 신장에 환자에서 이 약의 최고 권장 용량은 546 mg(팔리페리돈으로서 350 mg)이다.

이 약은 중등도 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 <50ml/min)에게는 권장되지 않는다.

<간장애>

이 약은 간장애 환자에서 연구된 바 없다. 경구 팔리페리돈에 대한 연구에 근거하였을 때, 경증 또는 중등도 간장애 환자에서는 용량조절이 요구되지 않는다. 팔리페리돈은 중증의 간장애 환자에 대해 연구된 바 없다.

<다른 항정신병 약물로부터의 전환>

이 약은 반드시 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 최소 4개월 동안 충분히 치료받은 환자에게 사용한다.

이 약을 중단할 경우, 이 약의 특성상 장기방출 된다는 점을 고려하여야 한다. 다른 항정신병 약물에서 권장되는 바와 같이, 지속적으로 존재하는 추체외로증상에 대한 약물치료가 필요한 지에 대해 주기적으로 평가하여야 한다.

<이 약에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로의 전환>

이 약을 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제로 전환하기 위해서는, 다음 투여일에 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제의 용량을 표3과 같이 이 약 용량의 3.5배로 낮추어야 한다. 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제는 이후 매달을 주기로 투여한다.

표3. 이전 3개월 지속 팔리페리돈 팔미테이트에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형의 3.5배 용량 감소

이 약의 직전 용량		다음 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 용량
273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)	→	78 mg (팔리페리돈으로서 50 mg)

410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)	→	117 mg (팔리페리돈으로서 75 mg)
546 mg (팔리페리돈으로서 350 mg)	→	156 mg (팔리페리돈으로서 100 mg)
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	→	234 mg (팔리페리돈으로 150 mg)

팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 제품정보에 기술되어 있는 투여개시용량은 필요하지 않다.

<이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로의 전환>

이 약에서 경구 팔리페리돈 서방정으로 전환하는 경우, 매일 복용하는 팔리페리돈 서방정은 이 약의 직전 투여 3개월 이후부터 시작하여야 한다. 이 약의 직전 투여 이후 몇 개월의 전환기간이 있는 경우 표 4를 따른다. 표 4는 이 약의 다양한 용량에서 이전에 안정화된 환자들이 1일 1회 팔리페리돈 서방정을 투여하였을 때 유사한 팔리페리돈 노출을 획득하기 위한 용량 전환 요법이다.

표4. 이 약을 1일 1회 팔리페리돈 서방정으로 변경 시 유사한 팔리페리돈 노출을 획득하기 위한 전환요법

	이 약의 직전 용량 투여 후		
	3개월 이상~ 18주 이하	18주 초과 ~ 24주 이하	24주 초과
이 약의 직전 투여 용량	경구 팔리페리돈 서방정의 용량		
273 mg (팔리페리돈으로서 175 mg)	3 mg	3 mg	3 mg
410 mg (팔리페리돈으로서 263 mg)	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg (팔리페리돈으로 350 mg)	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg (팔리페리돈으로서 525 mg)	6 mg	9 mg	12 mg

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

항정신병 약물을 투여 받은 치매관련 정신병이 있는 고령자에서 사망률이 증가하였다. 비전형 항정신병 약물을 투여 받고 있던 환자를 대상으로 한 17건의 위약대조군 연구(10주간)를 분석한 결과, 약물을 투여 받은 환자의 사망 위험이 위약을 투여 받은 환자의 사망 위험

보다 1.6~1.7배 높게 나타났다. 10주간 약물을 투여 받은 환자군의 사망률은 약 4.5%, 위약 투여군의 사망률은 약 2.6%이었다. 사망의 원인은 다양하였지만, 사실상 대부분은 심혈관(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴) 중 하나와 관련이 있는 것으로 보였다. 관찰조사는 비정형 항정신병 약물과 유사하게 전형 항정신병 약물 투여 시에도 사망률이 증가할 수 있다고 제시한다. 환자의 일부 특징과는 대조적으로 관찰조사에서 사망률이 증가한 결과가 항정신병 약물 때문일 가능성은 명확하지 않다. 이 약은 치매 관련 정신병을 앓고 있는 환자에는 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민증이 있는 환자
2) 리스페리돈, 팔리페리돈에 대한 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관 질환(심부전, 심근경색증 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관질환이나 저혈압을 일으킬 수 있는 상태(탈수, 혈액량 감소, 항고혈압제 투여 등)로 알려진 환자
2) 간질 환자
3) 신장애 환자
4) 중증의 간장애 환자
5) 체온이 상승될 수 있는 상태를 경험할 환자(과격한 운동, 과다한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물과의 병용투여 또는 탈수환자 등)
6) 파킨슨증이나 Lewy Body 치매 환자
7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부

4. 이상반응

이 항목에서는 약물이상반응을 기술하였다. 약물이상반응이란 활용 가능한 이상사례 정보의 포괄적인 분석에 근거하여 이 약의 사용과 합당하게 관련이 있다고 간주되는 이상사례를 의미한다. 이 약에 대한 인과관계는 개별 사례에서 확실하게 규명될 수 없다. 또한, 임상시험은 상당히 다양한 조건에서 시행이 되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발현율과 직접적으로

비교될 수 없으며 치료 관행에서 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

1) 임상연구자료

아래의 자료는 2건의 임상연구를 포함한다. 한건은 장기 유지요법 임상으로, 506명의 정신분열 피험자를 대상으로 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 라벨공개기간에 투여하였고, 그중 379명의 피험자는 라벨공개기간 동안 이 약을 단회 투여 받았으며, 160명의 피험자는 그 이후에 다시 무작위 배정되어 이 약을 최소 1회 투여 받았으며, 145명의 피험자는 이중눈가림 위약대조기간에서 위약을 투여받았다. 이중눈가림 기간동안 평균(표준편차) 노출기간은 위약투여군에서 150(79)일 이었고, 이 약 투여군에서 175 (90)일이었다. 다른 1상 임상연구에서 308명의 정신분열병 또는 정신분열 정동장애 피험자는 다른 경구 항정신병 약물과 함께 이 약을 단회 투여받았다.

대부분의 약물이상반응은 경증에서 중등도 였다.

장기 유지요법 임상에서 보고된 약물이상반응은 아래 표1 과 같다.

표1. 정신분열병 피험자에서 장기 유지요법 임상의 라벨공개 및 이중눈가림 기간동안 이약에서 확인된 약물이상반응 발생률

	라벨공개	이중눈가림	
기관계 약물이상반응[b]	팔리페리돈 팔미테이트[a] (N=506) n (%)[c]	위약 (N=145) n (%)[c]	이 약 (N=106) n (%)[c]
감염 및 기생충 침입			
상기도감염	26 (5.1)	6 (4.1)	16 (10.0)
요로감염	2 (0.4)	2 (1.4)	5 (3.1)
대사 및 영양장애			
고혈당증	0	7 (4.8)	3 (1.9)
고인슐린혈증	0	1 (0.7)	1 (0.6)
체중증가	52 (10.3)	5 (3.4)	14 (8.8)
정신장애			
불안	44 (8.7)	16 (11.0)	13 (8.1)
신경계장애			
좌불안석	23 (4.5)	3 (2.1)	8 (5.0)
운동이상증	1 (0.2)	2 (1.4)	1 (0.6)
근육긴장이상	6 (1.2)	0	1 (0.6)
두통	33 (6.5)	6 (4.1)	14 (8.8)
파킨슨증	23 (4.5)	0	7 (4.4)
졸음증	20 (4.0)	0	1 (0.6)
심장장애			
빈맥	9 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.6)

혈관장애			
기립성 고혈압	2 (0.4)	0	0
위장관장애			
구역	11 (2.2)	0	2 (1.3)
구토	9 (1.8)	0	0
생식기계 및 유방장애			
무월경	6 (1.2)	0	1 (0.6)
유방분비물과다	4 (0.8)	0	0
일반적장애 및 주사부위 상태			
주사부위반응	62 (12.3)	0	5 (3.1)

a 라벨공개기간에, 피험자는 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제를 수회 받은 후 이중눈가림기간에서 위약 또는 이 약으로 무작위 배정 되기 전에 이 약을 단회 투여 받았다.
b 다음의 용어는 합쳐져 있다.
빈맥은 빈맥, 기립성 심박수 반응 증가, 동성빈맥을 포함한다.
주사부위반응은 주사부위반응, 주사부위홍반, 주사부위외유출, 주사부위경화, 주사부위염증, 주사부위종괴, 주사부위결절, 주사부위통증, 주사부위부기를 포함한다.
체중증가는 체중증가, 허리둘레증가를 포함한다.
상기도감염은 상기도감염, 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.
졸음증은 졸음증, 진정을 포함한다.
좌불안석은 좌불안석, 안절부절을 포함한다.
파킨슨증은 파킨슨증, 톱니바퀴경축, 침흘림, 추체외로장애, 운동감소증, 근육강직, 근육긴장, 근골력 경직, 침의 과다분비를 포함한다.
근육긴장이상은 근육긴장이상, 눈꺼풀연축을 포함한다.
c 발생율은 이상반응 발생 례수가 아닌 이상반응을 한번이라도 경험한 피험자 수에 근거하였다.

2) 이외의 임상연구 자료

팔리페리돈 팔미테이트는 가수분해되어 팔리페리돈이 된다. 팔리페리돈은 리스페리돈의 활성 대사체이므로 (경구 및 주사제형을 포함한) 이 성분의 약물이상반응 프로파일은 서로 연관이 있다. 임상시험에서 팔리페리돈 및/또는 리스페리돈으로 보고된 추가적인 약물이상반응은 다음과 같다.

표1에 포함되지 않은 이약의 임상시험에서 보고된 추가적인 이상사례는 아래 표2 와 같다.

표 2. 이약의 임상시험에서 보고된 추가적인 약물이상반응

기관/장기 별 약물이상반응
감염 및 기생충 침입
기관지염, 연조직염, 방광염, 귀감염, 안구감염, 인플루엔자, 손발톱진균증, 폐렴, 기도감염, 부비동염, 피하농양, 편도염
혈액 및 림프계 장애
빈혈, 백혈구 감소증

면역계 장애
과민성반응
대사 및 영양 장애
혈중콜레스테롤 증가, 식욕감소, 식욕증가, 다음증, 허리둘레 증가, 체중감소[a]
정신 장애
초조[a], 성불감증, 우울증, 불면증[a], 성욕감소, 악몽, 수면장애
신경계 장애
주의력 장애, 어지러움, 체위성 어지러움, 구음장애, 감각저하, 감각이상, 정신운동 과다활동증, 실신, 떨림[a]
눈 장애
결막염, 눈마름, 눈물분비증가, 시야흐림
귀 및 미로 장애
이명, 현기증
심장애
방실차단, 서맥, 전도장애, 심전도 QT지연, 두근거림, 기립성 빈맥증후군
혈관장애
고혈압[a], 저혈압
호흡기, 흉곽 및 종격 장애
기침[a], 호흡곤란, 비충혈, 인후두통, 기도울혈
위장관 장애
복부불쾌감[a], 입술염, 변비[a], 설사[a], 입마름, 소화불량, 위내공기참, 위장염, 치통[a]
간담즙 장애
감마-글루타밀기전이효소(GGT) 증가, 간효소 증가, 아미노기전이효소 증가
피부 및 피하조직 장애
습진, 홍반, 가려움, 발진
근골격계 및 연결조직 장애
관절통[a], 허리통증[a], 혈중 크레아틴인산활성효소 증가, 관절경직, 근경련, 근육약화, 근골격통[a]
신장 및 비뇨기계 장애
배뇨곤란, 빈뇨증, 요실금
생식기계 및 유방 장애
유방불편감, 사정장애, 발기부전, 여성형유방, 월경이상[b], 성기능장애
일반적 장애 및 주사부위 상태
무력증, 체온증가, 흉부불편감, 얼굴부종, 피로[a], 무력증(malaise), 부종[b], 발열
사고, 중독 및 시술후 합병증
추락
a. 이 약으로 치료받은 피험자의 2% 이상에서 보고됨 b. 부종은 다음을 포함한다: 전신부종, 말초부종, 오목부종. 월경장애는 다음을 포함한다: 월경불순, 희발월경

팔리페리돈 및 리스페리돈의 다른 임상연구에서 보고된 추가적인 이상사례는 아래 표3 와 같다.

표3. 팔리페리돈 및 리스페리돈의 다른 임상연구에서 보고된 추가 이상사례

기관/장기 별 약물이상반응
감염 및 기생충 침입
진드기피부염

혈액 및 림프계 장애
호산구수 증가, 적혈구용적률 감소, 백혈구수 감소
면역계 장애
아나필락시스반응
내분비계 장애
요당, 고프로락틴혈증
대사 및 영양장애
식욕부진, 혈중 트리글리세라이드 증가
정신계 장애
둔화정동, 혼동상태
신경계 장애
평형장애, 뇌혈관 사고, 뇌혈관장애, 경련[a], 협조이상, 의식수준 저하, 당뇨병성 혼수, 머리떨림, 의식소실, 신경이완제악성증후군, 만발성운동장애, 자극에 무반응
눈 장애
안구운동장애, 눈굴림, 녹내장, 눈충혈, 눈부심
귀 및 미로 장애
귀통증
심장애
심전도 이상, 동성부정맥
혈관장애
홍조, 허혈
호흡기, 흉곽 및 종격 장애
발성장애, 코피, 과다호흡, 흡인폐렴, 폐울혈, 수포음, 천명
위장관 장애
연하곤란, 분변의 실금, 대변덩이, 장폐쇄, 혀부기
피부 및 피하조직 장애
여드름, 약물발진, 건조한 피부, 각화과다증, 지루성피부염, 피부변색, 두드러기
근골격계 및 연결조직 장애
관절부기, 목의 통증, 이상자세, 횡문근융해
생식기계 및 유방 장애
유방분비물, 유방울혈, 유방비대, 월경지연, 질분비물
일반적 장애 및 주사부위 상태
체온감소, 오한, 약물금단증후군, 비정상적인 걸음걸이, 경화, 갈증
a. 경련은 다음을 포함한다: 대발작

3) 약물군 특별관심 사례

추체외로증후군: 장기 유지요법 임상 자료에서 추체외로증후군 관련 이상사례의 발생율이 위약투여군(5 명 [3.4%]) 에 비하여 이 약 투여군(13 명 [8.1%])에서 더 높게 나타났다. 추체외로중후군에 대한 평가는 운동이상증, 근긴장이상, 운동과다증, 파킨슨증 및 떨림과 같은 추체외로증후군의 통합된 분석을 포함한다.

체중증가: 재발방지 장기임상에서, 이중맹검 베이스라인에서 이중맹검 종료점까지 체중이 7% 이상의 이상증가는 이 약 투여군 중 15명의 피험자(10%) 및 위약투여군 중 1명의 피험자(1%)에서 보고되었다. 긴 노출기간 동안, 라벨공개 베이스라인로부터 이중맹검 종료점까

지 체중의 이상증가는 이 약 투여군 중 38명의 피험자(24%), 위약투여군 중 25명의 피험자(18%)에서 보고되었다. 라벨공개 베이스라인에서 이중맹검 종료점까지 평균 체중증가는 이 약 투여군 및 위약투여군에서 각각 2.38 kg 및 0.55 kg이었다.

*실험실적 검사(*혈청 프로락틴): 장기 유지요법 임상에서, 이 약을 투여받은 모든 성별의 피험자에서 혈청 프로락틴의 중앙값 증가가 관찰되었다.

4) 시판 후 경험

임상연구에서 보고된 약물이상반응과 위의 리스트에 더하여, 팔리페리돈 및/또는 리스페리돈의 시판후 경험에서 다음의 약물이상반응이 보고되었다(표4). 발생률은 다음의 정의에 따라 제공되었다.

매우 흔하게(≥1/10)

흔하게(≥1/100, <1/10)

흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)

드물게(≥1/10,000, <1/1,000)

매우 드물게(<1/10,000, 개별보고 포함)

표4. 팔리페리돈의 자발보고율로부터 추정한 빈도에 따른 팔리페리돈 및/또는 리스페리돈의 시판 후 경험에서 보고된 약물이상반응

혈액 및 림프계 장애	
매우 드물게	무과립구증, 혈소판감소증
내분비계 장애	
알려지지 않음	부적절한 항이뇨 호르몬 분비
대사 및 영양 장애	
매우 드물게	당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 저혈당증
알려지지 않음	수분중독
정신 장애	
매우 드물게	조증
신경계 장애	
매우 드물게	미각이상
눈 장애	
알려지지 않음	홍채긴장저하증후군(수술중)
심장 장애	
매우 드물게	심방 세동
혈관 장애	
매우 드물게	심부정맥혈전증, 폐색전증

호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
매우 드물게	수면무호흡증후군
위장관계 장애	
매우 드물게	췌장염, 장폐쇄
간담도계 장애	
알려지지 않음	황달
피부 및 피하조직 장애	
드물게	혈관부종
매우 드물게	탈모
신장 및 요로계 장애	
매우 드물게	요저류
임신, 산후기 및 출산전후기 상태	
매우 드물게	신생아 약물금단증상
생식계 및 유방 장애	
매우 드물게	지속발기증
전신 장애 및 투여 부위 상태	
매우 드물게	저체온증, 투여부위의 농양, 연조직염 및 혈종
알려지지 않음	투여부위의 낭종, 괴사 및 궤양

시판후 경험에서 이전에 경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈에 내약성을 보인 환자에서 이 약을 투여 후 아나필락시스반응을 보인 사례가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 고령의 치매관련 정신병 환자에 있어 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 유해사례

치매가 있는 고령의 피험자에서 리스페리돈, 아리피프라졸 및 올란자핀의 위약대조군 연구에서 위약투여군 피험자에 비해 사망을 포함한 뇌혈관 유해사례(뇌졸중 및 일과성허혈발작)의 빈도가 더 높았다. 경구 팔리페리돈, 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속형 주사제 및 이 약은 연구가 행해진 시기에는 시판되지 않았고 치매관련 정신병 환자의 치료에는 허가되지 않았다.

2) 신경이완제 악성 증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS)

팔리페리돈을 포함한 항정신병 약물과 관련하여 신경이완제 악성 증후군에 의한 잠재적으로 치명적인 복합증후군이 보고되었다. 신경이완제 악성 증후군의 임상적 증상은 고체온증, 근강직, 정신상태 변화, 자율신경불안증(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한, 심부정맥) 등이다. 추가적인 증상에는 크레아틴 포스포키나제 상승, 미오글로빈뇨증(횡문근융해증) 및 급성신부전 등이 있을 수 있다.

이런 증후군이 있는 환자들을 진단하는 것은 복잡하다. 진단을 내리는 시점에서, 임상적 증

상이 중대한 의학적 질병(예, 폐렴, 전신 감염 등)과 치료되지 않았거나 불충분하게 치료된 추체외로증후군(EPS) 두 가지 모두를 포함하는 사례를 식별해야 한다. 감별진단에서 중요하게 고려해야 할 다른 사항에는 중추성 항콜린성 독성, 열 발작, 약물성 발열, 원발성 중추신경계 병변 등을 포함한다.

신경이완제 악성 증후군에 대한 대처는 다음을 포함하여야 한다: (1) 수반하는 치료에 필수적이지 않은 항정신병 약물과 다른 약물을 즉시 중단함 (2) 증상에 대한 집중적인 치료와 의학적 모니터링, (3) 동반된 중대한 의학적 문제에 대해 특이적 치료가 가능할 경우 이에 대한 치료. 비복잡성 신경이완제 악성 증후군의 약리학적 치료요법에 대한 공통적으로 동의된 사항은 없다.

신경이완제 악성 증후군의 재발이 보고된 바 있으므로, 환자가 신경이완제 악성 증후군으로부터 회복된 후에 항정신병 약물투여가 필요할 경우, 약물치료의 재개에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

3) QT 연장

팔리페리돈은 교정 QT(QTc) 간격의 중등도 증가를 유발한다. 팔리페리돈은 Class 1A(예: 퀴니딘, 프로카인아마이드) 또는Class III(예: 아미오다론, 소타롤), 항부정맥 약물, 항정신병 약물(예: 클로르프로마진, 치오리다진), 항생물질(예: 가티플록사신, 목시플록사신) 혹은 QTc를 연장시킨다고 알려진 다른 계열의 약물과 병용해서는 안 된다. 팔리페리돈은 선천성 QT 연장증후군 환자와 심 부정맥의 병력이 있는 환자에게는 사용을 피해야 한다.

특정 환경이 토르사드 드 포인트(torsade de pointes) 및/또는 QTc를 지연시키는 약물의 사용과 연관된 돌연사의 발생 빈도를 증가시킬 수 있다. 이는 (1) 서맥, (2) 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증, (3) QTc 간격을 연장시키는 다른 약물의 병용, (4) 선천성 QT 간격 연장증후군의 존재 등이다.

4) 만발성 운동장애

항정신병 약물을 투여한 환자에서 잠재적으로 비가역적이고 불수적인 이상운동증이 나타날 수 있다. 고령의 환자, 특히 고령 여성 환자에서 유병률이 높지만, 어떤 환자에서 이 증후군이 나타날 지 예측하는 것은 불가능하다. 항정신병 약제들이 만발성 운동장애를 야기할 수 있는 가능성이 각기 다른지는 알려져 있지 않다.

만발성 운동장애가 발병할 위험성이나 그것이 비가역적으로 될 가능성은 치료 기간이 길어지거나 환자에게 투여한 항정신병 약물의 총 축적 용량이 높아질수록 증가하는 것으로 보이지만, 비교적 짧은 기간 동안 낮은 용량으로 치료했을 경우에도 드물게 나타날 수 있다.
항정신병 치료를 중단하면 이 증후군이 부분적으로 또는 완전히 완화될 수 있지만, 확립된 만발성 운동장애에 대한 알려진 치료법은 없다. 항정신병 치료 자체가 증후군의 증상이나 징후를 억제하거나 부분적으로 억제할 수 있고 이로 인해 근원적 처리를 막을 수도 있다. 증상억제가 증후군의 장기적 경과에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.
이러한 점을 고려했을 때, 이 약은 만발성 운동장애의 발병을 최소화 시킬 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 만성적인 항정신병 치료는 항정신병 약물에 반응한다고 알려진 만성적인 질병으로 고통 받는 경우의 환자들을 위해 남겨두어야 한다. 만성적인 치료를 필요로 하는 환자들에 있어 만족스러운 임상적인 반응을 보일 수 있는 최소한의 용량과 기간을 추구해야 한다. 계속적인 치료에 대한 필요성을 주기적으로 재평가하여야 한다.
이 약으로 치료한 환자에서 만발성 운동장애의 증상과 징후가 보일 경우, 투여중단을 고려해야 한다. 이 약의 특성상 장기 방출된 다는 것을 고려하여야 한다. 그러나 어떤 환자들에서는 증후군이 나타남에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다.

5) 고혈당 및 당뇨병
모든 비정형 항정신병약물로 치료받는 환자들에서 고혈당이 보고되었는데 어떤 경우에는 아주 심해서 케톤산증 또는 고삼투성 혼수 또는 사망과 관련이 된다. 이런 사례들은 임상연구에서는 보이지 않다가 대부분 시판 후, 역학연구에서 나타났다. 팔리페리돈을 투여 받는 중 고혈당, 당뇨병, 기저 당뇨병의 악화가 보고되었다. 비정형 항정신병 약물 사용과 비정상적 글루코스와의 관계에 대한 평가는 정신분열병 환자에서 당뇨병이 증가한 배경위험이 있을 가능성과 일반 집단의 당뇨병 발생률, 발병률의 증가로 인해 복잡하다. 이러한 혼란으로 인해 비정형 항정신병약물의 사용과 고혈당 관련 이상반응의 관계는 완전하게 이해되지 않았다. 그러나, 역학연구에서는 비정형 항정신병 약물로 치료받는 환자에서 투여로 인해 유발되는 고혈당 관련 이상반응의 위험성이 증가한다고 시사되었다.
당뇨병 진단을 받은 환자에서 비정형 항정신병 약물의 치료를 시작할 경우 정기적으로 포도당 조절 악화에 대한 모니터링을 실시하여야 한다. 당뇨(예, 비만, 가족병력)에 위험인자가 있는 환자가 비정형 항정신병 약물의 치료를 시작할 경우 치료 개시 및 치료 중 정기적

으로 공복 혈당검사를 실시하여야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료중인 환자 모두는 다갈, 다뇨, 다식이나 쇠약과 같은 고혈당의 증상이 있는지 모니터링 되어야 한다. 비전형 항정신병 약물로 치료 도중에 고혈당의 증상을 보이는 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비전형 항정신병 약물을 중단하자 고혈당이 치유된 바 있으나, 일부 환자들은 의심되는 약물을 중단했음에도 불구하고 항당뇨병 치료를 계속해야 했다.

6) 체중증가

비정형 항정신병 약물의 투여시 체중증가가 관찰되었다. 임상에서 체중을 모니터링하는 것이 권장된다.

7) 고프로락틴혈증

도파민 D2수용체에 길항하는 다른 약물들과 마찬가지로, 팔리페리돈은 프로락틴 수치를 증가시키며 만성적인 투여기간 내내 그 상승이 지속된다. 팔리페리돈은 리스페리돈에서 나타난 것과 유사한 프로락틴 증가 효과가 있고, 리스페리돈은 다른 항정신병 약물에 비해 더 높은 수치의 프로락틴과 관련이 있다.

고프로락틴혈증은 병인과 상관없이 시상하부 GnRH를 억제시켜 결과적으로 뇌하수체 성선자극 호르몬 분비의 감소를 가져온다. 이것은 결과적으로 여성과 남성에서 생식선의 스테로이드 생성을 감소시켜 생식 기능의 억제를 가져온다. 프로락틴 증가 화합물을 투여 받는 환자들에 있어서 유즙누출증, 무월경, 여성형 유방, 및 발기부전이 보고된 바 있다. 오래 지속되는 고프로락틴혈증은 생식샘저하증과 합쳐졌을 때 남성 및 여성에서 골밀도 감소를 유발할 수도 있다.

조직 배양 실험에서 사람 유방암의 약 1/3이 in vitro에서 프로락틴 의존적인 것으로 나타났고, 이는 이전에 유방암이 검출된 적이 있는 환자들에게 이 약물을 처방하고자 할 때는 잠정적으로 중요한 요소일 수 있다. 뇌하수체, 유선, 췌장의 섬세포 종양(유선암종, 뇌하수체 및 췌장의 선종)의 발생률 증가가 마우스와 랫트의 리스페리돈 암 형성 연구에서 관찰되었다. 현재까지 수행된 임상적 연구나 역학적 연구에서 사람에서의 암 생성과 이 분류 약물의 만성적인 투여와의 관련이 나타난 바 없으나, 결론을 내리기에는 증거가 제한적이다.

이 약의 장기 유지요법 임상에서, 이중눈가림 라벨공개기간의 모든 시점의 기저치에 비하여

참조범위(남성에서 >13.13 ng/mL, 여성에서>26.72 ng/mL) 이상의 프로락틴 증가가 위약투약군 대비 이 약의 남성 투약군에서 높은 비율(46% 대 25%)로 나타났으며, 이 약의 여성 투약군에서도 위약투약군 대비 높은 비율(32% 대 15%)로 나타났다. 이중눈가림 단계에서, 이 약의 투약군에서 1명의 여성(2.4%)이 약물이상반응으로서 무월경을 경험한 반면, 위약투여군의 여성에서는 잠재적으로 프로락틴과 관련성이 있는 약물이상반응은 관찰되지 않았다. 남성에서는 위약투여군 및 이 약 투여군 모두에서 잠재적으로 프로락틴과 관련성이 있는 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

이중눈가림 단계 이전에(장기 유지요법 임상의 29주 라벨공개기간 동안), 기저치의 혈중 프로락틴 수치의 평균은 남성(N=368)에서 17.1 (13.55) ng/mL, 여성(N=122)에서 51.6 (40.85) ng/mL이었다. 라벨공개기간의 마지막에 이 약을 단회 주사하고 12주 후, 평균 프로락틴 수치는 남성(N=322)에서 25.8 (13.49) ng/mL, 여성(N=107)에서 70.6(40.23) ng/ml이었다. 라벨공개 기간동안 여성의 27%와 남성의 42%가 기저치에 비해 참조 범위 이상의 프로락틴 증가를 경험하였으며, 잠재적으로 프로락틴과 관련이 있는 약물이상반응을 남성에 비해 여성이 높은 비율로 경험하였다(7.9% 대 3.7%). 여성에서 가장 흔하게 관찰되는(≥3%) 잠재적으로 프로락틴과 관련이 있는 약물이상반응은 무월경(4.7%)과 젖분비과다(3.1%) 이었다. 라벨공개기간동안 남성에서 3% 보다 많이 관찰되는 잠재적으로 프로락틴과 관련이 있는 약물이상반응은 없었다.

8) 기립성 저혈압 및 실신

팔리페리돈의 알파 아드레날린성 차단 효과로 인해 기립성 저혈압 및 실신을 유발할 수 있다. 장기 유지요법 임상에서 실신은 라벨공개기간에서 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속주사제를 투여받은 피험자의 1% 미만(1/506)에서 보고되었다. 이중눈가림 기간에서는 모든 투여군에서 한 건도 보고되지 않았다. 장기 유지요법 임상의 라벨공개기간에서 기립성 저혈압은 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 지속 주사제를 투여한 환자에서 1% 미만(1/506)에서 보고되었고 이 약을 단회 투여받은 환자에서도 1%미만(1/379)에서 보고되었다. 이중눈가림 기간에서는 모든 투여군에서 한건도 보고되지 않았다.

이 약을 심혈관 질환자(예: 심부전, 심근경색 또는 허혈, 전도이상), 뇌혈관 계통 질환자 또는 저혈압의 위험성에 노출되어 있는 환자(예: 탈수, 혈액량감소 및 항고혈압제 투여 등)에

게는 신중하게 사용하여야 한다. 저혈압을 일으킬 수 있는 환자에서는 기립성 활력 징후를 모니터링 하는 것을 고려하여야 한다.

9) 백혈구 감소증, 호중구 감소증 및 무과립구증

이 약을 포함한 항정신병 약물과 관련하여 백혈구 감소증, 호중구 감소증 및 무과립구증이 보고되었다. 무과립구증은 시판후 경험에서 매우 드물게(<1/10,000 환자) 보고되었다.

백혈구 감소증/호중구 감소증에 대한 잠재적 위험요인은 기존의 낮은 백혈구수치 및 약물유도 백혈구감소증/호중구 감소증의 병력을 포함한다. 임상적으로 유의하게 낮은 백혈구 수치나 약물로 인한 백혈구 감소증 및 호중구 감소증의 병력을 가진 환자들은 치료 시작 후 몇 개월간 전혈구수(CBC) 모니터링을 해야 하고 임상적으로 다른 원인 요소가 없이 백혈구 수치가 임상적으로 유의하게 감소하는 징후가 처음 나타났을 때에는 이 약을 중단하는 것을 고려해야 한다.

임상적으로 유의할 만한 호중구 감소증을 보이는 환자는 발열이나 다른 감염의 증상이나 징후 등을 주의깊게 모니터링 해서 그런 징후나 증상이 나타날 경우 신속히 처리하여야 한다. 중증의 호중구 감소증(절대 호중구 수치 < $1x10^9$/L 미만) 환자는 이 약의 투여를 중단하여야 하고, 회복될 때까지 백혈구 수치를 지켜보아야 한다.

이 약의 특성상 장기방출된다는 점을 고려하여야 한다.

10) 정맥혈전색전증

항정신병약에서 정맥혈전색전증의 사례가 보고되었다. 항정신병약을 투여받는 환자에서 종종 정맥혈전색전증에 대한 획득 위험인자가 있을 수 있으므로, 정맥혈전색전증에 대한 모든 가능한 위험인자들은 이 약의 치료 전 그리고 도중에 확인되어야 하며 예방조치를 취해야 한다.

11) 인지력과 운동능력 장애에 대한 잠재성

이 약 투여환자에서 졸음, 진정 및 현기증이 이상반응으로 보고된 바 있다. 이 약을 포함한 항정신병 약물은 판단이나 생각을 흐리게 하거나 운동 능력을 감소시킬 수 있다. 위험한 기계를 다루는 일이나 운전 등 완전히 깨어 있는 정신 상태가 중요한 일을 하는 환자의 경우는 팔리페리돈 치료가 그들에게 해로운 영향을 미치지 않는다고 정당한 확신이 들 때까지

주의를 기울여야 한다.

12) 발작

다른 항정신병약과 마찬가지로, 이 약은 발작의 병력이 있거나 발작의 역치가 낮아질 수 있는 상태의 환자에서는 주의 깊게 사용하여야 한다.

13) 연하곤란

식도의 운동장애 및 흡인이 항정신병 약물의 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 진행성 알츠하이머 치매가 있는 환자에서 이환율과 사망률의 일반적인 원인이다.
흡인성 폐렴이 있는 환자에서 이 약 및 다른 항정신병 약물은 주의하여 투여하여야 한다.

14) 지속발기증

알파 아드레날린성 차단효과가 있는 약물은 지속발기증을 유도한다고 보고되었다. 팔리페리돈의 시판후 조사에서 지속발기증이 보고된 바 있다. 지속발기증이 심각한 경우 외과적 처치가 필요할 수도 있다.

15) 체온 조절

항정신병 약물이 심부체온을 감소시키는 신체의 능력을 방해할 수 있다. 과격한 운동, 과다한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물과의 병용투여 또는 탈수환자와 같이 심부체온을 상승시킬 수도 있는 상태를 경험할 환자에게 이 약을 처방할 때에는 적절한 주의가 권장된다.

16) 투여 시 주의할 사항

이 약은 근육 내 주사용이며 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다.

17) 항구토작용

팔리페리돈의 비임상시험에서 항구토작용이 관찰되었다. 이러한 영향이 사람에서 나타날 경우, 어떤 약물의 과량투여 증상 및 징후 또는 위장관 폐색, 레이 증후군 및 뇌종양과 같은 상태가 은폐될 수 있다.

18) 홍채긴장저하증후군

이 약과 같이 알파 1a 아드레날린 길항효과가 있는 약물을 투여받은 환자에서 백내장 수술을 받는 동안 수술중 홍채긴장저하증후군이 관찰되었다. 수술중 홍채긴장저하증후군은 수술중 그리고 수술후 눈의 합병증 위험을 증가시킬 수 있다. 알파 1a 아드레날린 길항효과가 있는 약물을 복용중이거나 복용한 적이 있는 경우에는 이를 수술 전에 안과 수술의사에게 반드시 알려야 한다. 백내장 수술전에 알파 1a 길항 치료의 중단에 대한 잠재적인 유익성은 확립되지 않았으며, 항정신병 치료를 중단하는 것에 대한 위험성을 고려하여 판단해야 한다.

6. 상호작용

이 약을 QT 간격을 연장시키는 약물과 함께 처방할 경우 주의가 요구된다.

팔리페리돈팔미테이트는 팔리페리돈으로 가수분해되므로, 약물-약물 상호작용의 가능성을 평가할 때에는 경구 팔리페리돈에 대한 연구결과를 고려하여야 한다.

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

팔리페리돈은 사이토크롬 P450 isozyme에 의해 대사되는 약물과 임상적으로 중대한 약물동력학 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다. 인간의 간장에서 추출한 microsome으로 수행한 in vitro 시험에서 팔리페리돈은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5를 포함하여 사이토크롬 P450 isozyme에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해하지 않았다. 따라서 팔리페리돈은 이러한 대사경로로 대사되는 약물의 소실을 임상적으로 유의하게 저해하리라 예상되지 않는다. 팔리페리돈은 효소 유도 특성을 가지는 것으로 예상되지 않는다.

팔리페리돈은 고농도에서 P-glycoprotein (P-gp)의 약한 저해제이다. In vivo 자료는 없으며 임상적 유의성도 밝혀진 바 없다.

팔리페리돈의 일차 중추신경계 영향을 고려하여, 이 약은 다른 중추신경계에 작용하는 약물 및 알코올과 병용 시 주의해야 한다. 팔리페리돈은 레보도파와 기타 도파민 작용제의 영향을 길항할 수 있다.

기립성 저혈압 유발 가능성 때문에, 이러한 가능성이 있는 다른 치료 약물과 이 약을 투여

할 때 상가적인 영향이 나타날 수 있다.
정상상태(steady state)에서 팔리페리돈 서방정(1일 1회 12mg)을 디발프록스 나트륨 서방정(1일 1회 500mg에서 2000mg)과 병용 투여하였을 때, 발프로에이트의 정상상태에 영향을 미치지 않는다.
이 약과 리튬의 약동학적 상호작용 가능성은 적다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성
경구 팔리페리돈 서방정 1일 1회와 카바마제핀 200 mg 1일 2회를 병용 투여한 경우 팔리페리돈의 평균 정상상태 Cmax와 AUC 가 약 37% 감소하였다. 이는 실질적으로 팔리페리돈의 신장 소실율이 35% 증가한 것에 기인한다. 미변화체의 뇨배설은 약간 감소하는 것으로 나타났는데, 이는 카바마제핀 병용시 CYP대사나 팔리페리돈의 생체이용률에 영향이 적은 것을 의미한다. 카바마제핀 복용을 시작하는 경우 이 약용량을 재평가하여, 필요하다면 이 약의 용량을 증량해야 한다. 반대로, 카바마제핀 복용을 중단하는 경우 이 약의 용량을 재평가하여 필요하다면 용량을 감량해야 한다. 이 약의 특성상 장기방출된다는 점을 고려하여야 한다.
팔리페리돈 서방정 12mg 1회량을 디발프록스 나트륨 서방정(1일 500mg 2정)과 병용 투여하였을 때, 팔리페리돈의 Cmax와 AUC가 약 50% 증가하는 결과를 보였는데, 이것은 경구 흡수 증가로 인한 것일 가능성이 있다. 전신 청소율에 유의한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 디발프록스 나트륨 서방정과 이 약 근육 주사간 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다. 이 상호작용은 이 약으로 연구된 것은 아니다.
리튬과 이 약과의 약동학적 상호작용은 가능성이 적다.

3) 이 약과 리스페리돈의 병용 사용
팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성대사체이므로, 리스페리돈 또는 경구 팔리페리돈을 장기간 이 약과 병용투여할 경우에는 주의하여야 한다. 이 약과 다른 항정신병 약물을 병용하는 것에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부

임신한 여성의 근육주사용 팔리페리돈 팔미테이트 또는 경구 팔리페리돈 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 동물시험에서 최기형작용은 보이지 않았다. 고용량의 경구 팔리페리돈을 투여한 실험실 동물에서 치명적인 사망이 약간 증가하였다. 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 주사제의 근육주사를 투여한 랫트에서 임신 파라미터는 영향을 받지 않았다. 고용량은 산모에 유독하였다. 차산자는 사람에서 경구 팔리페리돈의 최대 용량의 20에서 22배의 경구 노출 또는 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 주사 제제의 사람 최대 용량의 6배의 근육주사 노출에 영향을 받지 않았다.

임신 3기에 항정신병 약물(이 약을 포함)에 노출되었던 신생아는 분만 후 다양한 중증도의 추체외로 증상 및/또는 금단 증상의 위험이 있다. 신생아의 이러한 증상은 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 떨림, 졸음, 호흡장애 또는 섭식 장애를 포함한다. 팔리페리돈은 이 약의 단회 투여후 18 개월 까지 혈장에서 검출되므로, 임신 전 또는 임신 1기 및 2기에 이약을 투여함으로써 신생아가 위험에 처할 수 있으며 이 약의 특성상 장기방출된다는 점을 고려하여야 한다.

환자가 임신한 경우 유익성이 위해성을 상회할 때에만 사용하여야 한다. 이 약의 사람의 분만과 출산에 대한 영향은 알려지지 않았다.

2) 수유부

팔리페리돈 동물시험과 리스페리돈 인체시험에서 팔리페리돈은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 복용한 여성은 수유를 해서는 안 된다. 이 약의 단회 투여 후 18 개월 까지 혈장에서 검출되므로, 수유하기 장시간 전에 이약을 투여하였다고 하여도 모유수유를 한 유아는 위험할 수 있으며 이 약의 특성상 장기방출된다는 점을 고려하여야 한다.

8. 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 정신적 주의가 필요한 활동을 방해할 수 있으며, 시각적 효과가 있을 수 있다. 따라서 환자 개개인의 감수성을 알기 전까지는 운전 또는 기계를 조작하는 일을 피하도록 권고하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약은 의사 또는 간호사에 의해 투여되므로 환자에 의한 과량투여의 가능성은 낮다.

1) 증상 및 징후

일반적으로, 예상되는 징후 및 증상은 팔리페리돈의 알려진 약물학적 영향을 과대하게 보았을 때, 졸음과 진정, 빈맥과 저혈압, QT 연장 및 추체외로증상이다. 토르사드 드 포인트(Torsade de pointes) 와 심실세동이 경구 팔리페리돈 과량투여된 환자에게서 보고되었다. 급성 과량복용의 경우, 복합적인 약물 관련도 고려해야 한다.

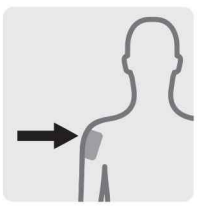
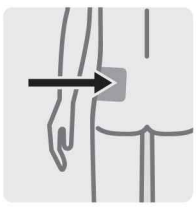
2) 처치

이 약의 특성상 장기방출된다는 점과 치료의 필요성과 회복을 평가할 때 팔리페리돈의 긴 겉보기 반감기를 고려하여야 한다. 팔리페리돈에 대한 특정 해독제는 없다. 일반적인 보조 처치를 수행하여야 한다. 기도를 확보하고 유지해야 하며 적절한 산소공급과 환기를 보장해야 한다. 부정맥에 대비하여 연속 심전도 모니터링을 포함한 심혈관 모니터링을 즉시 실시해야 한다. 저혈압과 순환허탈은 정맥 체액 주사 및/또는 교감신경 흥분제와 같은 적절한 방법으로 처치해야 한다. 중증 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다. 환자가 회복할 때까지 면밀한 감독 및 모니터링을 지속하여야 한다.

10. 적용상의 주의

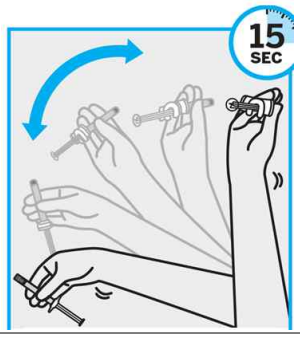
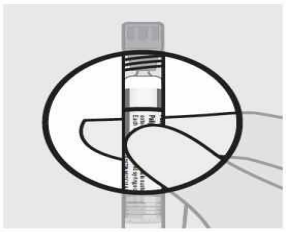
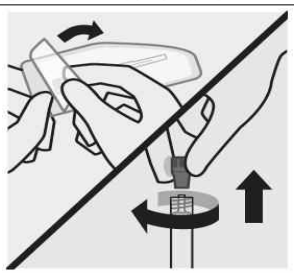
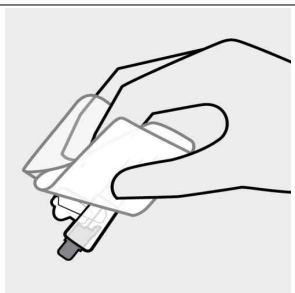
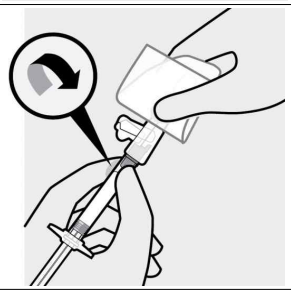
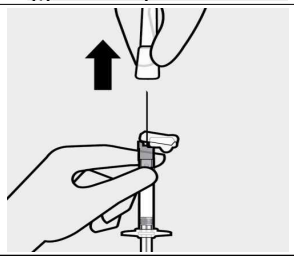
이 약은 다른 제품이나 희석액과 혼합하여서는 안 된다. 이 약은 포장된 프리필드시린지로부터 직접 근육주사로 투여하여야 한다.

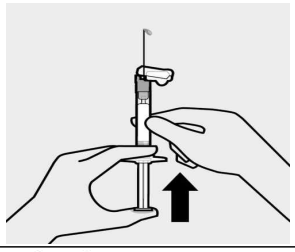
1) 주사침의 선택: 주사침은 주사부위 및 환자의 체중에 의해 결정한다.

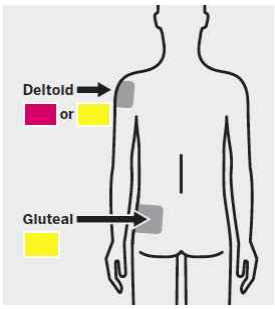
<table>
<tr><th colspan="2">삼각근에 주사할 경우</th><th colspan="2">둔부근에 주사할 경우</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>환자의 몸무게가 90 kg 미만인 경우: 분홍 허브
22G×1”</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">체중에 상관없이
노 랑 허 브
22G×1½”</td></tr>
<tr><td>환자의 몸무게가 90 kg 이상인 경우: 노랑 허브
22G×1½”</td></tr>
</table>

2) 주사준비

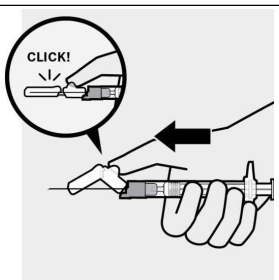
3) 주사: 시린지의 전 용량을 삼각근 또는 둔부근으로 깊게 근육주사한다. 정맥 또는 피하 주사하지 않는다.

	(1) 최소 15초 동안 강하 (2) 게 흔든다: 시린지의 팁 방향을 위로하여 손목을 느슨하게 하여 최소 15초간 강하게 흔들어 현탁액이 균질하게 되도록 한다. 주의) 이 약은 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 주사제보다 더 오래 더 강하게 흔들어 주어야 한다. 흔들어준 다음 즉시 다음 단계를 실시한다. 만약 주사 전 5분 이상을 지체한 경우 팁방향을 위로 향하게 하여 다시 최소 15초간 강하게 흔들어 균질하게 되도록 한다.
	(3) 현탁액 확인: 15초 동안 시린지를 흔든 후, window를 통하여 약액을 확인한다. 적절하게 섞였으면 현탁액은 균질한 우유색과 같은 흰색을 띤다. 작은 공기방울이 보이는 것은 정상이다.
	(4) 주사침 파우치 개봉하여 마개 제거: 먼저, 주사침 파우치의 뒤쪽 커버를 반 정도 벗긴다. 깨끗한 표면을 위치시킨다. 그 후 시린지를 위쪽방향으로 잡고 고무마개를 돌려당겨 제거한다.
	(5) 주사침 파우치 잡기: 주사침커버와 플라스틱 트레이를 뒤로 접어 잡는다. 그리고 보이는 것과 같이 파우치를 통하여 주사침 덮개를 꼭 잡는다.
	(6) 주사침 부착: 다른 손으로 주사침을 시계방향으로 돌려 시린지의 루어(luer) 결합부에 부착한다. 시린지와 주사침이 안전하게 부착되기 전까지 파우치를 제거하지 않는다.
	(7) 주사침 덮개 제거: 주사침 덮개를 주사침과 일직선을 이루는 방향으로 당긴다. 주사침 덮개를 비틀 경우에 주사침이 시린지로부터 느슨해질 수 있으므로 비틀지 않도록 한다.

	(8) 공기방울 제거: 시린지를 위를 향해 잡고 공기방울이 위로 올라오도록 부드럽게 시린지를 친다. 주사침으로 액체가 한 방울 나올 때 까지 플런저를 위를 향하게 잡고 조심스럽게 눌러서 공기를 제거한다.



4) 주사후

	(1) 주사가 완전히 끝난 후, 엄지 또는 편평한 면을 이용하여 주사침 보호시스템을 작동시킨다. 주사침 보호시스템은 “딸깍“ 소리가 나면 완전히 작동된 것이다
	(2) 적절한 폐기: 시린지와 사용하지 않은 주사침은 승인된 용기에 폐기한다. Thin wall 안전주사침은 특별히 이 약의 사용을 위해 고안된 것이다. 사용되지 않은 주사침은 반드시 폐기하여야 하며 향후 사용을 위해 보관하지 않는다.

11. 기타

비임상안전성자료

1) 독성 : 도파민 D2 수용체를 길항하는 다른 약물과 마찬가지로, 팔리페리돈팔미테이트는 팔리페리돈처럼, 반복 투여 독성시험에서 혈청 프로락틴 수치를 상승시켰다.

사람에서 최대권장용량인 1일 12mg 보다 각각 0.12, 0.5, 1.8배(청소년에서는 mg/m^2 기준)에 해당하는, 팔리페리돈 0.16, 0.63 및 2.5mg/kg/day 경구 용량으로 유년기 랫트의 7주 독성시험에서 성장과 성발달, 생식기 형성에 어떠한 영향도 관찰되지 않았다. 암컷 랫트에서 경구

로 2.5mg/kg/day를 투여하였을 때 학습과 기억에 영향을 주는 것을 제외하고, 경구 용량으로 2.5 mg/kg/day까지는 수컷과 암컷에서 신경행동발달에 영향을 미치지 않았다. 이 효과는 약물 중단 후에는 관찰되지 않았다.
리스페리돈(팔리페리돈으로 광범위하게 전환) 0.31, 1.25 및 5 mg/kg/day 경구 용량으로 유년기 개의 40주 시험에서 0.31과 1.25 mg/kg/day 용량에서 성발달에 유해한 영향을 미치지 않았다. 0.31 mg/kg/day 용량에서 긴뼈의 성장에 영향을 주지 않았다; 1.25와 5mg/kg/day 용량에서는 영향을 미치는 것이 관찰되었다.

2) 발암성
근육주사된 1개월 지속 팔리페리돈팔미테이트 주사제의 발암가능성은 랫트에서 평가되었다. 이 약의 최대권장용량인 819 mg 의 0.2, 0.6, 1배인 16, 47, 및 94 mg /kg/달을 투여한 암컷 랫트에서 유선 선암이 증가하였다. 효과가 없는 용량은 확립되지 않았다. 47 mg 및 94 mg /kg/달을 투여한 수컷 랫트에서는 유선 선종, 섬유 선종 및 암종이 증가하였다. 마우스의 발암성 연구는 팔리페리돈팔미테이트로 수행되지 않았다.
랫트, 마우스, 사람에서 팔리페리돈으로 광범위하게 전환되는 리스페리돈의 발암성 연구는 스위스 알비노 마우스 및 위스타 랫트로 실시되었다. 리스페리돈을 0.63, 2.5 및 10 mg/kg 용량으로 마우스는 18개월, 랫트는 25개월 동안 투여하였다. 수컷 마우스에서는 최대 내성 용량을 달성하지 못하였다. 뇌하수체선종, 내분비 췌장 선종, 유선 선암이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이러한 종양에 대한 효과가 없는 용량은 mg/m2 기준으로 리스페리돈 최대권장용량보다 적거나 동일하였다 (리스페달 첨부문서 참조). 유선, 뇌하수체 및 내분비 췌장 종양의 증가는 설치류에서 다른 항정신성 약물의 만성 투여 후에 관찰되었고, 이는 연장된 도파민 D2 길항과 고프로탁틴혈증에 의한 것으로 판단되었다. 설치류에서 발견된 이러한 종양과 사람에 대한 위험성에 대한 관련성은 알려지지 않았다.

3) 변이원성
팔리페리돈팔미테이트는 Ames 복귀 돌연변이 시험, 마우스 림프종 분석에서 변이원성 가능성을 나타내지 않았다. Ames 복귀 돌연변이 시험, 마우스 림프종 분석 또는 in vivo 랫트 소핵 시험에서 팔리페리돈의 변이원성 가능성의 증거는 나타나지 않았다.

4) 수태능의 장애

팔리페리돈팔미테이트 수태능 연구는 수행되지 않았다.

경구 투여 팔리페리돈의 수태능 연구에서, 투여 암컷 랫트 임신 확률은 팔리페리돈 2.5 mg/kg/일 용량까지는 이에 영향을 받지 않는다. 그러나, 약한 모계 독성을 유발하는 2.5 mg/kg 용량에서 착상 전 유실 및 착상 후 유실이 증가하였고, 산자수(live embroy)도 약간 감소하였다. 경구 팔리페리돈 서방정의 최대권장용량(12 mg/일)의 절반(mg/m2 기준)인 0.63 mg/kg 용량에서는 이러한 인자에 관한 영향이 없었다.

팔리페리돈에 대한 정자 수와 활동성 연구는 수행되지 않았지만, 수컷 랫트의 수태능은 경구 팔리페리돈 용량 2.5 mg/kg/일까지는 영향이 없었다. 리스페리돈(개와 사람에서 팔리페리돈으로 광범위하게 전환됨)의 비글 개에 대한 아만성 연구에서, 시험된 모든 용량 (0.31 mg/kg - 5.0 mg/kg) 에서 혈청 테스토스테론, 정자 운동성과 농도 감소가 일어났다. 혈청 테스토스테론과 정자 파라미터는 부분적으로 회복이 되었지만 최종 관찰 이후(치료 중단 2달 후)에도 감소된 상태가 유지되었다.

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 팔리페리돈팔미테이트

* 주성분 제조원 : Janssen Pharmaceutica N.V.

- 주소 : Turnhoutweg 30, B-2340, Beerse, Belgium
- DMF 등록번호 : 수217-12-ND

○ 팔리페리돈팔미테이트

* 주성분 제조원 : Janssen Pharmaceutical Little Island Industrial Est.

- 주소 : Little Island, County Cork, Ireland
- DMF 등록번호 : 수217-13-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사 잔여기간 부여

1) 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임 -재심사기간 : 2016.6.22. ~ 2016.7.25.(재심사 잔여) -재심사신청기간 : 2016.7.26. ~ 2016. 10.25. 2) 「신약등의재심사기준」(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.)을 준수할 것 3) 만일, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지아니 할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있다.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제) 5. 새로운 용법·용량 의약품 7. 새로운 제형

제출자료 / 구분	자료번호																																						비고
	1	2																3				4									5			6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)									
3.제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x		x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
5.제출범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○	
7.제출범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x		x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	x	x	x	x	△	△	x	○	○	주8
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : 「의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정」제7조제5호에 따라 약리작용에 관한 자료는 임상시험결과로 갈음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- **“인베가트린자주사(3개월 1회 근육주사, PP3M)”**는 이미 허가받은 **“인베가서스티나주사(1개월 1회 근육주사, PP1M)”**와 **유효성분(팔리페리돈팔미테이트)은 동일**하나 **투여횟수를 줄이고 약효를 지속**함으로써 사용의 편리성을 제공하기 위해 제형, 함량 및 용법·용량이 달리 개발된 품목임
- 약동학시험(PSY1005) 결과, PP1M에서 PP3M 용량으로의 전환비는 1 : 3.5 였음.
- **“PP1M”으로 정신분열병 치료가 유지되고 있는 환자를 대상**으로 “PP1M”에서 **“PP3M”으로 전환** 시 **치료가 유지**되는지를 평가하기 위해 다국가, 다기관, 이중눈가림, 위약대조 3상 임상시험(PSY3012)을 실시하였고, 다음과 같은 유효성 및 안전성이 확인됨

<유효성>

- **정신분열병 증상이 재발하는데 걸리는 시간(time to relapse)**이 통계적으로 유의하게 **지연(로그순위검정, p<0.001)**되었고, **위약군 23%(31명), PP3M군 7.4%(11명)**에서 **재발**을 경험함.
  최초 재발까지의 정중 시간은 위약군에서 274일이었고, PP3M군에서는 추정이 불가능하였음(Kaplan-Meier 추정에 기반)

<안전성>

- 안전성 측면에서 예상하지 못한 이상반응은 관찰되지 않았고, 전반적으로 이상반응은 “인베가서스티나주사”와 유사하게 나타남
- “인베가트린자주사” 투여군에서 위약군에 비해 더 높은 추체외로 증상 발현, 체중증가, 프로락틴 상승이 관찰되었으나, 동 이상반응으로 인한 투여중단 사례는 없었고, 중대한 이상반응으로 보고되지 않음

  이 약의 특성상 장기방출 된다는 점을 고려하여 지속적으로 존재하는 추체외로증상에 대한 약물치료가 필요한 지에 대해 주기적으로 평가하도록 “용법용량”에 기술하고 있고, “사용상의 주의사항”에 ‘약물군 특별관심 사례’로 상기 사항(추체외로증후군, 체중증가, 혈청 프로락틴)에 대해 기술하여 안전성 정보를 제공하고 있음.

[약어 및 정의]

- PP3M(paliperidone palmitate 3 month): 팔리페리돈팔미테이트 3개월 제형 주사제
- PP1M(paliperidone palmitate 1 month): 팔리페리돈팔미테이트 1개월 제형 주사제
- LAI(long acting injection): 장기 지속형 주사제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 인베가트린자주사(팔리페리돈팔미테이트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 정신신경용제 (117)
- 약리작용기전: 선택적, 모노아민성 길항제로서 도파민 2형(D_2) 및 세로토닌 2A형($5HT_{2A}$) 길항성을 나타내는 2세대 항정신병 약물로써, 리스페리돈의 활성대사체임.

1.2. 기원 및 개발경위

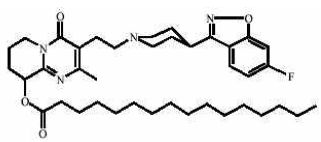
- 정신분열병의 효과적인 관리는 증상 조절을 유지하고 재발을 예방하는 장기 치료를 요함. 현재 이용 가능한 경구 항정신병약들의 사용 중단 및/또는 간헐적 사용이 만연하여 정신분열병 환자들의 요법 비준수 빈도는 약 50%로 추정됨. 항정신병 요법의 비준수는 정신분열병 경과에 부정적 영향을 주고 투약 비준수(또는 부분준수)와 재발, 재입원 및 자살시도간의 연관이 있는 것으로 보여지고 있음. 항정신병 요법을 계속하는 경우 1년 내 재발할 위험은 3%임에 비해 투약 중단 후 첫 1년 내 재발할 위험은 대략 77%로 추정됨.
- **LAI(장기지속형주사제)**는 재발 및 입원 위험 감소와 삶의 질 개선에 장점이 있는 것으로 알려져 있으며, 코호트 분석에서 LAI 항정신병약으로 전환한 환자들이 경구 항정신병약 복용 환자보다 더 오래 투약을 지속했고 투약 중단 가능성도 낮은 것으로 보고됨.
- 초기 LAI 항정신병약물은 정형(typical) 항정신병약 제형이거나 주사 후 통증과 종종 관련이 있는 오일 기반 제형(oil-based formulations)이었음.
  팔리페리돈팔미테이트 서방형 주사제는 **근육내(IM) 주사를 위한 수성 현탁액**임. 물에 거의 녹지 않으며, 주사 후에 서서히 용해되고, 그 후 팔리페리돈으로 가수분해 되어 전신 순환을 하게 됨. **주사 부위로부터 팔리페리돈을 서서히 방출**함으로써, **입자 크기와 용량에 따라 1개월(PP1M) 또는 3개월(PP3M)** 동안 팔리페리돈의 잠재적 치료 혈장 농도를 달성하는 투여 간격을 가능케 함.
- **PP3M은 느린 방출**을 특징으로 함. 급성 정신분열병 환자 또는 경구 항정신병약에서 LAI 항정신병약으로 즉시 전환하는 환자에서 치료 개시에 사용하기 위한 것이 아니라 **PP3M 개시 당시에 최소 4개월의 치료 기간에 걸쳐 이미 PP1M의 치료 효과와 내약성을 보인 환자들에서 사용**하기 위해 개발됨.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 팔리페리돈팔미테이트
- 화학명 : (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl hexadecanoate
- 분자식 : C39H57FN4O4 (MW 664.89)
- 구조식 :



2.1.2. 원료의약품 시험항목

• 팔리페리돈팔미테이트 : 별규

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.2. 완제의약품(Durg product)

2.2.1. 첨가제의 종류(주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

• 폴리소르베이트 20, 폴리에칠렌글리콜 4000, 시트르산수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

• 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기. 실온보관(15~30℃), 제조일로부터 24개월

시험명	시험조건	용기형태/재질	결과
장기	25℃/40% RH	프리필드시린지/ COC 시린지, 고무마개	신청 기준에 적합함
가속	40℃/25% RH		마지막 시점 무균/엔도톡신 결과 없음 신청 기준에 적합하나, 용출값 감소경향 있음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

• 장기 24개월 안정성 시험결과에 근거하여 '의약품등의 안정성시험기준'에 따라 신청 저장방법(밀봉용기, 실온보관(15~30℃))과 사용기한(제조일로부터 24개월)을 설정하였음.

4. 독성에 관한 자료

4.1 독성시험자료 개요

- TOX8249: 12-week local tolerance study of 2 paliperidone palmitate long acting injectable formulation in the minipig
- TOX10172: 12-week local tolerance study of 2 paliperidone palmitate long acting injectable formulation in the minipig

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
국소내성 시험	미니피그	IM (대퇴이두근)	12주 (·F013: 4주 간격 3회, ·F015: 1회)	-시험군: (팔리페리돈으로서) · F013: 5, 20mg/kg · F015: 15, 60mg/kg - 대조군: 생리식염수 - 위약군: F013 및 F015 해당 위약
	미니피그	IM (대퇴이두근)	12주 (·F013: 4주 간격 3회, ·F015: 1회)	-시험군: (팔리페리돈으로서) · F013: 5, 20mg/kg · F015: 17.5, 70mg/kg - 대조군: 생리식염수 - 위약군: F013 및 F015 해당 위약

* F013: 팔리페리돈팔미테이트 4주 데포 제형, F015: 팔리페리돈팔미테이트 12주 데포 제형

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 시험군에서 용량 관련 국소반응이 나타났으나, 두 제형 간 차이는 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정」 제7조제5호에 따라 임상시험결과로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 2건
  - 인체약동학(PK): 1건(환자 PK 및 내약성), 집단약동학 보고서
  - 안전성·유효성: 1건(3상)

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당없음

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	R092670PSY1005	PP3M 제형(F015)의 PK, 안전성, 내약성 평가	다기관 공개 평행군 단회 4개 패널 (각 패널은 2개의 순차적 period로 단회 투여함)	정신분열병 및 정신분열정동장애 환자 - 모집: 328명 -투여: 325명	**<period 1 - IR 주사>** - A, C 패널: 팔리페리돈 IR 1mg sol. 둔부근 주사 - B, D 패널: 팔리페리돈 IR 1mg sol. 둔부근 또는 삼각근 주사 **<period 2 - PP3M 주사>** - 패널 A: 300mg 둔부근 주사(F015 건식 또는 습식 분쇄) - 패널 B: 75, 150, 450mg, 둔부근 주사 또는 300, 450mg 삼각근 (F015 습식 분쇄) - 패널 C: 150mg, 둔부근 주사(F016 습식분쇄) - 패널 D: 175, 525mg, 삼각근 주사 또는 350, 525mg 둔부근 주사(F015 습식 분쇄)	단회투여, PK 및 안전성 평가 관찰기간: 364-544일	**<약동학>** ·IR 주사 투여 후 96hr, PP3M 투여 후 364일 또는 544일 C_{max}, AUC∞ T_{max} t1/2 F_{rel} **<안전성>** 이상반응 **<유효성>** PANSS CGI-S	PP1M과 유사하게 시험된 용량 범위에서 잘 내약됨. 시험디자인(1상, 단회투여) 성격 상 유효성 및 안전성에 대한 결론내리기는 어려움 **<약동학>** ·PP3M 75-525mg 주사 후 느리게 흡수(Tmax 23-34일), 겉보기 반감기 2-4개월(삼각근과 둔부근 투여간 유사하였으나, 예외적으로 75mg 둔부근 주사 시 경미하게 낮았음) ·둔부근 및 삼각근 투여 후 AUC∞ 및 Cmax는 75-525mg 에서 용량비례적으로 증가됨 · Cmax의 LSmean 경우 삼각근 투여 시 더 높았으나(27%), AUC∞는 차이가 없었음. ·둔부근, 삼각근 주사 모두 잘 내약되었음 ·상대 생체이용율은 대략 100%였음 ·팔리페리돈은 라세믹 혼합물임. PP3M 주사 후 R078543(+)/R078544(-) PK 파라미터 비는 AUC와 Cmax 각각 1.8, 1.9였으며, 1개월 제형과 유사함. **<안전성>** 특이사항 없음 **<유효성>** 유의한 변화 없음

6.3.1 집단 약동학 시험보고서

- Population pharmacokinetic modeling and simulation of R092670(paliperidone palmitate) 3-month formulation
  - R092670PSY1005 및 R092670PSY3012 PK 자료에 근거함

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	안전성·유효성시험							
3상	R092670PSY3012	PP3M 안전성 및 유효성 평가 (정신분열병 증상 재발 발생까지의 시간 지연)	이중눈가림 다국가 다기관 무작위 위약대조 평행군	▸정신분열병환자 ▸공개전환기: 506명 ▸공개유지기: 379명 ▸이중맹검: 305명 (PP3M: 160명, 위약: 145명)	〈공개〉 PP1M 근육주사 〈이중맹검〉 - 시험약: PP3M 175, 263, 350, 525mg(공개시험에서 PP1M 투여용량의 3.5배 용량) - 대조약 : 위약 근육주사	공개 전환기: 17주 공개 유지기: 12주 이중맹검: 재발까지	**〈유효성〉** - 1차: 재발까지의 시간 - 2차: PANSS CGI-S PSP **〈안전성〉** 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사	**〈유효성〉** - 1차 유효성: 재발까지 기간의 PP3M군과 위약군 간의 유의적인 차이($p<0.001$) 관찰. 정신분열병 증상 재발의 순간위험(위험비)은 최종 분석에서 PP3M을 계속 투여받은 시험대상자보다 위약으로 전환한 시험대상자에서 3.81배 높았음(95% CI: 2.08. 6.99) - 2차 유효성: PANSS, CGI-S 및 PSP를 포함한 유효성 척도에 따라 증상조절이 유지됨 **〈안전성〉** - PP3M의 안전성 및 내약성 프로파일은 팔리페리돈 팔미테이트의 1개월 제형 임상시험에서 확인된 결과와 일치하였음. 시험 동안 새로운 안전성 징후는 나타나지 않음.

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 4개월 이상 PP1M 치료 후 PP3M(175, 263, 350 또는 525 mg eq.) 투여는 정신분열병 시험대상자에서 일반적으로 좋은 내약성을 보였고, 위약에 비해 증상 재발까지의 기간이 유의적으로 연장되었음. 12주간 유지기 및 이후 다양한 기간의 이중맹검기 동안 확인된 PP3M의 안전성 및 내약성 프로파일은 팔리페리돈 팔미테이트의 기타 임상시험에서 확인된 결과와 일치하였음. 시험 동안 새로운 안전성 징후는 나타나지 않음.