- 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하십시오.
- 올바른 사용(복용)법을 모르거나 의문사항이 있는 경우, 의사 · 약사와 상담하시기 바랍니다.

조현병 치료제

아리피코정 10mg 15mg

아리피프라졸

분류번호 : 117(정신신경용제) 전문의약품

Aripico tablets 10mg, 15mg

[원료약품의 분량]

아리피코정 10mg 1정 중 주성분 : 아리피프라졸(Aripiprazole, 별규) – 10mg, 아리피코정 15mg 1정 중 주성분 : 아리피프라졸(Aripiprazole, 별규) – 15mg

[성상]

아리피코정 10mg : 분홍색의 장방형 정제, 아리피코정 15mg : 황색의 원형 정제

[효능 효과]

정신분열병

[용법 용량]

1. 정신분열병

1) 성인 – 권장 초기 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10 mg 또는 15 mg 이다. 이 약은 정신분열병의 치료시, 1일 10–30 mg의 용량범위에서 조정될 수 있다. 투여량은 항정상태에 도달하는 데에 필요한 2주가 되기 전에 증가시켜서는 안 된다.

– 유지요법: 이 약의 정신분열병에서 유지요법은 3개월 이상 다른 항정신병약물 투여로 안정화된 정신분열병 환자를 대상으로 위약 대비 1일 15 mg 용량에서 재발 여부에 대한 임상시험을 통해 유효성이 입증되었다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자들은 정기적으로 재평가 되어야 한다.

2) 청소년(13–17세) – 권장용량은 식사와 관계없이 1일 10 mg이다. 청소년(13–17세) 환자에 대해 1일 10 mg 과 30 mg 용량에서 연구되었다. 이 때, 초기 1일 용량은 2 mg이었으며, 2일 이후에 5 mg, 다시 2일 이후에 10 mg으로 증량하였다. 그 이후는 5 mg 단위로 증량하였다. 그러나, 1일 30 mg 용량은 1일 10 mg 용량보다 효과적이지 않았다.

– 정신분열병 청소년 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 한다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 한다.

3) 다른 항정신병약제에서 변경 – 기존의 항정신병약제로부터 이 약으로 전환하는 경우 기존제제의 용량을 서서히 줄이면서 이 약의 투여를 시작 하는 것이 가장 적당하다. 대부분 항정신병약의 중복 투여기간을 최소화해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 자살성향 및 항우울제 : 주요우울증이나 기타 정신과적 질환을 앓는 소아, 청소년 및 젊은 성인에 대한 단기간 연구에서, 항우울제가 위약에 비해 자살 생각과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야 한다. 단기간의 연구에서 24세를 초과한 성인에서는 위약과 비교 시, 항우울제 가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 기타 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련되어 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 다른 비정상적인 행동 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호 자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도해야 한다. 이 약은 우울증에 대해 소아에서의 사용은 승인되지 않았다. 상당기간 동안 항우울제가 치료 초기에, 특정환자에게 자살성향의 발생이나 우울증의 악화에 기여할 소지가 있다는 염려가 있었다. 즉, 주요우울증 및 기타의 정신 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 항우울제의 단기 위약대조 임상시험을 종합 분석한 결과, 항우울제(SSRI 및 기타)가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킴이 나타났다. 24세를 초과하는 성인에 대한 단기간 임상시험에서는 위약에 비해 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았으며, 65세 이상 성인에 대한 임상시험에서는 위약에 비해 감소함을 나타냈다. 특히 치료 초기 수개월 간 또는 용량 증감 시, 항우울제를 복용 중인 환자들의 임상적인 악화, 자살성향 및 비정상적인 행동의 변화 여부를 적절하게 모니터링하고 주의깊게 관찰해야 한다. 주요우울장애 뿐 아니라 정신질환 및 비정신질환성 적응증으로 항우울제를 복용하는 성인과 소아 환자에게, 근심, 동요, 공황발작, 불면, 과민성, 적개심, 공격성, 충동, 정좌불능(정신운동성 안절부절(증)), 경조증 및 조증과 같은 증상들이 나타날 수 있다. 이러한 증상들의 발생과, 우울의 악화 및 자살 충동과의 연관성은 확립되지 않았지만, 자살성향 발생의 전조증상일 수 있다는 우려가 있다. 우울증의 지속적인 악화, 갑작스러운 자살성향 또는 우울증 악화나 자살성향의 전조가 될만한 증상을 보이는 환자들에게, 이러한 증상들이 심각하고 갑작스럽게 나타나고 현재증상과 다른 것일 경우에는 특히 약물 중단의 가능성을 포함한 약물치료의 변경을 고려해야 한다. 항우울제를 복용하는(주요우울장애, 정신질환 혹은 비정신질환) 환자의 가족 및 보호자들은, 초조, 흥분, 행동의 이상 변화, 상기 증상 및 자살성향에 대하여, 면밀히 관찰하고, 발견 즉시 의료인에게 보고해야만 한다. 가족과 보호자는 매일 이같은 관찰을 해야 하고, 과량 투여의 위험을 방지하기 위해 이 약은 최소량부터 처방되어져야 한다. 양극성장애 환자의 선별 : 주요우울장애삽화는 양극성장애의 초기단계에서 나타날 수 있다. 통제된 시험을 통해 입증된 것은 아니지만, 양극성장애의 소지가 있는 환자에게 위 증상을 치료하기 위하여 항우울제를 투여하였을 때, 양극성장애의 혼재성 삽화나 조증증상이 촉발될 수 있다. 이러한 증상들이 전환(conversion)과 연관되어 있는지는 밝혀지지 않았다. 우울증상을 보이는 환자들에게 항우울제 투여할 때, 이들이 양극성장애 의 위험성을 가지고 있는 지 여부를 판단하기 위한 적절한 선별이 선행되어야 한다. 이 선별과정에는, 자살, 양극성장애, 우울증에 대한 가족력이 포함된 정신질환력의 검토가 포함된다. 이 약은 소아 우울장애환자 치료를 위한 사용에는 승인받지 않았다.

2) 신경이완제 악성 증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) : 이 약을 포함한 항정신병약의 투여와 관련하여 신경이완제 악성 증후군(NMS)이라는 치명적일 수 있는 증상군이 나타날 수 있다. 이 약 치료 시 소수의 NMS가 전세계에 걸친 시판 전 임상에서 발생했다. NMS 의 임상증상은 고초열(hyperpyrexia), 근강직(muscle rigidity), 정신 상태 변화 및 자율신경 불안정의 증거(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한 및 심부정맥)이다. 추가로 creatine phosphokinase 상승, 미오글로빈뇨(횡문근 융해) 및 급성 신부전 등의 징후가 나타날 수 있다. 이러한 증후군이 있는 환자에 대한 진단평가는 복잡하다. 진단을 내리는데 있어서 중대한 의학적 질병(예, 폐렴, 전신감염 등)과 치료하지 않았거나 부적절히 치료한 추체외로 징후 및 증상(EPS)이 모두 포함된 임상적 증상이 있는 환자는 제외하는 것이 중요하다. 감별진단시 고려할 다른 중요한 사항에는 중추 항콜린 독성, 열사병, 약물열 및 원발 중추신경계 병리가 있다. NMS 발생시에는 (1) 항정신병약과 치료에 필수적이지 않은 다른 약물의 투여를 즉각적으로 중지하고, (2) 강도 높은 대증치료 및 의학적 모니터링을 실시하며, (3)병발한 중대한 의학적 문제 중 특별한 치료법이 있는 문제에 대해서는 해당치료를 실시해야 한다. 병발증이 없는 NMS에 대한 약물요법에 대해서는 일반적인 합의가 이루어지지 않았다. 만일 환자가 NMS에서 회복된 후 항정신병약 치료를 요구하는 경우, 약물치료의 재시도는 주의 깊게 고려해야 한다. NMS의 재발이 보고된 바 있으므로 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

3) 지연성 운동장애(Tardive Dyskinesia) : 항정신병약으로 치료받는 환자에서 잠재적으로 비가역적, 비자발적인, 이상운동 증후군이 발생할 수 있다. 이 증후군은 고령자, 특히 여성 고령자에서 가장 많이 발생하지만, 어떠한 환자에서 이 증후군이 발생할 가능성이 있는지에 대해 이환율에 의존하여 항정신병약 투여 초기에 예측하는 것은 불가능하다. 지연성 운동장애 유발 가능성에 있어서 항정신병약 제품 간에 차이가 있는지에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. 지연성 운동장애 발생 위험 및 비가역적이 될 가능성은 치료기간이 길어질수록 및 해당환자에 투여한 항정신병약의 총 누적용량이 증가할수록 증가된다고 알려져 있다. 그러나, 그 빈도는 더 낮지만, 낮은 용량에서 상대적으로 짧은 기간을 투여 후에도 발생할 수도 있다. 항정신병약의 투여를 중지하면 증후군은 일부 또는 전부 완화될 수도 있지만 지연성 운동장애 환자에 대한 치료법은 알려져 있지 않다. 그러나 항정신병치료 자체가 증후군의 증상 및 징후를 억제(또는 부분 억제)할 수도 있으므로 이로 인해 근원적인 진행을 감춰버릴 수도 있다. 증상억제가 증후군의 장기 진행에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이러한 사실을 고려할 때, 이 약은 지연성 운동장애 발생을 최소화 시킬 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 일반적으로 만성 항정신병 치료는 (1) 항정신병 약제에 반응 한다고 알려져 있고 (2) 만성 질환으로 고통 받는 환자 중, 잠재적 유해성이 더 적은 동등한 효과의 대체약물이 없거나 부적절한 환자에 대해서만 사용해야 한다. 장기투여가 필요한 환자에서는, 만족할만한 임상반응을 가져올 수 있는 최저용량과 최단투여기간으로 투여해야 한다. 지속적으로 투여해야 할 지에 대한 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. 이 약 투여 환자에서 지연성 운동장애의 증상 및 징후가 나타나면, 약물 투여 중지를 고려해야 한다. 그러나, 어떤 환자에서는 이러한 증후군이 있음에도 불구하고 이 약 투여가 필요할 수도 있다.

4) 치매성 노인 정신질환 환자에서의 뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 사고

사망률 증가 : 비정형 정신병치료제를 복용하는 치매성 노인 정신질환 환자의 사망 위험성은 위약과 비교 시 증가하였다. 이런 환자를 대상으로 17건의 위약대조 임상시험(평균 시험 기간 : 10주)을 행한 결과, 약물군의 사망 위험성이 위약군의 1.6배 에서 1.7배로 나타났다. 일반적인 10주간의 대조시험 과정에서 위약군의 사망률이 2.6%인데 반해, 약물군의 사망률은 4.5%로 나타났다. 사인은 다양하였지만, 사실상 대부분은 순환기계(예 : 심부전, 급사) 혹은 감염(예 : 폐렴)에 의한 것이었다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다. 관찰조사에서 사망률 증가는 환자의 특징과 반대로 항정신병약물에 의한 것일 수도 있으나, 불분명하다. 이 약은 치매성 정신질환 환자의 치료에 승인받지 않았다.

뇌졸중을 포함한 뇌혈관계 이상반응 : 두 건의 변동 용량 연구와 한 건의 고정 용량 위약대조 임상 시험에서 이 약을 투여한 환자(평균연령 : 84세, 범위 : 78~88세)에서 사망례를 포함한 뇌혈관계 이상반응(예 : 뇌졸중, 일과성허혈발작)의 증가가 있었다. 고정용량 연구에서, 이 약을 투여한 환자에서 통계적으로 유의한 뇌혈관계 이상반응과 용량 반응 관계가 있었다. 이 약은 치매성 정신질환의 치료에 대해 승인받지 않았다.

알츠하이머병과 관련된 정신질환을 가진 노인환자에서의 안전성 : 알츠하이머병과 관련된 정신질환을 겪는 노인환자를 대상으로 한, 위약대조 10주간의 아리피프라졸 임상시험 3건에서(n=938, 평균연령 : 82.4 세, 연령대 : 56~99), 위약 군에 비해 아리피프라졸 군에서의 발생률이 2배 이상이고, 그 발생률이 3% 이상인, 투여 후 발생한 이상반응은, 기면(lethargy)(위약 2%, 아리피프라졸 5%), 졸림(somnolence)(진정 포함)(위약 3%, 아리피프라졸 8%), 실금(주로 뇨실금)(위약 1%, 아리피프라졸5%), 과도한 침분비(위약 0%, 아리피프라졸 4%), 어지러움(lightheadedness)(위약1%, 아리피프라졸 4%)이 있었다. 치매를 동반한 정신질환 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 만약 이러한 환자에게 이 약이 처방될 경우에는, 특별히 우발적인 상해나 흡인으로 이어지기 쉬운 연하곤란 및 과도한 졸음에 주의를 기울여야 한다.

5) 고혈당증 및 당뇨 : 비정형 항정신병약을 투여한 환자에 대하여 케톤산증이나 고삼투압 혼수 또는 사망이 연관된 고혈당증이 몇 례 보고된 바 있다. 이 약을 투여한 환자에게서는 고혈당증에 대한 보고가 거의 없었다. 이 약 투여 환자의 수가 적었지만 단지 이렇게 보다 제한적인 사용 경험으로 인해 보고된 수가 적은지는 알려지지 않았다. 비정형 항정신병약의 사용과 혈당 이상 간의 관계는, 정신분열병 환자에서 당뇨병 위험이 증가할 가능성과 일반인에게서 당뇨병 발병이 증가할 가능성으로 인해 평가가 어렵다. 비정형 항정신병약의 사용과 고혈당 관련 이상 반응과의 상관관계는 완전히 알려지지 않았다. 그러나 이 약이 포함되지 않은 역학연구에서, 이 연구에 포함된 비정형 항정신병약을 투여한 환자에게 투여 이후 발생한 고혈당 관련 이상반응의 증가가 있었다. 이 연구들의 시행 당시 이 약이 발매되지 않았으므로, 이 약이 이런 위험도 증가와 관련이 있는지는 알 수 없다. 비정형 항정신병약 투여 환자에 대해 고혈당 관련 이상반응을 정확히 예측할 수는 없다. 당뇨병환자는 비정형 항정신병약을 복용할 때 혈당 조절이 악화되지 않는지 정기적인 관찰이 필요하다. 당뇨 위험요인을 지닌 환자(예 비만, 당뇨병의 가족력)가 비정형 항정신병약을 복용하기 시작할 때는 초반과 투여 후 정기적으로 공복 시 혈당 측정을 실시해야 한다. 비정형 항정신병약을 투여할 경우, 다음증, 다뇨증, 다식증, 쇠약과 같은 고혈당 징후에 주의를 기울여야 하며, 비정형 항정신병약 투여를 시작한 당뇨병 확진을 받았거나 당뇨병 위험소인을 가진 환자는 혈당 조절이 악화되는지를 정기적으로 관찰해야 한다. 비정형 항정신병약으로 치료 도중 고혈당 증상을 보이는 환자는 공복 시 혈당 측정을 실시해야 한다. 몇몇의 경우, 고혈당증은 비정형 항정신병약을 중단하고 사라졌으나 몇 명의 환자는 원인으로 추정되는 약물을 중단한 이후에도 항당뇨병 치료를 계속해야 했다.

6) 정맥혈전증 위험 : 항정신병 의약품 사용 시 정맥혈전증(VTE)이 보고된 예가 있다. 항정신병 의약품을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전증 위험성이 종종 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험 요인을 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약은 이 약물에 과민증이 있다고 알려진 환자에는 금기이다. 반응은 소양증 및 두드러기로부터 과민반응까지 다양하다.

2) 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 환자에게 이 약을 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 기립성 저혈압 : 이 약은 alpha1–아드레날린 수용체 길항작용에 의해 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. 성인에 대한 경구용 아리피프라졸의 단기, 위약대조 임상시험(n=2,467)에서, 기립성 저혈압과 관련된 부작용은(아리피프라졸군 발생률, 위약군 발생률) 기립성 저혈압(1%, 0.3%), 체위성 어지러움(0.5%, 0.3%), 실신(0.5%, 0.4%)이었다. 6세에서 17세 연령범위의 소아에서는(n=611), 기립성저혈압(0.5%, 0%), 체위성 어지러움(0.3%, 0%), 실신(0.2%, 0%)이 있었다. 이 약 투여시, 유의한 기립성 혈압변화(누운 자세와 선 자세를 비교하였을 때 심박수가 25 이상 증가하고 수축기 혈압이 20mmHg이상 감소한 경우로 정의) 의 발생률은(아리피프라졸 발생률, 위약 발생률) 이 약을 경구 복용하는 성인 환자에서 4%와 2%, 6~17세의 소아환자에서 0.2%와 1%로, 위약과 비교 시 의미 있게 다르지 않았다. 이 약은 알려진 심혈관계 질환(심근 경색 또는 허혈성 심질환 기왕력, 심부전이나 심전도 이상), 뇌혈관 질환 또는 저혈압을 일으키기 쉬운 상태(탈수, 순환혈액량 감소 및 고혈압 약제 복용)의 환자에서는 주의 깊게 사용해야 한다.

2) 발작/경련 : 단기간의 위약대조 임상시험에서 이 약을 복용한 성인 환자의 0.1%(3/2,467), 소아(6~17세) 환자의 0.2%(1/611)에서 발작/경련이 발생했다. 다른 항정신병 약제와 마찬가지로, 이 약은 발작의 기왕력이 있거나 발작 역치를 낮추는 알츠하이머 치매와 같은 상태의 환자에 대해서는 주의 깊게 사용해야 한다. 발작 역치를 낮추는 상태는 65세 이상 고령자군에서 더 많을 수 있다.

3) 인식력과 운동수행력의 장애 가능성 : 기타의 항정신병 약물과 마찬가지로, 이 약은 판단, 사고 또는 운동능력을 손상시킬 수 있다. 예를 들면, 졸림(진정 포함)은 성인에서(n=2,467) 아리피프라졸 11%, 위약 6%로 나타났고, 6–17세의 소아 환자(n=611)에서 아리피프라졸 24%, 위약 6%로 나타났다. 단기 위약대조 시험에서, 졸림(진정 포함)으로 인해 투약을 중단한 환자는 성인에서 0.3%(8/2,467) 발생하였고, 소아(6–17세)에서 3%(15/611)발생 하였다. 위약군에 비해 졸림의 발생률

1) 임상시험에서 발생한 이상반응

(1) 성인 정신분열병 환자 : 다음의 소견은 아리피프라졸을 1일 2~30mg의 용량범위에서 투여한 5건의 위약대조 임상시험(4건의 4주 및 1건의 6주 임상시험)을 종합하여 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 전체적으로, 아리피프라졸 투여군(7%)과 위약 투여군(9%)의 환자들 간에 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도에는 차이가 없었다. 투약중지로 이어진 이상반응의 종류는 두 시험군 간에 유사했다.

흔하게 발생한 이상반응 : 정신분열병 환자에서 5% 이상이고, 위약군보다 두배 이상 발생한 유일한 이상반응은 정좌불능이었다(아리피프라졸 8%, 위약 4%).

(2) 성인 양극성 조증 환자– 단독요법 : 다음의 소견은 아리피프라졸을 1일 15mg 또는 30mg 용량으로 투여하여 3주간의 위약대조 양극성 장애 임상시험을 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 전체적으로, 양극성 조증 환자에서 아리피프라졸 투여군(11%)과 위약 투여군(9%)의 환자들 간에 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도에는 차이가 없었다. 투약중지로 이어진 이상반응의 종류는 두 시험군 간에 유사했다.

흔하게 발생한 이상반응 : 표 1은 양극성 장애 성인 환자를 대상으로 아리피프라졸을 투여시 5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 발생한 이상반응을 나타내었다.

표 1. 양극성 조증 성인환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
이상반응	아리피프라졸(N=917)	위약(N=753)
정좌불능	13	4
진정	8	3
떨림	6	3
안절부절(증)	6	3
추체외로장애	5	2

(3) 성인 양극성 조증 환자 – 보조요법 : 다음의 결과는 성인 양극성 장애 환자에 대하여 아리피프라졸을 보조요법으로 1일 15 mg 또는 30 mg 투여한 위약대조 임상시험을 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 단독요법으로 리튬이나 발프로산에 이미 내성이 있는 환자에 대한 임상시험에서, 이상반응에 의한 투약 중지 비율은 위약을 투여한 환자는 6%, 보조요법으로 아리피프라졸을 투여한 환자는 12% 이었다. 아리피프라졸 보조요법 투여군과 위약 투여군 간의 비교에서 투약 중지와 연관되어 가장 흔하게 발생한 이상반응은 정좌불능(각각 5%, 1%)과 떨림(각각 2%, 1%) 이었다.

흔하게 발생한 이상반응 : 리튬이나 발프로산의 보조요법으로 아리피프라졸을 투여한 양극성 조증 환자와 연관되어 흔하게(5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상) 발생한 이상반응은 정좌불능, 불면증, 추체외로장애 이었다.

(4) 성인 주요우울장애 환자 – 부가요법 : 다음의 소견은 아리피프라졸 1일 2~20 mg의 용량에서 투여된 2건의 위약대조 임상시험을 종합하여, 근거로 한 것이다.

투약중지를 일으킨 이상반응 : 투약 중지로 이어진 이상반응은 아리피프라졸 부가요법군에서 6%, 위약군 2%에서 발생하였다.

흔하게 발생한 이상반응 : 주요우울장애에서 흔하게(5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상) 발생한 이상반응은 정좌불능, 안절부절(증), 불면, 변비, 피로, 시력불선명이 있었다.

(5) 성인에서 덜 흔하게 발생한 이상반응 – 정신분열병, 양극성 조증 단독요법 : 표 2는 급성 치료기간(정신분열병 6주까지, 양극성장애 3주까지)동안 발생한 이상반응의 발생률을 모아 반올림하여 나타내었다. 여기에는 1일 2mg 이상의 아리피프라졸을 투여한 환자들의 2% 이상에서 발생한 이상반응과 위약투여환자에 비해 아리피프라졸의 투여환자에서 더 많이 발생한 이상반응의 발생률을 나타내었다.

표 2. 단기간 위약대조임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계	이상반응	아리피프라졸(N = 1,843)	위약(N = 1,166)
눈	시력불선명	3	1
위장관계	구역	15	11
	구토	11	6
	변비	11	7
	소화불량	9	7
	구강건조	5	4
	복부불쾌감	3	2
	위장불쾌감	3	2
	치통	4	3
전신	피로	6	4
	통증	3	2
근골격계	상하지통증	4	2
	근골격계 경직	4	3
	근육통	2	1
	근연축	2	1
신경계	두통	27	23
	어지러움	10	7
	정좌불능	10	4
	진정	7	4
	추체외로장애	5	3
	떨림	5	3
	졸림	5	3
정신계	초조	19	17
	불면	18	13
	불안	17	13
	안절부절(증)	5	3
흉부호흡기계	인후통	3	2
	기침	3	2

a 아리피프라졸 투여 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등하게 또는 덜 발생한 다음의 이상반응은 제외)

투여군의 소그룹별 평가에서 나이, 성별, 인종과 관련하여 이상반응의 발생률이 다르다는 명확한 증거가 드러나지 않았다.

양극성 조증 보조요법 : 덜 흔하게 발생한 이상반응

표 3은 급성 치료기간(6주까지)동안 발생한 이상반응의 발생률을 모아 반올림 하여 나타내었다. 다음의 표는 부가요법으로 아리피프라졸(1일 15mg 또는 30 mg 용량)과 리튬 또는 발프로산을 투여한 환자의 2% 이상에서 발생한 이상반응과 위약에 리튬이나 발프로산을 투여한 환자에 비해 아리피프라졸의 투여 환자에서 더 많이 발생한 이상반응의 발생률을 포함한다.

표 3. 양극성 장애 환자의 단기간, 위약대조, 아리피프라졸 보조요법 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계	이상반응	아리피프라졸 + 리튬 또는 발프로산(n=253)	위약 + 리튬 또는 발프로산(n=130)
위장관계	구역	8	5
	구토	4	0
	침 과다분비	4	2
	구강건조	2	1
감염	비인두염	3	2
검사	체중 증가	2	1
신경계	정좌불능	19	5
	떨림	9	6
	추체외로 장애	5	1
	어지러움	4	1
	진정	4	2
정신계	불면증	8	4
	불안	4	1
	안절부절(증)	2	1

a 아리피프라졸 투여 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등 하거나 적게 발생한 다음의 이상반응은 제외)

주요우울장애 부가요법

표 4는 급성 치료기간(6주까지) 동안 발생한 이상반응의 발생률을 모아 반올림하여 나타낸 것이다. 여기에는 아리피프라졸 부가요법(1일 2 mg 이상)을 받은 환자들의 2% 이상에서 발생하였고 위약투여환자에 비해 더 많이 발생한 이상반응의 발생률을 나타내었다.

표 4. 주요우울장애에 대한 단기간, 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계	이상반응	아리피프라졸 + ADT (N=371)	위약 + ADT (N=366)
눈	시력불선명	6	1
위장관계	변비	5	2
전신	피로	8	4
	신경과민	3	1
감염	상기도감염	6	4
검사	체중증가	3	2
대사 및 영양	식욕증가	3	2
근골격계	관절통	4	3
	근육통	3	1
신경계	정좌불능	25	4
	졸림	6	4
	떨림	5	4
	진정	4	2
	어지러움	4	2
	주의력장애	3	1
	추체외로장애	2	0
정신계	안절부절(증)	12	2
	불면	8	2

a 아리피프라졸 투여 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등하거나 적게 발생한 다음의 이상반응은 제외), ADT : 항우울치료(Antidepressant Therapy)

(6) 소아 정신분열병 환자(13~17세) : 다음의 소견은 소아 정신분열병 환자에게 6주간 경구 아리피프라졸을 1일 2mg~30mg의 용량범위에 대해 투여하며 위약대조 임상시험한 것을 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 소아 환자(13~17세) 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군에서, 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도는, 각 5%, 2% 이었다.

흔하게 발생한 이상반응 : 청소년 정신분열병 환자에서 아리피프라졸을 투여시 5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 발생한 이상반응은 추체외로장애, 졸림, 떨림이었다.

(7) 소아 양극성 조증 환자(10~17세) : 다음의 소견은 아리피프라졸 1일 10mg 혹은 30mg 용량에서, 소아(10–17세) 양극성장애환자에게 4주간 경구투여한 위약대조 임상시험을 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 소아 환자(10~17세)에서 아리피프라졸 및 위약 투여군 중 이상반응으로 인해 투약을 중지한 빈도는 각 7%, 2% 였다.

흔하게 발생한 이상반응 : 소아 양극성 조증 환자에서 흔하게(5% 이상, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상) 발생한 이상반응은 표 5와 같았다.

표 5. 소아(10–17세) 양극성 조증 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
	아리피프라졸(N=197)	위약(n=97)
졸림	23	3
추체외로장애	20	3
피로	11	4
구역	11	4
정좌불능	10	2
시력불선명	8	0
침과다분비	6	0
어지러움	5	1

(8) 소아 자폐장애 환자(6–17세) : 다음의 결과는 아리피프라졸을 1일 2 mg 부터 15 mg 용량으로 8주간 경구 투여한 위약대조 임상시험을 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군 소아 환자(6–17세)에서 이상반응에 의한 투약 중지의 발생률은 각각 10 %, 8% 이었다.

흔하게 발생한 이상반응 : 소아 자폐장애 환자에서 아리피프라졸 투여시 5% 이상 발생하고, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 흔하게 발생한 이상 반응은 표 6과 같았다.

표 6. 소아(6–17세) 자폐장애 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
	아리피프라졸(N=212)	위약(n=101)
진정	21	4
피로	17	2
구토	14	7
졸림	10	4
떨림	10	0
발열	9	1
침 흘림	9	0
식욕 감소	7	2
침과다분비	6	1
추체외로 장애	6	0
기면	5	0

(9) 소아에서 덜 흔하게 발생한 이상반응(6–17세) : 정신분열병, 양극성 조증, 혹은 자폐장애

표 7은 급성 치료 기간 동안(정신분열병에서는 6주, 양극성장애에서는 4주까지, 자폐 장애 8주까지) 발생한 이상반응의 발생률을 반올림하여 나타내었다. 1일 2 mg 이상의 아리피프라졸을 투여한 환자들 중, 1% 이상에서 발생하고, 위약 투여군보다 많이 발생한 이상반응의 발생률이다.

표 7. 소아(6–17세) 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계	이상반응	아리피프라졸(N=611)	위약(N=298)
눈	시력불선명	3	0
위장관계	구토	9	7
	구역	8	4
	설사	5	3
	침과다분비	4	1
	상복부통	3	2
	변비	3	2
전신	구강건조	1	0
	피로	10	2
	발열	5	1
	갈증	1	0
	과민성	1	0
감염	비인두염	6	3
검사	체중증가	2	1
대사 및 영양	식욕 증가	7	3
	식욕 감소	4	2
근골격계	관절통	1	0
	근골격계 경직	1	0
신경계	졸림	16	4
	추체외로장애	14	2
	두통	13	12
	정좌불능	6	1
	진정	8	1
	떨림	6	1
	침흘림	4	0
	어지러움	3	1
	기면	2	0
	근육긴장이상	1	0
	운동장애	1	0
	수면과다	1	0
생식기계	월경통*	2	1
호흡기계	콧물	2	1
피부 및 피하조직	발진	2	1

a 아리피프라졸 투여 환자의 1% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등 하거나 적게 발생한 다음의 이상반응은 제외)

* 성별에 따라 적용(Adjusted for gender)

(10) 소아 뚜렛 장애 환자(6–18세) : 다음의 결과는 아리피프라졸을 1일 2 mg 부터 20 mg 용량으로 10주간 경구 투여한 위약대조 임상 시험을 근거로 한 것이다.

투약 중지를 일으킨 이상반응 : 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군 소아 환자(6–18세)에서 투약 중지로 이어진 이상반응은 없었다.

흔하게 발생한 이상반응 : 소아 뚜렛 장애에서 아리피프라졸 투여 시 5% 이상 발생하고, 위약군보다 아리피프라졸군에서 2배 이상 흔하게 발생한 이상 반응은 표 8과 같았다.

표 8. 소아(6–18세) 뚜렛장애 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율		
	아리피프라졸 (N=32)	위약(n=28)
진정	13	11
구역	13	0
추체외로 장애	9	4
두통	9	4
졸림	9	0
식욕 감소	6	0
심전도 QT 연장	6	0

(11) 뚜렛장애를 가진 소아에서 덜 흔하게 발생한 이상반응(6–18세)

표 9는 급성 치료 기간 동안(10주 까지) 발생한 이상반응의 발생률을 반올림하여 나타내었다. 1일 2 mg 이상의 아리피프라졸을 투여한 소아 환자들 중 1% 이상에서 발생하고, 위약 투여군보다 많이 발생한 이상반응의 발생률이다.

표 9. 소아(6–18세) 환자를 대상으로 한 단기, 위약대조 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응을 보고한 환자의 백분율[a]			
기관계	이상반응	아리피프라졸 (N=32)	위약(n=28)
신경계	진정	13	11
	추체외로장애	9	4
	두통	9	4
	졸림	9	0
	운동감소증	3	0
	구음장애	3	0
	지각이상	3	0
위장관계	구역	13	0
정신계	안절부절(증)	3	0
대사 및 영양	식욕 감소	6	0
	식욕 증가	3	0
검사	심전도 QT 연장	6	0

a 아리피프라졸 투여 환자의 1% 이상에서 보고된 이상반응(단, 위약과 동등 하거나 적게 발생한 다음의 이상반응은 제외)

(12) 용량 관련 이상반응

정신분열병 : 경구 아리피프라졸의 다양한 고정용량(1일 2, 10, 15, 20 및 30mg/일) 및 위약을 비교한 4건의 성인 임상시험에서, 투여 이후 발생한 이상반응 발생률의 용량 반응 관계를 평가했다. 임상시험별로 층화시킨 분석 결과, 30mg에서 가장 현저하게 나타났고, 용량–반응 상관관계 가능성이 있는 이상반응은 단지 졸림(진정 포함)(위약, 7.1% ; 10mg, 8.5% ; 15mg, 8.7% ; 20mg, 7.5% ; 30mg, 12.6%) 뿐이었다. 소아 정신분열병 환자(13–17세)에 대한 임상시험에서 용량–반응 상관관계 가능성이 있는 이상반응은 추체외로장애(위약, 5.0% ; 10mg, 13.0% ; 30mg, 21.6%), 졸림(위약, 6.0% ; 10mg, 11.0% ; 30mg, 21.6%), 떨림(위약, 2.0% ; 10mg, 2.0%, 30mg, 11.8%) 이었다.

양극성장애 : 소아 양극성장애 조증 환자(10–17세)에 대한, 4주간의 임상시험에서, 용량–반응 상관관계 가능성이 있는, 흔한 이상반응 4건은 추체외로장애(위약, 3.1% ; 10mg, 12.2% ; 30mg, 27.3%); 졸림(위약, 3.1% ; 10mg, 19.4% ; 30mg, 26.3%); 정좌불능(위약, 2.1% ; 10mg, 8.2% ; 30mg 11.1%) ; 침과다분비(위약, 0% ; 10mg, 3.1% ; 30mg, 8.1%) 이었다.

자폐장애 : 소아(6–17세) 자폐장애 환자에 대한 임상시험에서, 용량–반응 상관관계 가능성이 있는, 흔한 이상반응 1건은 피로(위약, 0% ; 5 mg, 3.8% ; 10 mg, 22.0% ; 15 mg, 18.5%) 이었다.

(13) 추체외로 증상(EPS)

정신분열병 : 정신분열병에 대한 단기간 위약대조 임상시험에서 정좌불능으로 보고된 것을 제외한 EPS 관련 반응은, 아리피프라졸 투여군에서 13%, 위약 투여군에서 12% 발생하였고, 정좌불능과 관련된 이상반응은 아리피프라졸 투여군에서 8%, 위약 투여군에서 4% 발생하였다. 소아(13–17세) 정신분열병에 대한 단기간 위약대조 임상시험에서, 정좌불능을 제외한 EPS 관련 반응은, 아리피프라졸 투여군에서 25%, 위약 투여군에서 7% 발생하였고, 정좌불능과 관련된 것은

약(1%) 및 아리피프라졸(5%). 3주간 조증에 대한 임상시험에서, 아리피프라졸과 위약 투여 환자의 평균 체중 증가는 각각 0.1 kg 및 0.0 kg이었다. 체중증가가 7% 이상인 환자의 비율을 비교한 결과는 위약군은 3%이고 아리피프라졸군은 2%였다. 리튬이나 발프로산의 보조요법으로 양극성 조증에 대한 6 주간 임상시험에서 평균 체중 증가는 아리피프라졸 투여군과 위약 투여군이 각각 0.6 kg, 0.2 kg이었다. 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율은 위약 투여군이 4%이었던 것에 비해 아리피프라졸 투여군은 3% 이었다. 항우울제에 아리피프라졸을 부가한 임상시험에서, 피험자는 8주간 항우울제를 복용하였고, 6주간 이어서 기존 항우울제에 아리피프라졸 또는 위약을 부가적으로 복용 받았다. 아리피프라졸을 부가적으로 투여받은 환자는 체중이 1.7kg 증가하였고, 위약을 투여받은 환자는 0.4kg의 증가하였다. 7% 이상 체중 증가한 환자의 비율은 위약군이 1%였던 것에 비해, 아리피프라졸 부가요법군은 5%였다. 소아(6–17세) 자폐장애 환자에 대한 두 건의 단기간, 위약대조 임상시험에서 평균 체중은 아리피프라졸 투여군에서 1.6 kg, 위약 투여군에서 0.4 kg 증가하였다. 그리고, 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율은 아리피프라졸 투여군에서 26%, 위약 투여군에서 7%이었다. 소아(6–18세) 뚜렛 장애 환자에 대한 단기간, 위약대조 임상시험에서 평균체중은 아리피프라졸 투여군에서 1.6 kg, 위약 투여군에서 0.2 kg 증가하였다. 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율은 아리피프라졸 투여군에서 28%, 위약 투여군에서 7%이었다. 다음의 표 10은 장기간(26주) 위약대조 아리피프라졸 임상시험에서, baseline을 기준으로 한 평균체중변화와 7%이상 체중의 증가 요건을 만족한 환자 비율을 BMI기준으로 분류한 것이다. 평균 체중 증가가 없었더라도, 아리피프라졸군은 7% 이상 체중이 증가한 환자가 더 많은 경향을 보였다.

표 10. BMI를 기준으로 분류한 체중변화 결과: 정신분열병에 대한 위약대조 시험, 안전성 샘플

	BMI〈23		BMI 23–27		BMI〉27	
	위약(N=54)	아리피프라졸(N=59)	위약(N=48)	아리피프라졸(N=39)	위약(N=49)	아리피프라졸(N=53)
평균체중변화(kg)	–0.5	–0.5	–0.6	–1.3	–1.5	–2.1
7%이상 체증증가한 비율(%)	3.7%	6.8%	4.2%	5.1%	4.1%	5.7%

다음의 표 11은 아리피프라졸을 장기간(52주) 투여했을 때 baseline을 기준으로 한 평균체중변화와 7% 이상의 체중 증가 요건을 만족한 환자 비율을 BMI 기준으로 분류한 것이다.

표 11. BMI를 기준으로 분류한 체중변화 결과: 정신분열병에 대한 활성대조 시험, 안전성 샘플

	BMI〈23(N=314)	BMI 23–27(N=265)	BMI〉27(N=260)
평균체중변화(kg)	2.6	1.4	–1.2
7%이상 체증증가한 비율(%)	30%	19%	8%

(18) ECG 변화

정신분열병, 양극성 조증, 또는 주요우울장애 환자에 대한 위약 대조 임상시험에 대한 종합적인 분석에서 아리피프라졸과 위약 군간을 비교하면 ECG 수치에 있어서 잠재적으로 중요한 변화가 발생한 환자의 비율에 큰 차이가 없었다. 심박수의 중앙값은 위약투여군에서는 증가하지 않았지만, 아리피프라졸 투여군에서는 2 beats/minute 가량 증가하였다.

(19) 임상시험에서 관찰된 기타 소견 : 장기간, 이중맹검, 위약대조 임상시험들에서의 이상반응

정신분열병 환자에 대하여 아리피프라졸과 위약을 비교한 26주간의, 이중맹검 임상시험에서 보고된 이상반응들은 떨림[아리피프라졸 8%(12/153), 위약 : 2%(3/153)]을 제외하고는, 단기, 위약대조 시험들에서와 일치했다. 이 시험에서, 떨림은 대부분 경미한 정도로 발생하였고(경증(8/12), 중등증(4/12)), 치료 초기(9/12≤49일) 한정된 기간(7/12≤10일) 동안 발생하였다. 떨림으로 아리피프라졸 투여를 중단한 예는 거의 없었다(<1%). 또한, 장기간(52주), 활성 대조 시험에서, 아리피프라졸 투여 환자의 떨림 발생률은 5%(40/859)였다. 양극성 장애에 대한 장기간 시험에서도 비슷한 결과가 나타났다.

(20) 아리피프라졸의 시판 전 평가 중 발생한 기타 이상반응

다음은 13,543명의 성인환자에 대한 데이터베이스 내에서, 어떠한 형태의 임상 시험이든지 아리피프라졸을 1일 2 mg 이상 반복 투여한 환자에서 보고된 이상반응(앞에서 정의)을 반영하는 MedDRA용어의 리스트이다. 약물과의 인과관계 성립이 가능하다고 평가된 이상약물반응 중, 더 흔하게 발생하는 것은 제외하고 모두 포함되어 있다. 또한, 의학적이거나 임상적으로 의미가 있는 이상반응, 특히 처방의에게 유용하거나 약리학적으로 설명될 수 있는 이상반응을 포함한 것

지만, 이러한 소견은 체계적이지 않았으므로 이러한 제한된 경험을 바탕으로 중추신경작용 약물이 일단 시판되고 나서 어느 정도 오용, 전용 그리고/또는 남용될지 예측하는 것은 불가능하다. 따라서, 환자의 약물남용 기왕력에 대해 주의깊게 평가해야 하고 이러한 환자에 대해서는 이 약의 오용 또는 남용의 증거(예, 내성 발현, 용량 증가, 약을 얻으려는 행동)가 있는지 면밀히 관찰해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정, 100정

[문의전화] 본사: (02)2021-9300, 소비자상담실: 080-023-1897(수신자요금부담)

[제조자] 동화약품(주), 본사 : 서울특별시 중구 서소문로9길 14, 공장 : 충청북도 충주시 충주산단1로 167

본 의약품은 KGMP 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우 공정거래위원회고시 소비자분쟁해결 기준에 의거, 구입처를 통하여 교환 또는 환불 받을 수 있습니다. 본 의약품에 대한 자세한 허가사항은 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조해주시기 바랍니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2014년 1월 22일) 이후 변경된 내용은 www.dong-wha.co.kr에서 확인하실 수 있습니다.

1401

→ 뒷면계속

동화약품
SINCE1897