

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2009 년 12 월 일

담당자	연구관	과 장
주정훈	홍정희	최기환

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국얀센, 최태홍	② 문서번호	20090398414, 20090398443 20090398474, 20090398520 20090398554('09.06.28.)
③ 제 품 명	인베가서스티나주사 39, 78, 117, 156, 234mg	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 117
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1mL 중, 팔리페리돈팔미테이트 156mg(별규), 팔리페리돈으로서 100mg		
⑥ 성 상	흰색 내지 미백색의 현탁액이 투명한 플라스틱 프리필드시린지에 든 서방 형 주사제		
⑦ 신청효능.효과	정신분열증의 치료 및 정신분열증 증상의 재발 방지 또는 정신분열증의 급성치료 및 유지요법		
⑧ 신청용법.용량	경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사를 투여 받은 적이 없는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스 페리돈으로 내약성을 확립할 것을 권장한다. 이 약의 투여를 개시할 때에는 첫 번째 날에 이 약 234mg을 투여하고, 1주 일 후 이 약 156mg을 투여할 것이 권장되며, 투여 시에는 삼각근에 주사한 다. 이후 매달 투여량은 117mg이 권장되며, 이는 개별 환자의 내약성 및/또 는 유효성에 따라 39 - 234mg의 범위 내에서 증량 또는 감량될 수 있다. 두 번째 투여 이후에는 매달 투여 시 삼각근 또는 둔부근 중 어느 쪽에나 투여 할 수 있다. 유지용량은 매달 조절될 수도 있다. 몇 달 동안은 용량 조절의 충분한 효과가 뚜렷하게 나타나지 않을 수 있으므로, 용량 조절 시 이 약의 특성 상 장기방 출 된다는 점을 고려하여야 한다. <i>투여를 놓친 경우</i> <i>투여를 놓치지 않도록 하기 위하여, 이 약의 투여를 개시할 때에 두 번째 투 여는 첫 번째 투여 후 일주일 후에 할 것이 권장된다. 투여를 놓치지 않기 위</i>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가
신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

하여 첫 번째 투여 후 일주일 째 되는 날을 전후로 이를 내에 두 번째 투여를 할 수도 있다. 세 번째 및 이후 투여는 투여 개시 후 매달 투여할 것이 권장된다. 매달의 투여를 놓치지 않기 위하여 매달 투여해야할 시점을 전후로 일주일 내에 투여할 수도 있다.

투여를 놓친 경우(1달 - 6주). 투여 개시 후 권장 투여주기는 매달 투여하는 것이다. 마지막 투여 이후 6주 이하의 시간이 경과한 경우, 가능한 빨리 이전 유지 용량을 투여하고, 이후 1개월 간격으로 투여한다.

투여를 놓친 경우(6주 초과 - 6달). 이 약을 마지막으로 투여한 후 6주를 초과한 시간이 경과한 경우, 다음과 같은 방법으로 이전에 안정되었던 용량과 동일한 용량으로 투여를 다시 개시한다(단, 안정되었던 용량이 234mg인 환자에게는 처음 2회 주사 시 156mg 용량으로 투여해야 한다): 1) 가능한 빨리 삼각근 투여를 하고, 2) 일주일 후 같은 용량으로 삼각근 투여를 하고, 3) 1개월 간격으로 삼각근 또는 둔부근 투여를 재개한다.

투여를 놓친 경우(6달 초과). 이 약을 마지막으로 투여한 후 6개월을 초과한 시간이 경과한 경우, 투여를 처음 시작할 때 사용되는 용법용량에 따를 것이 권장된다.

투여 관련 정보

이 약은 근육주사로만 투여하여야 한다. 투여 시 천천히, 근육 깊숙이 주사한다. 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다. 의료전문인만이 이 약을 투여하여야 한다. 투여는 단회 주사로 이루어져야 한다. 한번에 투여할 양을 분할하여 투여해서는 안 된다. 정맥 또는 피하로 투여해서는 안 된다.

이 약을 삼각근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 환자의 체중에 따라 결정한다. 90kg 이상의 환자에게는 1½ 인치, 22 게이지 주사침이 권장된다. 90kg 미만의 환자에게는 1 인치, 23게이지 주사침이 권장된다. 삼각근에 주사 시에는 두 삼각근에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

이 약을 둔부근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 1½ 인치, 22 게이지 주사침이 권장된다. 투여 시에는 둔부를 4등분하였을 때 위쪽 중 바깥쪽에 투여하여야 한다. 둔부근에 주사 시에는 양쪽 둔부에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

이 약을 경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사와 병용투여하는 것에 대해서는 연구된 바 없다. 팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성대사체이므로, 리스페리돈을 이 약과 병용투여할 경우에는 팔리페리돈 과

다노출 될 가능성을 고려하여야 한다.

간장애 환자

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

신장애 환자

이 약은 신장애 환자에 대해 연구된 바 없다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 $\geq 50 - <80$ mL/min)에게는 이 약의 투여를 개시할 때에 첫 번째 날에 이 약 156mg, 일주일 후 이 약 117mg을 삼각근에 투여하는 것이 권장된다. 이후 매달 투여 시에는 이 약 78mg을 삼각근 또는 둔부근에 투여한다.

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

고령자

정상 신기능을 가진 고령자에 대한 권장용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로 신장애 상태에 따라 용량조정이 필요할 수 있다. (용법용량 중 '신장애 환자'항 참조)

유지요법

이 약은 장기간 사용 시 정신분열증 증상이 재발하는 데 걸리는 시간을 지연시키는 효과가 있는 것으로 나타났다. 약물에 반응을 보이고 있는 환자에게는 필요한 최소 용량으로 치료를 지속할 것을 권장한다. 환자를 주기적으로 평가하여 치료 지속의 필요성을 결정해야 한다.

다른 항정신병 약물로부터의 전환

다른 항정신병 약물로부터 이 약으로의 전환 또는 다른 항정신병 약물과의 병용투여를 고려한 것에 대해 체계적으로 수집된 데이터는 없다.

경구 항정신병 약물로부터의 전환

경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사를 투여 받은 적이 없는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스페리돈으로 내약성을 확립해야 한다.

이전에 복용하고 있던 경구 항정신병약의 투여는 이 약의 투여를 개시하는 시점에 중단할 수 있다. 이 약의 투여는 첫 문단에 설명된 바와 같이 시작해야 한다. 표 1에 나타난 바와 같이, 경구 팔리페리돈 서방정에 대해 안정화되

있던 환자의 경우 이 약의 매달 투여로 유지요법을 받을 때에 유사한 팔리페리돈 정상상태(steady-state) 노출을 얻을 수 있다.

표 1. 유사한 팔리페리돈 정상상태 노출 효과를 얻는 데 필요한 경구 팔리페리돈 및 이 약의 용량

제형	경구 팔리페리돈 서방정	이 약
투여 빈도	1일 1회	4주 1회
용량 (mg)	12	234
	6	117
	3	39-78

장기지속형 항정신병 약물 주사제로부터의 전환

경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사를 투여 받은 적이 없는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스페리돈으로 내약성을 확립해야 한다.

이전에 장기지속형 주사제 형태의 항정신병약을 투여하던 환자는 기존 약물의 다음 투여 시점에 이 약의 투여를 개시한다. 이후 1개월 간격을 두고 이 약의 투여를 지속해야 한다. 첫 문단에서 설명된 1주 개시 투여방법은 필요하지 않다.

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

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	실온보관, 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 선택적, 모노아민성 길항제로서 도파민 2형(D ₂) 및 세로토닌 2A형(5HT _{2A}) 길항성을 나타내는 2세대 항정신병 약물, 리스페리돈의 활성대사체
⑪ 약리작용기전	- D ₂ 수용체와 5HT _{2A} 에 대해 높은 친화성 - α ₁ -과 α ₂ -수용체 및 H ₁ 수용체에 대해 리스페리돈과 유사한 결합력 - 콜린성 무스카린 또는 β ₁ , β ₂ 아드레날린성 수용체에 대한 친화성 없음.
⑫ 국내외 사용현황	• 국외: 미국 FDA ('09.07.31. 허가), INVEGA SUSTINA 39mg/0.25mL, 78mg/0.5mL, 117mg/0.75mL, 156mg/mL, 234mg/1.5mL
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가신고심사규정(제2009-17호) 제2조제7호 신약, [별표1] 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 없음	

<시정사항>

○ 효능.효과, 용법.용량, 사용상의 주의사항 및 저장방법을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능효과

정신분열증의 급성치료 및 유지요법

□ 용법용량

경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사를 투여 받은 적이 없는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스페리돈으로 내약성을 확립할 것을 권장한다.

이 약의 투여를 개시할 때에는 첫 번째 날에 이 약 234mg(팔리페리돈으로서 150mg)을 투여하고, 1주일 후 이 약 156mg(팔리페리돈으로서 100mg)을 투여할 것이 권장되며, 투여 시에는 삼각근에 주사한다. 이후 매달 투여량은 117mg(팔리페리돈으로서 75mg)이 권장되며, 이는 개별 환자의 내약성 및/또는 유효성에 따라 39 - 234mg(팔리페리돈으로서 25 - 150mg)의 범위 내에서 증량 또는 감량될 수 있다. 두 번째 투여 이후에는 매달 투여 시 삼각근 또는 둔부근 중 어느 쪽에나 투여할 수 있다.

유지용량은 매달 조절될 수도 있다. 몇 달 동안은 용량 조절의 충분한 효과가 뚜렷하게 나타나지 않을 수 있으므로, 용량 조절 시 이 약의 특성 상 장기방출 된다는 점을 고려하여야 한다.

이 약의 투여를 개시할 때에 두 번째 투여는 첫 번째 투여 후 일주일 후에 할 것이 권장된다. 투여를 놓치지 않기 위하여 첫 번째 투여 후 일주일 째 되는 날을 전후로 이를 내에 두 번째 투여를 할 수도 있다. 세 번째 및 이후 투여는 투여 개시 후 매달 투여할 것이 권장된다. 매달 투여를 놓치지 않기 위하여 매달 투여해야 할 시점 전후로 일주일 내에 투여할 수도 있다.

<투여를 놓친 경우>

1. 마지막 투여 후 6주 이하의 시간이 경과한 경우

투여 개시 후 권장 투여주기는 매달 투여하는 것이다. 마지막 투여 이후 6주 이하의 시간이 경과한 경우, 가능한 빨리 이전 유지 용량을 투여하고, 이후 1개월 간격으로 투여한다.

2. 마지막 투여 후 6주를 초과하고 6개월 이하의 시간이 경과한 경우

이 약을 마지막으로 투여한 후 6주를 초과한 시간이 경과한 경우, 다음과 같은 방법으로 이전에 안정되었던 용량과 동일한 용량으로 투여를 다시 개시한다(단, 안정되었던 용량이 234 mg인 환자에게는 처음 2회 주사 시 156 mg 용량으로 투여해야 한다): 1) 가능한 빨리 삼각근 투여를 하고, 2) 일주일 후 같은 용량으로 삼각근 투여를 하고, 3) 1개월 간격으로 삼각근 또는 둔부근 투여를 재개한다.

3. 마지막 투여 후 6개월이 초과한 경우.

이 약을 마지막으로 투여한 후 6개월을 초과한 시간이 경과한 경우, 투여를 처음 시작할 때 사용되는 용법

용량에 따라 다를 것이 권장된다.

<투여 관련 정보>

이 약은 근육주사로만 투여하여야 한다. 투여 시 천천히, 근육 깊숙이 주사한다. 부주의로 인해 혈관에 주사하지 않도록 주의를 기울여야 한다. 투여는 단회 주사로 이루어져야 한다. 한 번에 투여할 양을 분할하여 투여해서는 안 된다. 정맥 또는 피하로 투여해서는 안 된다.

이 약을 삼각근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 환자의 체중에 따라 결정한다. 90kg 이상의 환자에게는 1½ 인치, 22 게이지 주사침이 권장된다. 90kg 미만의 환자에게는 1 인치, 23게이지 주사침이 권장된다. 삼각근에 주사 시에는 두 삼각근에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

이 약을 둔부근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 1½ 인치, 22 게이지 주사침이 권장된다. 투여 시에는 둔부의 4등분하였을 때 위쪽 중 바깥쪽에 투여하여야 한다. 둔부근에 주사 시에는 양쪽 둔부에 번갈아 가면서 투여하여야 한다.

이 약을 경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사와 병용투여하는 것에 대해서는 연구된 바 없다. 팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성대사체이므로, 리스페리돈을 이 약과 병용투여할 경우에는 팔리페리돈 과다노출될 가능성을 고려하여야 한다.

<간장애 환자>

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

<신장애 환자>

이 약은 신장애 환자에 대해 체계적으로 연구된 바 없다. 경증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 $\geq 50 - <80$ mL/min)에게는 이 약의 투여를 개시할 때에 첫 번째 날에 이 약 156mg, 일주일 후 이 약 117mg을 삼각근에 투여하는 것이 권장된다. 이후 매달 투여 시에는 이 약 78mg을 삼각근 또는 둔부근에 투여한다.

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

<고령자>

정상 신기능을 가진 고령자에 대한 권장용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 그러나 고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로 신장애 상태에 따라 용량조정이 필요할 수 있다. (용법용량 중 '신장애 환자'항 참조)

<유지요법>

이 약은 장기간 사용 시 정신분열증 증상이 재발하는 데 걸리는 시간을 지연시키는 효과가 있는 것으로 나타났다. 약물에 반응을 보이고 있는 환자에게는 필요한 최소 용량으로 치료를 지속할 것을 권장한다. 환자를 주기적으로 평가하여 치료 지속의 필요성을 결정해야 한다.

<다른 항정신병 약물로부터의 전환>

다른 항정신병 약물로부터 이 약으로의 전환 또는 다른 항정신병 약물과의 병용투여를 고려한 것에 대해 체계적으로 수집된 데이터는 없다.

1. 경구 항정신병 약물로부터의 전환

경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사를 투여 받은 적이 없는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스페리돈으로 내약성을 확립해야 한다.

이전에 복용하고 있던 경구 항정신병약의 투여는 이 약의 투여를 개시하는 시점에 중단할 수 있다. 이 약의 투여는 첫 문단에 설명된 바와 같이 시작해야 한다. 표 1에 나타난 바와 같이, 경구 팔리페리돈 서방정에 대해 안정화되었던 환자의 경우 이 약의 매달 투여로 유지요법을 받을 때에 유사한 팔리페리돈 정상상태 (steady-state) 노출을 얻을 수 있다.

표 1. 유사한 팔리페리돈 정상상태 노출 효과를 얻는 데 필요한 경구 팔리페리돈 및 이 약의 용량

제형	경구 팔리페리돈 서방정	이 약
투여 빈도	1일 1회	4주 1회
용량 (mg)	12	234
	6	117
	3	39-78

2. 장기지속형 항정신병 약물 주사제로부터의 전환

경구 팔리페리돈 또는 경구 리스페리돈 또는 리스페리돈 주사를 투여 받은 적이 없는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 경구 팔리페리돈이나 경구 리스페리돈으로 내약성을 확립해야 한다.

이전에 장기지속형 주사제 형태의 항정신병약을 투여하던 환자는 기존 약물의 다음 투여 시점에 이 약의 투여를 개시한다. 이후 1개월 간격을 두고 이 약의 투여를 지속해야 한다. 첫 문단에서 설명된 1주 개시 투여방법은 필요하지 않다.

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

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

항정신병 약물을 투여 받은 치매관련 정신병이 있는 고령자에서 사망률이 증가하였다. 대부분 비정형 항정신병 약물을 투여 받고 있던 환자를 대상으로 한 17건의 위약대조군 시험(10주간)을 분석한 결과, 약물을 투여 받은 환자의 사망 위험이 위약을 투여 받은 환자의 사망 위험보다 1.6~1.7배 높게 나타났다. 10주간 약물을 투여 받은 환자군의 사망률은 약 4.5%, 위약투여군의 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 정형 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) 신장장애 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

4. 이상반응

이중맹검, 위약대조군 시험에서 가장 빈번하고(이약 투여군에서 5% 이상 발생) 약물과의 관련성이 크다고 생각되는(약물 투여군 유해사례 비율이 위약군 유해사례 비율의 2배 이상) 이상반응은 투여부위반응, 졸음/진정, 어지러움, 좌불안석증 및 추체외로장애였다.

본 항의 데이터는 이 약의 권장용량 범위인 39mg - 234mg을 1회 이상 투여한 2770명의 정신분열증 환자와 위약을 투여한 정신분열증 환자 510명으로 구성된 임상시험 데이터베이스(2상 및 3상)로부터 도출되었다. 2770명의 이 약 투여 환자 중, 1293명은 4건의 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험(1건의 9주 임상 및 3건의 13주 임상)을 통해 이 약을 투여 받았고, 849명의 환자(이 중 205명은 이 시험의 이중맹검 위약대조군 기간 동안 이 약을 계속적으로 투여 받았음)는 유지요법, 628명의 환자는 2건의 위약대조군이 없는 시험(활성대조군 비열등성 시험 및 투여부위[삼각근-둔부근] 교차 시험)을 통해 이 약을 투여 받았다. 13주 임상시험 중 1건은 개시용량으로 이 약 234mg을 투여한 후 39mg, 156mg, 또는 234mg 중 하나를 매 4주마다 투여 받는 시험이었다.

대부분의 이상반응은 경증 내지 중등도였다.

1) 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 흔하게 관찰되는 이상반응

고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험 4건에서 이 약 투여 받은 정신분열증 피험자의 2% 이상에서 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 4건의 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 이 약을 투여 받은 정신분열증 피험자의 2% 이상에서 보고된 이상반응 (인과관계와 무관)

기관분류 유해사례	위약 ^a (N=510)	39mg (N=130)	78mg (N=302)	156mg (N=312)	234/39mg ^b (N=160)	234/156mg ^b (N=165)	234/234mg ^b (N=163)
이상반응을 보인 피험자의 총 발현율(%)	70	75	68	69	63	60	63
위장관 장애							
복부 불편감/상복부 통증	2	2	4	4	1	2	4
변비	5	3	5	5	2	4	1
설사	2	0	3	2	1	2	2
입마름	1	3	1	0	1	1	1

구역	3	4	4	3	2	2	2
치통	1	1	1	3	1	2	3
구토	4	5	4	2	3	2	2
일반적 장애 및 투여부위 상태							
무력증	0	2	1	<1	0	1	1
피로	1	1	2	2	1	2	1
투여부위반응	2	0	4	6	9	7	10
감염 및 기생충 침입							
비인후염	2	0	2	2	4	2	2
상부호흡기감염	2	2	2	2	1	2	4
요로감염	1	0	1	<1	1	1	2
부상, 중독 및 시술에 의한 합병증							
피부창상	<1	2	<1	0	1	0	0
조사							
알라닌아미노전이효소 증가	2	0	2	1	1	1	1
체중증가	1	4	4	1	1	1	2
근골격계 및 결합조직 장애							
허리 통증	2	2	1	3	1	1	1
근골격계 경직	1	1	<1	<1	1	1	2
근육통	1	2	1	<1	1	0	2
팔다리 통증	1	0	2	2	2	3	0
신경계 장애							
좌불안석증	3	2	2	3	1	5	6
현기증	1	6	2	4	1	4	2
추체외로장애	1	5	2	3	1	0	0
두통	12	11	11	15	11	7	6
졸음/진정	3	5	7	4	1	5	5
정신장애							
초조	7	10	5	9	8	5	4
불안	7	8	5	3	5	6	6
불면증	15	15	15	13	12	10	13
악몽	<1	2	0	0	0	0	0
자살 관념	2	0	1	2	2	2	1
호흡기, 흉곽 및 중격 장애							
기침	1	2	3	1	0	1	1
혈관장애							
고혈압	1	2	1	1	1	1	0

백본율은 소수점 첫째 자리에서 반올림하였다. 표는 이 약 투여군 피험자의 2% 이상에서 보고된 유해사례로, 위약군보다 발생률이 큰 것을 포함한다.

a 위약군은 모든 시험으로부터 통합되었고, 시험디자인에 따라 삼각근 또는 둔부근 투여를 포함하였다.

b 개시용량으로 234mg을 삼각근에 투여하고, 매 4주마다 39mg, 156mg 또는 234mg을 삼각근 또는 둔부근에 주사하였다.

팔리페리돈팔미테이트에서의 유해사례 발생률이 위약군에서의 발생률과 일치하거나 그 이하가 되는 유해사례는 이 표에 열거되지 않았지만, 다음 사항은 포함하였다: 소화불량, 정신질환, 정신분열증, 진전.

아래의 용어들을 통합하였다: 졸음/진정, 유방압통/유방통, 복부불쾌감/상복부통증, 부정맥/동 부정맥/심박수증가. 모든 투여부위 관련 유해사례는 하나로 정리하여 “투여부위반응”이라고 그룹화하였다.

2) 표 2에 기록되지 않은 이상반응

다음의 추가적인 이상반응은 상기 4건의 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험, 유지요법 시험의 이중맹검 기간, 혹은 다른 3상 임상시험에 참가한 이 약 투여 정신분열증 피험자에서 나타난 이상반응 중 표 2에 보고되지 않은 것이다. 약물 사용과 관련된 개시 또는 종료 시점, 약물에 대해 알려진 약동학을 고려했을 때의 타당성, 투여군에서 예상되는 위 빈도의 발생률 또는 전형적인 약물 유발 이상반응의 발생률 등 인과관계가 의심되는 근거에 따라 이상반응이라고 결정되었다.

심장 장애: 1도 방실차단, 서맥, bundle branch 차단, 심전도 QT연장, 두근거림, 체위성 기립성 빈맥 증후군, 빈맥
귀와 미로 장애: 현기증

내분비 장애: 고프로락틴혈증

안과 질환: 안구 운동 장애, 안구 운동 발작(oculogyric crisis), 안구운동, 시야흐림

위장관 장애: 침의 과다분비

조사: 혈중 콜레스테롤 증가, 혈당 증가, 혈중 트리글리세라이드 증가, 심전도 비정상

대사 및 영양 장애: 식욕감소, 식욕증가, 고혈당, 고인슐린혈증

근골격계 및 결합조직 장애: 관절경직, 근강직, 근경련, 근육 조임, 근연축, 목경직

신경계장애: 운동완만증, 뇌혈관사고, 경련, 체위성 어지러움, 침흘림, 말더듬증, 운동이상증, 근긴장이상, 긴장항진, 기면
증, 신경이완제 약성 증후군, 구강 하악근 긴장이상, 파킨슨증, 정신운동 과다활동증, 실신, 만발성 운동장애

정신장애: 안절부절함

생식기 및 유방 장애: 무월경,유방분비물, 발기부전, 유즙분비 과다, 여성형 유방, 월경불순, 월경지연, 불규칙 월경, 성기
능 장애

피부 및 피하 조직 장애: 약물발진, 가려움, 전신성 가려움증, 발진, 두드러기

혈관장애: 기립성 저혈압

3) 이상반응으로 인한 중단

4건의 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 이상반응으로 인해 중단하는 피험자의 비율은 이 약 투여 피험자에서
5.0%, 위약 투여 피험자에서 7.8%였다.

4) 용량과 관련된 이상반응

4건의 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험으로부터 도출된 데이터에 근거하여 이 약 투여 피험자의 2% 이상에서 나타난
이상반응 중에 좌불안석증만이 용량에 따라 증가하였다. 고프로락틴혈증 역시 용량과 관련이 있었지만 4건의 고정용량 시
험에서 이 약 투여 피험자의 2% 이상에서 나타나지는 않았다.

5) 인구 통계학적 차이

이중맹검 위약대조군 시험의 검사에서는 나이, 성별 또는 인종에 따른 안전성의 차이에 대한 증거는 나타나지 않았다. 단,
65세 이상의 피험자는 거의 없었다.

6) 추체외로증후군

2건의 이중맹검, 위약대조, 13주, 고정용량 시험으로부터 통합된 데이터는 투여 후 나타난 추체외로증후군에 관한 정보를
제공하였다. 추체외로증후군을 측정하기 위해 몇 가지 방법이 사용되었다:

(1) 파킨슨증을 폭넓게 평가하는데 사용되는 Simpson-Angus 글로벌 수치(베이스라인으로부터의 평균 변화 혹은 시험 종
료 시 수치), (2) 좌불안석증을 평가하는데 쓰이는 Barnes 좌불안석증 등급 척도 글로벌 임상 등급(베이스라인으로부터의
평균 변화 혹은 시험 종료 시 수치), (3) 응급 추체외로증후군을 치료하기 위한 항콜린성 약제물 사용, (4) 비정상 불수의
운동 척도 수치(베이스라인으로부터의 평균 변화 혹은 시험 종료 시 수치)(표3), (5) 자발적인 추체외로증후군 보고의 발생
률(표4).

표3. 등급 척도와 항 콜린성 약물의 사용에 의해 평가되는 투여유발 추체외로증후군

피험자 백분율				
	이약			
척도	위약 (N=262)	39mg (N=130)	78mg (N=223)	156mg (N=228)
파킨슨증 ^a	9	12	10	6
좌불안석증 ^b	5	5	6	5
운동장애 ^c	3	4	6	4

항콜린성 약물 사용 ^d	12	10	12	11
-------------------------	----	----	----	----

a: 파킨슨병의 경우, 종료점에서 Simpson-Angus 총점이 0.3 초과로 나타난 피험자의 백분율 (총점은 각 항목의 점수를 총합한 것을 항목수로 나눈 것으로 정의됨)

b: 좌불안석증의 경우, Barnes 좌불안석증 등급 척도 글로벌 수치가 종료 시점에서 2이상인 피험자의 백분율

c: 운동장애의 경우, 종료 시점에서 비정상 불수의운동 척도의 처음 7개 항목 중의 어디에서나 3 이상이거나 처음 7개의 항목 중 둘 이상에서 2 이상인 피험자의 백분율.

d: 응급 추체외로증후군을 치료하기 위해 항콜린성 약물을 투여 받은 피험자의 백분율

표4. 추체외로 관련 이상반응

피험자 백분율				
	이 약			
척도	위약 (N=262)	39mg (N=130)	78mg (N=223)	156mg (N=228)
추체외로증후군 관련 이상반응을 보인 피험자의 전체 백분율	10	12	11	11
파킨슨증	5	6	6	4
운동과다증	2	2	2	4
진전	3	2	2	3
운동이상증	1	2	3	1
근긴장이상	0	1	1	2

파킨슨증 그룹은 다음을 포함한다: 추체외로증후군, 긴장항진, 근골격계 강직, 파킨슨증, 침흘림, 가면얼굴, 근긴장, 운동감 소증

운동과다증 그룹은 다음을 포함한다: 좌불안석증, 하지불안 증후군, 안절부절함

운동이상증 그룹은 다음을 포함한다: 운동이상증, 무도증, 근연축, 간대성 근경련, 만발성 운동장애

근긴장이상 그룹은 다음을 포함한다: 근긴장이상, 근경련

유지요법 시험의 모든 단계에서의 결과는 유사하게 나타났다. 9주, 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 등급 척도에 의해 평가된 파킨슨증과 좌불안석증의 비율은 위약 78mg 투여군(각각 9%, 5%)과 위약군(각각 7%, 4%)에 비해 위약 156mg 투여군(각각 18%, 11%)에서 더 높았다.

234mg의 개시용량을 사용한 13주 연구에서, 투여유발의 추체외로 관련 이상반응의 발생률은 위약군(8%)에서의 발생률과 유사하였으나, 이 약 234/39mg, 234/156mg, 234/234mg 투여군에서 각각 6%, 10%, 11%로 나타나 용량관련성의 양상을 보였다. 운동과다증은 이 연구에서 가장 빈번한 추체외로 관련 유해사례였고 위약 (4.9%)과 이 약234/156mg (4.8%) 및 234/234mg (5.5%) 투여군 사이에서 유사한 비율로 보고되었으나, 234/39mg 투여군 (1.3%)에서는 더 낮았다.

근긴장이상

긴장이상, 즉, 근육이 느리고 비정상적으로 수축하는 증상은 투여 처음 며칠 동안 일부 취약한 환자에서 나타날 수 있다. 긴장이상 징후는 다음을 포함한다: 목 근육의 경련, 가꿈 인후의 조임으로 발전할 수 있음, 연하곤란, 호흡곤란, 땀/또는 혀내밀기. 이런 징후들은 적은 용량에서도 나타나지만 1세대 항정신병 약물의 높은 효과와 높은 용량에서 더 빈번하고 더 심하게 발현된다. 급성 긴장이상의 높은 위험 요소는 남성과 젊은 환자군에서 더 관찰되었다.

7) 실험실적 검사결과 이상

2건의 이중맹검, 위약대조, 13주, 고정용량 시험으로부터 얻은 통합데이터에서 그룹간의 비교는 일반적인 혈청화학검사, 혈액검사 또는 뇨검사 매개변수에 있어 임상적으로 유의할 만한 변화를 경험한 피험자에 있어서 이 약과 위약 사이에 의학적 유의한 차이를 나타내지 않았다. 이와 유사하게, 이 약과 위약 사이에 공복 글루코스, 인슐린, c-펩타이드, 트리글리세라이드, HDL, LDL 및 총 콜레스테롤 수치에서의 베이스라인 변화를 포함한 혈액학, 뇨검사 또는 혈청화학 검사에

서의 변화로 인해 약을 중단한 발생률은 차이가 없었다. 그러나 이 약은 혈청 프로락틴 증가와 관련되었다. 234mg의 개시용량, 9주, 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험과 유지요법 시험의 이중맹검 기간을 포함한 13주 연구의 결과는 유사하게 나타났다.

8) 통증 평가 및 국소 투여부위 반응

13주, 고정용량, 이중맹검, 위약대조 시험으로부터 통합된 데이터에서 시각척도(visual analog scale: 0=통증 없음 ~ 100=참을 수 없는 통증)를 사용한 피험자들에 의해 보고된 투여 통증의 평균 강도는 모든 투여군에서 처음 투여에서 마지막 투여로 가면서 감소하였다(위약: 10.9에서 9.8로 39mg: 10.3에서 7.7로 78mg: 10.0에서 9.2로 156mg: 11.1에서 8.8로). 9주, 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험과 유지요법 시험의 이중맹검 기간 모두에서 유사한 결과가 나타났다.

234mg의 개시용량을 사용한13주 연구에서 맹검 연구자에 의해 평가된 바와 같이, 경화, 발적 또는 부종은 드물었고, 대체로 경증이었으며, 시간이 지나면서 감소하였고, 그 발현율은 약과 위약군에서 유사하였다. 투여 통증에 대해 연구자가 평가한 등급은 위약과 이 약 투여군에서 유사하였다.

첫 번째 투여 후의 투여부위의 발적, 부종, 경화 및 통증에 대해 연구자가 평가한 결과, 이 약과 위약군 모두에서 69%~100%의 피험자에서는 나타나지 않는 것으로 평가되었다. 92일째에 연구자들은 이약과 위약군 모두에서 95%~100%의 피험자에 있어 발적, 부종, 경화 및 통증이 없는 것으로 평가하였다.

9) 경구 팔리페리돈에서 보고된 이상반응

다음은 경구 팔리페리돈으로 치료받는 정신분열증 피험자들에서의 추가 이상반응 목록이다.

심장 이상: 좌각차단, 동 부정맥

위장관계 이상: 복부통증, 위내공기참, 소장폐색

일반적 장애 및 투여부위 상태: 부종, 말초부종

면역계 장애: 과민성 반응

감염 및 기생충 침입: 비염

근골격계 및 결합조직 장애: 근강직, 관절통, 근골격통, 기운목, 입벌림장애

신경계 장애: 틱니바퀴경축, 대발작, 파킨슨증후군의 걸음, 일과성허혈발작

정신계 장애: 불면

생식계 및 유방 장애: 유방노장, 유방압통/유방통, 역행사정, 지속발기증, 유방분비물

호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 비충혈, 인후두 통증, 흡인폐렴

피부 및 피하조직 장애: 발진 구진

혈관장애: 저혈압, 허혈

10) 시판 후 조사

다음은 허가 후 확인된 팔리페리돈의 이상반응이다: 불특정 집단으로부터 자발적으로 보고된 이상반응이므로, 반도에 대해 신뢰할 만한 측정이 불가능하다: 혈관부종, 지속발기증, 허부종, 요실금, 요폐

11) 리스페리돈에서 보고된 이상반응

팔리페리돈은 리스페리돈의 주 활성대사체이다. 경구 리스페리돈과 리스페리돈 장기지속형 주사제 사용 시 보고된 이상반응은 이들 제품의 허가사항을 참조하도록 한다.

5. 일반적 주의

1) 고령의 치매관련 정신병 환자에 있어 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 유해사례

치매가 있는 고령의 피험자에서 리스페리돈, 아리피프라졸 및 올란자핀의 위약대조군 시험에서 위약 치료 피험자에 비해 사망을 포함한 뇌혈관 유해사례(뇌졸중 및 일과성허혈발작)의 빈도가 더 높았다. 경구 팔리페리돈과 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, 심 부정맥) 등이다. 추가적인 증상에는 크레아틴 포스포키나제 상승, 미오글로빈뇨증(황문근용해증) 및 급성신부전 등이 있을 수 있다.

이런 증후군이 있는 환자들을 진단하는 것은 복잡하다. 진단을 내리는 시점에서, 임상적 증상이 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 중추 신경계 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) 또는 Class III(예: 아마노다론, 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 연장 증후군의 존재 등이다.

경구 팔리페리돈이 QT 간격에 미치는 영향을 정신분열증과 정신분열정동장애를 가진 성인에서의 이중맹검, 활성 대조군(목시플록사신 400mg 단회투여), 다기관 QT 연구, 그리고 3건의 정신분열증이 있는 성인환자에서의 위약대조군 및 활성 대조군, 6주, 고정 용량 시험에서 평가하였다.

QT연구(n=141)에서 8mg 경구 팔리페리돈 속방정(n=50)의 경우 8일차 투여 1.5시간 후에 QTcLD가 위약 효과를 제거하고 베이스라인으로부터 평균 12.3 msec(90% CI: 8.9; 45.6) 증가한 것으로 나타났다. 8mg 용량의 팔리페리돈 속방정(Cmax ss=113ng/mL)에서 관찰된 평균 정상상태 혈장 최고 농도는 이 약을 삼각근에 최대권장용량인 234mg투여했을 때 관찰된 노출량의 두 배 이상이었다(예측 중앙값 Cmax=50ng/mL). 같은 연구에서 4mg 용량의 팔리페리돈 속방정(Cmax ss=35ng/mL)은 2일차 투여 1.5시간 후에 QTcLD가 위약 효과를 제거하고 6.8msec 증가한 것으로 나타났다(90%CI: 3.6; 10.1).

경구 팔리페리돈 서방정에 대한 3건의 고정용량 유효성 시험에서 심전도(ECG)를 다양한 시점에서 측정한 결과, 경구 팔리페리돈 12mg 투여군의 피험자 중 단 1명만이 6일째의 한 시점에서 60msec을 초과하는 변화를 보였다 (62msec 증가). 이 약의 고정 용량 유효성 연구 4 건에서는 QTcLD 변화값이 60msec를 초과하는 피험자가 없었고, 어떤 시점에서도 QTcLD 값이 500msec를 초과하는 피험자가 없었다. 유지요법 연구에서는 QTcLD 변화값이 60msec를 초과하는 피험자가 없었고, 피험자 1명의 QTcLD 값이 507msec였으며 (Bazett 공식에 의한 QT 교정 간격[QTcB]은 483msec), 또한 이 피험자의 심박동은 분당 45비트였다.

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 항정신

병 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. 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 임상시험에서는 보이지 않다가 대부분 시판 후, 역학연구에서 나타났고, 임상시험에서 이 약 투여 피험자에서는 고혈당이나 당뇨병이 거의 나타나지 않았다. 비정형 항정신병 약물 사용과 비정상적 글루코스와 관계에 대한 평가는 정신분열증 환자에서 당뇨병이 증가한 배경위험이 있을 가능성과 일반 집단의 당뇨병 발생률, 발병률의 증가로 인해 복잡하다. 이러한 혼란으로 인해 비정형 항정신병약물의 사용과 고혈당 관련 유해사례의 관계는 완전하게 이해되지 않았다. 그러나, 역학연구에서는 비정형 항정신병 약물로 치료받는 환자에서 투여로 인해 유발되는 고혈당 관련 유해사례의 위험성이 증가한다고 시사되었다.

당뇨병으로 확진되었으면서 비정형 항정신병 약물 투여를 시작한 환자는 혈당 조절 능력의 저하에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 당뇨병에 대한 위험 요소(예, 비만, 당뇨병의 가족력)가 있으면서 비정형 항정신병 약물로 치료받기 시작한 환자는 공복 혈당 검사를 치료 시작 시에 그리고 치료 중에도 주기적으로 받아야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료중인 환자 모두는 다갈, 다뇨, 다식이나 쇠약 등의 증상이 있는지 모니터링 되어야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료도중에 고혈당의 증상을 보이는 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물을 중단하자 고혈당이 치유된 바 있으나, 일부 환자들은 의심되는 약물을 중단했음에도 불구하고 항 당뇨병 치료를 계속해야 했다.

6) 체중증가

이 약 및 기타 비정형 항정신병약물 투여 시 체중증가가 관찰되었다. 234mg의 개시용량을 사용한 13주 연구에서 7% 이상의 비정상적 체중증가 피험자의 비율은 용량관련성의 경향을 보였고, 위약 투여군에서는 5%의 발생률로 나타났고, 이 약 39mg, 156mg, 234mg 투여군에서는 각각 6%, 8% 및 13%의 발생률로 나타났다. 두 건의 13주, 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험(통합데이터)에서 체중증가 기준(체중의 7%이상)에 부합하는 피험자의 비율은 이 약 39mg, 78mg, 156mg 투여군에서는 각각 6%, 9%, 10%의 발생률로 나타났고, 위약 투여군에서는 2%로 나타났다. 9주, 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 이 약 78mg, 156mg 투여군에서는 각각 8%, 6%가, 위약 투여군에서는 4%가 이 기준에 부합하였다.

유지요법 시험의 33주간의 공개기(9주 가변용량 이행기와 이후의 24주간의 유지기 가변용량 및 최소 12주 고정 용량) 동안, 이 약 투여 피험자의 12%가 이 기준에 부합하였고, 공개기 베이스라인으로부터의 평균 (SD) 체중변화는 +0.7 (4.79) kg이었다. 다양한 기간의 이중맹검기에서, 이 약 투여 피험자의 6%가 이 기준(이중맹검기로부터 종료점까지 체중이 7% 이상 증가)에 부합하였고, 위약 치료 피험자의 3%가 이 기준에 부합하였다. 이중맹검 베이스라인으로부터의 평균 체중 변화는 이 약에서 +0.5 kg이었고 위약에서 -1.0kg이었다. 이 연구의 공개 연장기에서도 비슷한 결과가 관찰되었다.

7) 고프로락틴혈증

도파민 D₂ 수용기체에 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 성선 자극 호르몬 분비의 감소를 가져온다. 이것은 결과적으로 여성과 남성에서 생식선의 스테로이드 생성을 감소시켜 생식 기능의 억제를 가져온다. 프로락

틴 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.

8) 기립성 저혈압과 실신

팔리페리돈은 알파 차단 작용을 하기 때문에 어떤 환자들에 있어서는 기립성 저혈압 및 실신을 일으킬 수 있다. 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험 4 건에서 이 약의 권장용량인 39mg - 234mg을 투여한 피험자의 1% 미만(4/1293)에서, 위약 치료 피험자의 0%(0/510)에서 실신이 보고되었다. 고정용량, 유효성 연구 4 건에서 이 약 치료 피험자의 1% 미만(2/1293)에서, 위약 피험자의 0%(0/510)에서 기립성 저혈압이 유해사례로서 보고되었다. 장기간 연구에서의 기립성 저혈압 및 실신 발생률은 단기간 연구에서의 발생률과 유사하였다.

이 약은 심혈관계 질환자(예: 심부전, 심근경색 또는 허혈, 전도이상 등), 뇌혈관 계통 질환자 또는 저혈압의 위험성에 노출되어 있는 환자(예: 탈수, 혈액량감소, 및 항고혈압제 투여 등)에게는 신중하게 사용하여야 한다. 저혈압에 취약한 환자에서 기립성 활력 징후를 모니터링 해야 한다.

9) 백혈구 감소증, 호중구 감소증 및 무과립증

임상시험 및/또는 시판 후 조사에서 백혈구 감소증 및 호중구 감소증이 경구 팔리페리돈 서방정을 포함한 항정신병 약물과 관련하여 일시적으로 보고되었다. 무과립증도 보고된 바 있다.

백혈구 감소증 및 호중구 감소증의 가능한 위험인자에는 기존의 낮은 백혈구 수치와 약물로 인한 백혈구 감소증 및 호중구 감소증의 병력 등이 있다. 임상적으로 유의하게 낮은 백혈구 수치나 약물로 인한 백혈구 감소증 및 호중구 감소증의 병력을 가진 환자들은 치료 시작 후 몇 개월간 빈번히 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 1000/mm³ 미만) 환자는 이 약을 중단하여야 하고, 회복될 때까지 백혈구 수치를 지켜보아야 한다.

10) 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 적당한 확신이 들 때까지 주의를 기울여야 한다.

11) 발작

4건의 고정용량, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 이 약의 권장용량인 39mg - 234mg을 투여한 피험자의 1% 미만(1/1293)이 경련의 유해사례를 경험하였고 위약 치료 피험자의 1% 미만(1/510)이 대발작을 경험하였다. 다른 항정신병 약물과 마찬가지로, 이 약은 발작의 병력이 있거나 발작의 역치가 낮아질 수 있는 상태의 환자에서는 주의 깊게 사용하여야 한다. 발작 역치를 낮추는 상태는 65세 이상의 환자에서 더 흔하다.

12) 연하곤란

항정신병 약물의 사용과 식도의 운동성 저하 및 흡인은 관련이 있을 수 있다. 흡인성 폐렴은 진행성 알츠하이머 치매가 있는 환자에서 흔히 발생하고, 사망에 이르는 원인이된다. 이 약과 다른 항정신병 약물은 흡인성 폐렴의 위험성이 있는 환자에서 주의 깊게 사용되어야 한다.

13) 자살

자살시도의 가능성은 정신질환에 내재된 것이므로, 고위험군 환자들은 약물치료와 함께 면밀한 감시가 필요하다.

14) 지속발기증

알파 교감신경 차단 효과가 있는 약물은 지속 발기증을 유도한다고 보고된 바 있다. 이 약으로 수행한 임상 시험에서는 지속발기증이 보고된 바 없지만 경구 팔리페리돈의 시판 후 조사에서는 지속발기증이 보고되었다. 지속발기증이 심각한 경우 외과적 처치가 필요할 수도 있다.

15) 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TTP)

경구 팔리페리돈이나 이 약의 임상시험 중 혈전성 혈소판감소성 자반증이 관찰된 사례는 없었다. 혈전성 혈소판감소성 자반증 사례가 리스페리돈 투여과 관련하여 보고된 적은 있지만 리스페리돈 치료와의 관련성은 알려진 바 없다.

16) 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.

17) 투여 시 주의할 사항

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

18) 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.

19) 동반 질환이 있는 환자

이 약의 특정 동반 질환이 있는 환자에서의 임상적 경험은 제한적이다.

파킨슨증이나 Lewy Body 치매 환자는 항정신병 약물에 대한 감수성이 높다고 보고되어 있다. 이러한 감수성 증가의 소견으로는 혼동, 둔마, 자주 넘어지는 자세 불안정, 추체외로증상, 그리고 신경이완제 약성 증후군과 일치하는 임상 증상 등이 포함된다.

이 약은 근래에 심근경색이나 불안정한 심장질환의 병력이 있었던 환자에서 평가할 수 있는 정도로 사용되지 않았다. 이런 진단이 내려진 환자들은 시판 전 임상 시험에서 제외되었다. 이 약은 가립성 저혈압의 위험성이 있으므로, 심혈관계 질환이 있다고 알려진 환자에 있어 주의를 기울여야 한다.

20) 모니터링: 실험실적 검사

권장되는 특정 실험실적 검사가 없다.

6. 상호작용

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

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

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.

가립성 저혈압 유발 가능성 때문에, 이러한 가능성이 있는 다른 치료 약물과 이 약을 투여할 때 상가적인 영향이 나타날 수 있다.

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.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

팔리페리돈은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19의 기질이 아니다. 이는 이러한 isozyme의 저해제나 유도제와 상호작용이 일어나지 않을 것임을 나타낸다. In vitro 시험에서 CYP2D6과 CYP3A4가 팔리페리돈 대사에 경미하게 관여할 수 있음이 확인되었지만, in vivo 시험에서 isozyme에 의한 배출 감소가 나타나지 않았으며 전체 체내 소실의 일부에만 관여하는 것으로 나타났다. In vitro 연구에서 팔리페리돈은 P-gp의 기질인 것으로 나타났다.

경구 팔리페리돈 서방정 1일 1회와 카바마제핀 1일 2회를 병용 투여한 경우 팔리페리돈의 평균 정상상태 Cmax와 AUC가 약 37% 감소하였다. 이는 실질적으로 팔리페리돈의 신장 소실이 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.

팔리페리돈은 CYP2D6에 의해 제한적으로 대사된다. 건강한 피험자를 대상으로 한 상호작용 연구에서 경구 팔리페리돈 서방정 3mg 1회분을 1일 파록세틴 20mg (CYP2D6 저해제)과 동시에 투여하였을 때, 팔리페리돈 노출이 대부분의 CYP2D6 대사체에서 평균 16% (90% CI: 4, 30) 높았다. 더 높은 용량의 파록세틴은 연구된 바 없다. 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

팔리페리돈 서방정 12mg 1회량을 디발프록스 나트륨 서방정(정상상태에서 1일 500mg 2정)과 병용 투여하였을 때, 팔리페리돈의 Cmax와 AUC가 약 50% 증가하는 결과를 보였다. 이 상호작용은 이 약으로 연구된 것은 아니지만, 디발프록스 나트륨과 이 약 근육 주사간 임상적으로 유의한 관련성은 예상되지 않는다.

3) 이 약과 리스페리돈의 병용 사용

이 약과 리스페리돈의 병용 사용은 연구되지 않았다. 팔리페리돈은 리스페리돈의 주요 활성대사체이므로, 리스페리돈을 이 약과 병용투여할 경우에는 상가적인 팔리페리돈 노출을 고려하여야 한다.

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

임신한 랫트에 기관형성기 동안 이 약의 최대권장용량인 234mg의 10배(mg/m² 기준)에 이르는 팔리페리돈팔미테이트 250mg/kg을 근육 주사했을 때, 차산자에 대해 투여와 관련한 영향은 없었다.

임신한 랫트와 토끼에 팔리페리돈을 기관형성기에 경구 투여한 연구에서, 팔리페리돈 서방정의 최대권장용량(12mg/일)의 8배(mg/m² 기준)까지 시험하였을 때(랫트에서 10 mg/kg/일, 토끼에서 5 mg/kg/일), 태아이상은 증가하지 않았다.

리스페리돈(랫트와 인간에서 팔리페리돈으로 광범위하게 전환됨)의 랫트 생식 연구에서, 리스페리돈 최대권장용량보다 적은 경구 투여량(mg/m² 기준)에서 차산자 사망이 증가하였다 (리스페달 허가사항 참고).

이 약을 임신한 여성에서 시험한 적절한, 잘 관리된 연구는 없다. 이 약을 임신 중 사용할 때에는 그 유효성이 태아에 대한 잠재적 위험을 정당화할 수 있는 경우에만 사용하여야 한다.

임신 후기 (마지막 3개월) 중 1세대 항정신성 약물의 사용은 신생아 추체외로 증상과 관련이 있다. 이러한 증상은 대체로 자기한정적(self-limited)이다. 팔리페리돈을 임신 말기에 사용하였을 경우 유사한 신생아 징후 및 증상을 유도하는지는 알려지지 않았다.

이 약의 사람의 분만과 출산에 대한 영향은 알려지지 않았다.

2) 수유부

팔리페리돈 동물시험과 리스페리돈 인체시험에서 팔리페리돈은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 복용한 여성은 수유

를 해서는 안 된다.

3) 소아

18세 미만 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

4) 고령자

이 약의 임상시험에서 65세 이상 대상자 수가 충분하지 못하여 젊은 환자와 다르게 반응하는지 판단할 수 없었다. 보고된 다른 임상적 경험에서 고령자와 젊은 환자 간 반응의 차이는 확인되지 않았다.

이 약물은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려졌으며, 신장 손상 환자에서 소실이 감소하므로, 이러한 경우 이 약의 용량을 줄여야 한다. 고령환자는 신장 기능이 떨어질 가능성이 더 크기 때문에, 용량 선택에 주의해야 하며 신장 기능에 대한 모니터링이 도움이 될 수도 있다.

8. 과량투여시의 처치

1) 과량투여사례

이 약의 시판전 연구에서 과량 투여 사례는 보고된 바 없다.

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

팔리페리돈 과량 투여 사례가 제한적인 가운데, 시판전 경구 팔리페리돈 시험 중 보고된 몇 안 되는 과량 투여 사례 중 최대 추정 섭취량은 405 mg이었다. 관찰된 징후와 증상에는 추체외로 증상과 불안정한 걸음걸이 등이 있었다. 다른 잠재적 징후와 증상은 팔리페리돈의 알려진 약물학적 영향을 과대하게 보았을 때, 졸음과 진정, 빈맥과 저혈압, QT 연장 등이 있다. Torsade de pointes 와 심실세동은 경구 팔리페리돈과 병용투여 시 과량투여된 환자에게서 보고되었다.

팔리페리돈은 리스페리돈의 주 활성대사체이다. 리스페리돈 과량 투여 사례는 리스페리돈 첨부문서의 과량투여 부분에서 찾아볼 수 있다.

2) 처치

팔리페리돈에 대한 특정 해독제는 없다, 그러므로 환자가 회복할 때까지 적절한 보조 처치를 실시하고 의료진의 면밀한 감독과 모니터링이 지속되어야 한다. 처치필요 및 회복여부를 판정할 때 이 약의 장기 방출 특징과 팔리페리돈의 긴 걸음 기 반감기를 고려해야 한다. 복합적인 약물 관련도 고려해야 한다.

급성 과량투여의 경우, 기도를 확보하고 유지해야 하며 산소 공급과 환기를 보장해야 한다. 과량투여에 따른 둔감, 발작, 또는 두부와 목의 근긴장이상이 구토유도에 의한 호흡 곤란의 위험을 초래할 수도 있다.

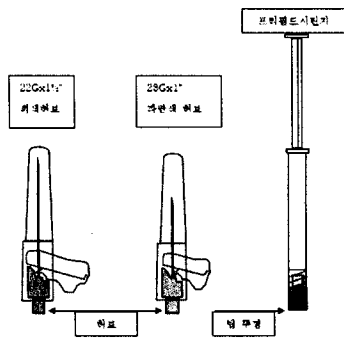
부정맥에 대비하여 연속 심전도 모니터링을 포함한 심혈관 모니터링을 즉시 실시해야 한다. 항부정맥제를 팔리페리돈 급성 과량 투여 환자에 투여하였을 경우, 디소피라미드, 프로카인아미이드, 퀴니딘은 이론적으로 추가 QT-연장효과의 위험을 내재한다. 유사하게 브레틸리움의 알파 억제 특성이 팔리페리돈에 부가적으로 작용하여 문제성 저혈압을 초래할 수도 있다.

저혈압과 순환허탈은 정맥 채액 주사 및/또는 교감신경 흥분제와 같은 적절한 방법으로 처치해야 한다 (팔리페리돈 유도 알파 억제 상황하에서는 베타 자극이 저혈압을 악화시키므로 에피네프린과 도파민은 사용하지 않는다). 종종 추체외로 증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다.

9. 적용상의 주의

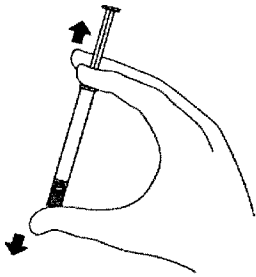
이 약은 다른 제품이나 희석액과 혼합하여서는 안 된다. 이 약은 포장된 프리필드시린지로부터 직접 근육주사로 투여하여야 한다.

이 약의 키트는 근육주사를 위한 프리필드시린지 1개와 2개의 주사침(1½ 인치, 22 게이지 및 1인치, 23 게이지)으로 구성된다.



이 약은 일회만 사용할 수 있다.

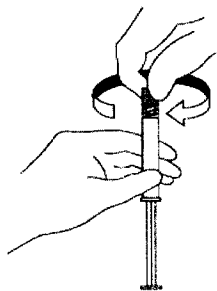
- 1) 시린지를 10초 이상 강하게 흔들어서 균질한 현탁액이 되도록 한다.



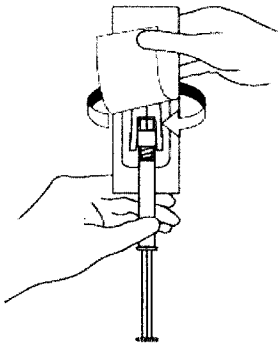
- 2) 적절한 주사침을 선택한다.

이 약을 삼각근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 환자의 체중에 따라 결정한다. 90kg 이상의 환자에게는 1½ 인치, 22 게이지 주사침(회색 허브)이 권장된다. 90kg 미만의 환자에게는 1 인치, 23게이지 주사침(파란색 허브)이 권장된다. 이 약을 둔부근에 투여할 때에 사용될 주사침의 크기는 1½ 인치, 22 게이지 주사침(회색 허브)이 권장된다.

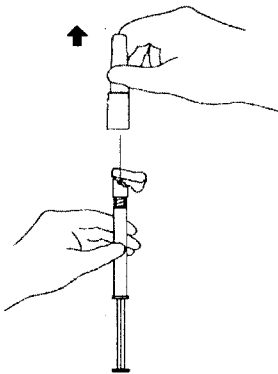
- 3) 시린지를 똑바로 세워서 잡고, 시계방향으로 비틀어서 고무팁 뚜껑을 제거한다.



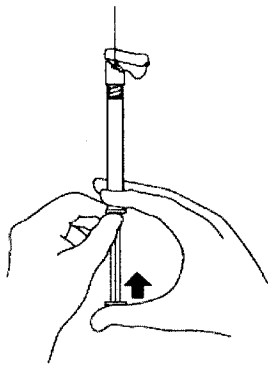
- 4) 주사침 파우치를 반 정도 벗긴다. 플라스틱 껍질 파우치를 이용해 주사침 덮개를 잡는다. 주사침을 시계방향으로 돌려 시린지의 루어(luer) 결합부에 부착한다.



5) 주사침 덮개를 주사침과 일직선을 이루는 방향으로 당긴다. 주사침 덮개를 비틀 경우에 주사침이 시린지로부터 느슨해질 수 있으므로 비틀지 않도록 한다.

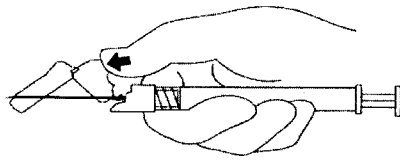


6) 주사침이 연결된 시린지를 똑바로 세워서 공기를 빼낸다. 플런저를 주의 깊게 위로 움직여서 공기를 빼낸다.

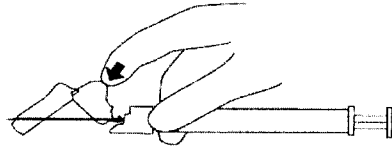


7) 삼각근이나 둔부근 중 선택된 부위에 내용물 전체를 주사한다. 정맥이나 피하로 주사해서는 안 된다.

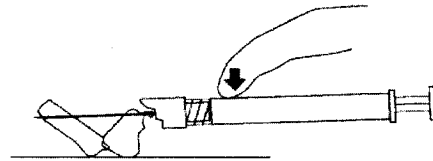
8) 주사가 끝난 후, 한손으로 엄지 또는 손가락을 이용하거나(8a, 8b), 편평한 면을 이용하여(8c) 주사침 보호시스템을 작동시킨다. 주사침 보호시스템은 "딸깍" 소리가 나면 완전히 작동된 것이다. 시린지를 적절하게 폐기한다.



8b



8c



10. 기타

비임상안전성자료

1) 발암성

근육주사된 팔리페리돈팔미테이트의 발암가능성은 랫트에서 평가되었다.

이 약의 최대권장용량인 234 mg 의 0.6, 2, 4배(mg/m^2 기준)인 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 체장 선종, 유선 선암이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이러한 증양에 대한 효과가 없는 용량은 mg/m^2 기준으로 리스페리돈 최대권장용량보다 적거나 동일하였다 (리스페달 첨부문서 참조). 유선, 뇌하수체 및 내분비 체장 증양의 증가는 설치류에서 다른 항정신성 약물의 만성 투여 후에 관찰되었고, 이는 연장된 도파민 D2 길항과 고프로락틴혈증에 의한 것으로 판단되었다. 설치류에서 발견된 이러한 증양과 사람에 대한 위험성에 대한 관련성은 알려지지 않았다.

2) 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.

3) 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 embryo)도 약간 감소하였다. 경구 팔리페리돈 서방정의 최대권장용량(12 mg/일)의 절반(mg/m^2 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 연구에

서, 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: 밀봉용기, 실온보관(15~30℃), 제조일로부터 24개월