조현병, 양극성장애 치료제
영진 올란자핀정 5mg 10mg
(올란자핀)
30001797A0

30001797A0
전문의약품

영진약품

조현병, 양극성장애 치료제

영진 올란자핀정 5mg 10mg (올란자핀)

YUNGJIN OLANZAPINE Tab. 5mg 10mg

[원료약품의 분량] 이 약 1정 중

• 영진올란자핀정10밀리그램

유효성분: 올란자핀(EP) ············ 10.0mg

첨가제(동물유래): 유당수화물(기원동물:소, 사용부위:우유)

기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 시트르산나트륨수화물, 오파드라이AMB흰색(80W68912), 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

• 영진올란자핀정5밀리그램

유효성분: 올란자핀(EP) ············ 5.0mg

첨가제(동물유래): 유당수화물(기원동물:소, 사용부위:우유)

기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 시트르산나트륨수화물, 오파드라이AMB흰색(80W68912), 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]

- 영진올란자핀정10밀리그램: 흰색의 원형 필름코팅정제
- 영진올란자핀정5밀리그램: 흰색의 원형 필름코팅정제

[효능·효과]

1. 조현병
2. 양극성장애 – 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료
   – 올란자핀 투여로 조증삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서 양극성 장애의 재발방지
   – 양극성장애 I형과 관련된 우울삽화의 급성 치료

[용법·용량]

이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어져야 한다. 일반적인 일일 권장용량 10 mg을 초과하는 용량증가는 적절한 임상평가 후에만 권고된다.

1. 성인

1) 조현병

(1) 초기 권장 용량은 올란자핀으로서 1일 1회 5~10 mg이다.

(2) 유지치료: 이 약의 투약기간이 얼마나 오랫동안 지속되어야 하는지에 대해 명확한 답을 내리기는 어렵지만 약 8주간 이 약을 복용한 후 증상이 안정된 조현병 환자들을 대상으로 1일 10~20 mg의 용량으로 8개월 동안 유지 치료한 위약대조 연구에서 그 유효성이 입증되었다. 적정용량의 유지치료의 필요성 여부는 간헐적으로 평가되어야 한다.

2) 양극성장애

(1) 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료
초기 용량으로 단독 요법 시에는 이 약으로서 1일 1회 15 mg을, 리튬 또는 발프로산의 보조요법 시에는 1일 1회 10 mg을 투여한다.

(2) 양극성 장애에 있어서 재발방지
초기 권장용량은 1일 1회 10 mg 이다. 조증의 치료를 위해 이 약을 투여 받아온 환자의 경우에는 재발방지를 위해 동일한 용량을 계속 투여한다. 새로운 조증, 혼재성 또는 우울삽화가 나타나면 임상적 징후에 따라 기분 증상을 치료하기 위한 보조요법과 함께(필요한 용량을 최적화하여) 이 약의 투여가 지속되어야 한다.

3) 조현병과 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료, 양극성장애에 있어서 재발방지에 있어서 1일 투여량은 임상상태에 기초하여 1일 5 mg 에서 20 mg의 범위 내에서 계속하여 조정될 수 있다. 초기 권장용량을 초과한 용량의 증가는 적절한 임상적 평가가 있은 후에 한하여 추천되며, 일반적으로 24시간 이상의 간격을 두고 증량해야 한다. 이 약의 투여를 중단할 경우에는 신중하게 용량을 점차적으로 감량해야 한다.

4) 양극성장애 I형과 관련된 우울삽화의 급성 치료
올란자핀으로서 1일 1회 5mg으로 투여를 시작하여, 1일 1회 10mg으로 증량한다. 취침 전에 이 약을 투여하도록 하고 연령, 증상에 따라 적절하게 증감하되, 1일 투여량은 20mg을 초과하지 않도록 한다.
음식물이 약물 흡수에 영향을 주지 않으므로 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

2. 특이 집단에서의 투여

1) 고령자
임상요인의 충분한 근거가 있을 때 1일 5 mg 이하의 용량으로 시작하는 것이 고려될 수 있다.

2) 신장이나 간기능 장애 환자
초회 용량으로서 저용량(5 mg)을 고려해야 한다. 중등증의 간부전(간경화, Child-Pugh 등급 A 또는 B)의 경우, 초회 용량은 5 mg 이며 주의하여 증량하여야 한다.

3) 이 약의 대사를 지연시키는 복합적 요인(여성, 고령, 비흡연상태)를 가진 환자의 경우도 낮은 용량으로 시작될 수 있다.

3. 주의할 점(구강정에 한함.)

이 약은 부서지기 쉬우므로 겉포장에서 꺼내어 블리스터(Blister) 뒤쪽의 금속박막(foil)을 벗겨서 개봉한다. 개봉 시 금속박막을 통해 정제를 누르지 않는다. 블리스터를 개봉한 즉시 건조한 손으로 정제를 꺼내어 그대로 구강에 넣는다. 정제는 타액 중에서 빠르게 분해되므로 음료와 함께 또는 음료 없이 삼킬 수 있다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome : NMS) : NMS는 항정신병약 투여와 관련된, 생명을 위협할 수도 있는 상태이다. 이 약 투여와 함께 발생한 NMS가 보고된 바 있다. NMS의 임상적 증상은 이상고열, 근육강직, 정신상태의 변화, 자율신경의 불안정성(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한, 심장율동부정(cardiac dysrhythmia)) 등이다. 또한 creatine phosphokinase의 상승, 미오글로빈뇨증(횡문근 변성), 그리고 급성 신부전 등의 징후가 나타날 수 있다. 만약 환자가 NMS를 암시하는 증상이 있거나, NMS의 임상적인 증상이 없이 원인 불명의 고열이 있을 경우에는 이 약을 포함한 모든 항정신병약 사용을 중단해야 한다. NMS로부터 회복된 후 환자가 항정신병 약물의 치료를 필요로 하는 경우, NMS의 재발이 보고된 적이 있으므로 환자에 대하여 신중하게 모니터링 하여야 한다.

2) 이 약은 치매와 연관된 정신병과/또는 행동장애의 치료에 대하여 허가받지 않았으며, 사망률과 뇌혈관 장애의 위험성 증가로 인하여 이 특정한 환자군에 대한투여가 권장되지 않는다. 치매와 연관된 정신병과/또는 행동장애를 가진 노인 환자(평균 연령 : 78세)를 대상으로 한 위약 대조 임상시험들(6~12주간)에서, 위약을 투여받은 환자에 비하여 이 약을 투여받은 환자에서 사망률이 2배 증가했다(각각, 1.5%대 3.5%). 높은 사망률은 이 약의 용량(평균 1일 용량 4.4 mg) 또는 투여기간과 관련되어 있지 않았다. 이 환자군에 있어서, 사망률 증가의 소인이 될 수 있는 위험 인자들은 65세를 넘는 연령, 삼킴곤란, 진정, 영양실조 및 탈수증, 폐질환(예, 흡입(aspiration)이 있거나 없는 폐렴), 또는 벤조디아제핀류의 병용 등이 있다. 그러나 이러한 위험 인자들과는 관계없이, 사망률은 위약투여 환자들에서 보다는 이 약 투여 환자들에서 더 높았다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다.

3) 동일한 임상시험들에서, 사망례를 포함한 뇌혈관 이상반응(예를 들어, 뇌졸중, 일시적인 허혈성 발작)이 보고되었다. 위약 투여 환자들에 비하여 이 약 투여환자들에서 뇌혈관 이상반응이 3배 증가하였다(각각, 0.4% 대 1.3%). 뇌혈관 이상반응이 나타난 모든 이 약 및 위약 투여 환자들은 기존의 위험인자를 가지고 있었다. 75세를 넘는 연령과 혈관성/혼합형 치매가 이 약 투여와 관련된 뇌혈관 질환의 위험인자로 확인되었다. 이 임상시험들에서 이 약의 효능은 확립되지 않았다.

4) 지연운동이상증(Tardive Dyskinesia) : 대조임상시험에서 이 약 투여는 응급처치를 요하는 운동장애의 발현률이 통계적으로 유의하게 낮았다. 그러나 항정신병약물을 장기간 사용하였을 때 지연운동이상증의 위험성은 증가하였으므로 이 약을 투여하고 있는 환자에서 지연운동이상증의 징후 또는 증상이 발현되면 용량을 줄이거나 투여 중단을 고려해야 한다. 이와 같은 증상들은 일시적으로 악화되거나, 치료 중지 후에도 발생할 수 있다. 이러한 증후군의 발생율은 여성고령자에게서 가장 높고, 투여기간 및 총 누적용량이 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타났다.

5) 항정신병약 치료기간동안 환자의 임상적 상태가 개선되기까지는 몇일에서 몇주까지 소요될 수 있다. 이 기간 동안 환자에 대한 세심한 관찰이 필요하다.

6) 케톤산증 또는 혼수와 종종 관련되어 과혈당증 또는 당뇨병의 발현 또는 악화되는 사례가 때때로 보고되었으며 사망에 이르는 치명적인 경우도 몇 예 보고된 바 있다. 몇몇의 사례에서 체중의 증가는 상기 증상들에 대하여 하나의 소인이 될 수도 있다. 적절한 임상적 모니터링이 항정신병 약물 가이드라인에 따라 권고된다. 이 약을 포함하여 항정신병약물을 투여 받는 환자들은 고혈당증의 징후 및 증상(다음증, 다뇨증, 다식증 및 쇠약)에 대해 관찰하여야 하고 당뇨병 환자 혹은 당뇨병에 대한 위험인자가 있는 환자들은 혈당조절 악화에 대해 정기적으로 모니터링 하여야 한다. 체중도 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 이 약의 투여를 시작할 때에는 상기 이상반응이 나타날 경우가 있음을 환자 및 그 가족에게 충분히 설명하고, 구갈, 다음, 다뇨, 빈뇨 등의 이상에 주의하고 이와 같은 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중단하고 의사의 진료를 받도록 지도하여야 한다.

7) 위약대조군 임상시험의 이 약 치료 환자에서 지질에서의 바람직하지 않은 변화가 관찰되었다. 지질변화는 이상 지질 혈증 환자 및 지질장애 발현의 위험요소가 있는 환자에서 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다. 이 약을 포함한 항정신병 약물로 치료를 받는 환자들은 항정신병 약물 가이드라인에 따라 지질에 대한 정기적인 모니터링을 실시하여야 한다.

8) 이 약 투여를 갑작스럽게 중단할 경우, 발한, 불면증, 진전, 불안증, 구역 또는 구토와 같은 급성증상이 드물게(≥1/10,000에서 〈1/1,000) 보고되었다. 이 약 투여를 중단할 경우, 점진적인 감량이 고려되어져야 한다.

9) 파킨슨병 환자에서, 도파민 효능제와 연관된 정신병적 증상에 대하여 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 임상시험 결과, 파킨슨 증상의 악화와 환각증상이 매우 흔하게, 위약보다 빈번하게 보고되었고 정신병적 증상의 치료에 있어서 위약보다 이 약이 효과적이지 않았다. 이러한 임상시험들에서 환자들은 먼저 파킨슨증 치료 약물(도파민 효능제)의 최저 유효용량에서 안정화되는 것이 요구되어 졌고 임상시험 기간 동안 동일한 파킨슨증 치료약물 및 용량을 유지하고 있어야 했다. 이 약 투여는 1일 2.5 mg에서 시작하여 시험자의 판단에 따라 1일 최대 15 mg까지 적정되었다.

10) 급성심장사 : 시판 후 조사에서 이 약을 투여한 환자에서 급성심장사가 보고되었다. 추적 관찰 코호트 연구에서 이 약을 투여한 환자에게서 예상되는 급성 심장사의 위험이 항정신병약을 투여하지 않은 환자보다 2배 높게 나타났다. 이 연구에서 이 약의 위험성은 통합 분석에 포함되어 있는 비정형 항정신병약의 위험성과 유사하였다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 폐쇄각녹내장 환자
3) 에피네프린을 투여중인 환자
4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.(유당 함유 제제 한함)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

1) ALT 그리고/또는 AST가 상승된 환자, 간장애의 징후 및 증상이 있는 환자, 기존질병으로 간 저장기능이 제한된 환자, 그리고 간독성의 가능성이 있는 약물을 사용하고 있는 환자
특히 치료 초기에는 일시적이며 증상이 없는 간 아미노트랜스퍼라제, ALT, AST의 상승이 흔히 나타난다. 치료 중 ALT 그리고/또는 AST가 상승한 경우에는, 추후 진행상황을 알아보며 투여량 감량도 고려해야 한다. 간염으로 진단된 경우에는 이 약 투여는 중단해야 한다.

2) 발작의 병력이 있거나 발작의 역치를 낮출 수 있는 요인이 있는 환자
이 약 투여 시 발작이 발생한 사례가 때때로 보고된 바 있다.

3) In vitro에서 이 약 투여 시 항콜린성 작용이 있었지만, 임상시험에서는 관련된 반응의 발현율이 낮았다. 그러나 동반 질환(concomitant illness)이 있는 환자에 대하여 이 약을 투여한 임상적 경험이 제한적이므로 전립선 비대증, 마비성 장폐쇄증 또는 관련 질환이 있는 환자에 대하여 처방할 때에는 주의를 요한다.

4) 알코올 섭취자, 다른 중추신경계작용약물 또는 도파민 효능제를 복용하는 환자

5) 백혈구 그리고/또는 호중구 수치가 원인과 상관없이 낮은 환자, 호중구 감소증을 유도할 수 있다고 알려진 약물 치료를 받고 있는 환자, 약물에 의한 골수억제/독성의 병력이 있는 환자, 동반질환에 의한 골수억제 병력의 환자, 방사선 치료 또는 화학요법으로 인한 골수억제 환자, 그리고 과호산구증가증 또는 골수증식성 질환이 있는 환자 클로자핀과 관련된 호중구감소증 또는 무과립구증의 병력이 있는 환자 32 명에게 이 약을 투여하였을 때 기준시점에서 호중구 수의 감소는 관찰되지 않았다.

6) 실신, 또는 저혈압 및 /또는 서맥 발생 위험성이 있는 심혈관계 질환(심근경색, 허혈성 심부전 또는 전도 이상의 병력)을 가진 환자, 뇌혈관질환 및 저혈압을 일으키게 할 수 있는 소인을 가진 증상(탈수, 혈량 저하증, 항고혈압 약물의 투여)이 있는 환자. 고령자에 대한 이 약 투여 임상시험에서 기립성 저혈압이 관찰되었으므로 다른 항정신병약과 마찬가지로 65세 이상의 환자의 경우에는 주기적인 혈압 측정을 하도록 권장한다.

7) 고령환자, 선천성 QT 연장 증후군 환자, 울혈심부전, 심장과증식, 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증이 있는 환자 등에 대하여 QTc 간격을 연장하는 약과 이 약을 병용투여 환자
임상시험에서 이 약 투여 받은 환자들에서 임상적으로 유의한 QTc 연장(치료 전 QTcF〈500 msec인 환자에서 치료 후 임의의 시점에서 Fridericia QT correction [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec])은 흔하지 않았고(1/1,000 ~ 1/100) 위약에 비해 심장 이상과 관련하여 유의한 차이가 없었다. 그러나 다른 항정신병약과 마찬가지로 이 약을 병용투여 시 주의를 해야 한다.

8) 당뇨병 환자, 당뇨병의 병력이 있는 환자, 당뇨병의 가족력, 고혈당 또는 비만 등의 당뇨병 위험인자를 가지고 있는 환자
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
10) 자살관념 또는 자살시도의 기왕력자, 자살관념이 있는 환자
11) 뇌의 기질적 장해가 있는 환자
12) 충동성이 높은 동반질환을 가진 환자

4. 이상반응

1) 성인

(1) 임상시험에서 이 약 투여와 함께 가장 빈번하게(≥ 1/100) 나타나는 이상반응은 졸음과 체중증가, 호산구증가증, 프로락틴, 콜레스테롤, 혈당 및 중성지방 수치 상승, 당뇨, 식욕 증가, 정좌불능증, 파킨슨증, 백혈구감소증, 중성구감소증, 운동 이상증, 기립성 저혈압, 항콜린 작용, 간 트랜스아미나제의 일시적인 증상이 없는 상승, 발진, 무력증, 피로, 발열, 관절통, 알칼리 인산분해효소 증가, 감마 글루타밀 전이효소(GGT) 상승, 요산 상승, 크레아틴인산활성효소 상승, 부종이었다. 체중 증가는 치료 전의 낮은 체질량지수(BMI) 및 초기 투여량이 15 mg 이상인 것과 관련이 있었다.

(2) 임상시험에서, 기준시점의 혈당치가 140 mg/dL 이하인 환자에서 160 mg/dL 이상 200 mg/dL미만(잠재적인 과혈당을 암시)인 경우뿐만 아니라 200 mg/dL이상(잠재적인 당뇨를 암시)인 경우도 가끔 관찰되었다. 임상시험(N=107)에서, 평균 트리글리세라이드치가 공복 시 정상 상한치의 2배 이상인 경우가 종종(발현율 1.9 %) 나타났으나, 공복 시 정상 상한치의 3배 이상인 경우는 관찰되지 않았다.

(3) 다음 표는 자발적 보고 및 임상 시험에서 관찰된 이상반응보고와 실험실 검사 결과를 나타낸 것이다. 각 빈도 분류 내에서, 이상 반응은 중대성이 높은 순서로 나타내었다. 명시된 빈도 용어는 다음과 같다: 매우 자주(≥1/10), 자주(≥1/100에서 〈1/10), 때때로(≥1/1,000에서 〈1/100), 드물게(≥1/10,000에서 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000), 빈도불명(입수된 자료로부터 평가가 불가능함)

혈액 및 림프계 – 자주 : 호산구증가증, 반상출혈, 백혈구감소증[10], 중성구감소증[10] – 때때로 : 빈혈, 청색증, 백혈구증가증, 림프절병증 및, 호중구감소증 – 드물게 : 정상 적혈구 빈혈, 고혈소판증, 혈소판감소증[11]
면역계 – 때때로: 과민반응[11]
대사 및 영양계 – 매우 자주 : 체중 증가[1] – 자주 : 식욕 증가, 혈당수치 상승[4], 중성지방수치 상승[2,5], 말초부종, 콜레스테롤 수치 상승[2,3], 당뇨 – 때때로 : 산증, 알칼린포스파타제 증가, 빌리루빈혈증, 탈수, 고콜레스테롤혈증, 고혈당, 고지혈증, 고요산혈증, 저혈당증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 하지부종, 상지부종, 고칼륨혈증, 일부 치명적 증례를 포함한 때때로 케톤산증 또는 혼수와 관련된 당뇨의 발현 또는 악화[11] – 드물게 : 통풍, 고나트륨혈증, 저단백혈증, 케톤증, 수분중독, 체온저하[12]
신경계 – 매우 자주 : 졸음, 현기증, 알츠하이머 질환이 있는 환자에서 비정상적인 보행, 불면증, 우울증 – 자주 : 어지러움, 정좌불능[6], 파킨슨증[6], 운동이상증[6], 모든 추체외로 이상, 인격장애(비공격성 못마땅한 행동), 진전, 과다근육긴장증, 발음장애, 감각이상, 무감동, 혼동, 이상황홀감, 협동운동장애, 비정상적 꿈, 망상, 감정적 불안정성, 조증반응, 조현병 반응 – 때때로 : 운동불능증, 알코올 남용, 반사회적 반응, 조화운동 불능, CNS 자극, 톱니바퀴 경축, 헛소리, 치매, 이인증, 말더듬증, 얼굴마비, 감각저하, 운동감소증, 근육긴장 저하, 리비도 감소, 리비도 증가, 강박증상, 공포증, 신체화, 흥분제 남용, 혼미, 지연운동이상증[11], 현훈, 금단증후군, 자살시도, 기억상실[9], 발작(대부분의 증례에서 발작의 병력 또는 발작에 대한 위험 인자가 보고되었다.)[11], 근육긴장이상(안구운동 포함)[11], 하지불안증후군[11] – 드물게 : 입주위 마비, 혼수, 뇌병증, 신경통, 신경병증, 안구진탕, 마비, 거미막하 출혈, 담배 남용, 신경이완제악성증후군[12], 금단증상[7,12]
심혈관계 – 매우 자주: 기립성 저혈압[10] – 자주 : 빈맥, 고혈압 – 때때로 : 저혈압 또는 실신을 동반하거나 동반하지 않는 서맥, 심방세동, 뇌혈관 사고, 울혈성 심부전, 심정지, 출혈, 편두통, 창백, 심계항진, 혈관확장, 심실주기외 수축, QTc 연장, 혈전색전증(폐 색전증 및 심정맥 혈전증 포함) – 드물게 : 동맥염, 심부전 및 폐색전증 – 매우 드물게 : 심실세동, 갑작스런 사망
내분비계 – 때때로 : 당뇨병 – 드물게 : 당뇨성 산증 및 갑상선종
소화기계 – 자주 : 변비와 구갈을 포함한 경증이고 일시적인 항콜린성 효과, 소화불량, 구토, 타액분비 증가 – 때때로 : 삼킴곤란, 식도염, 대변실금, 위염, 위장염, 치은염, 흑색변, 구내궤양, 구역, 구강 칸디다증, 치주농양, 직장출혈, 구내염, 혀 부종, 치아우식, 설사, 복부팽만감[9] – 드물게 : 아프타 구내염, 장염, 트림, 식도궤양, 설염, 장폐쇄증, 장폐쇄, 혀의 변색, 췌장염[11]
호흡기계 – 자주 : 비염, 기침증가, 인두염, 호흡곤란 – 때때로 : 무호흡, 천식, 코피[9], 객혈, 과다호흡, 저산소증, 후두염, 목소리 변화 – 드물게 : 무기폐, 딸꾹질, 호흡저하, 폐부종, 협착음
간담계 – 자주 : 특히 치료초기에 간 트랜스아미나제(ALT, AST)의 일시적이고 증상이 없는 증가 – 드물게 : 간 지방침착, 간염(간세포, 담즙정체 또는 복합성 간 손상 포함)[11] – 매우 드물게 : 황달
피부와 피하 조직 – 자주 : 발한, 발진 – 때때로 : 광민감반응, 여드름, 피부건조, 탈모증, 접촉성 피부염, 습진, 반구진성 발진, 가려움, 지루, 피부변색, 피부궤양, 두드러기, 수포성 발진, 탈모 – 드물게 : 다모증, 농포성 발진 – 빈도불명 : 호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
전신 이상 및 투여부위 – 자주 : 무력증, 발열[10], 요통, 흉통, 치통 및 독감증후군, 주사부위 통증, 피로, 부종 – 때때로 : 복부비대, 오한, 얼굴부종, 의도적 상해, 권태, 칸디다증, 목의 통증, 목의 경축, 골반통, 광민감반응, 복통 – 드물게 : 숙취, 돌연사
근골격계 및 결합조직 – 매우 자주 : 관절강직, 단일수축 – 자주 : 관절염, 관절증, 다리 경련, 근무력증, 관절통[9] – 드물게 : 뼈의 통증, 윤활낭염, 근육병증, 골다공증, 류마티스관절염, 횡문근융해[11]
특수감각 – 자주 : 약시, 시각이상, 결막염 – 때때로 : 조절 비정상, 안검염, 백내장, 난청, 복시, 안구건조, 귀의 통증, 안출혈, 안염, 눈의 통증, 안구 근육 비정상, 미각이상, 이명 – 드물게 : 각막병변, 녹내장, 각막결막염, 황반 색소침착 저하증, 동공수축, 동공확대, 색소침착 수정체
신장 및 비뇨기계 – 자주 : 요실금, 요로감염, 월경통, 질염 – 때때로 : 비정상적 사정, 무월경, 유방통증, 방광염, 월경감소, 배뇨장애, 여성 유즙분비, 여성형 유방증, 혈뇨, 발기부전, 월경증가, 월경과다, 자궁출혈, 다뇨증, 월경전 증후군, 농뇨, 빈뇨, 뇨저류, 핍뇨, 자궁 섬유화 비대, 질출혈, 소변 지체[11] – 드물게 : 알부민뇨, 유방비대, 유방염, 소변감소증
유방 및 생식계 – 자주 : 남성-발기부전, 양성모두-성욕감소 – 때때로 : 여성-무월경, 유즙과다분비, 가슴확대/남성-여성형유방, 가슴확대 – 드물게 : 지속 발기증[12]
검사치에 대한 영향 – 매우 자주 : 혈장 프로락틴 수치 상승[8] – 자주 : 알칼리 인산분해효소 증가[10], 크레아틴인산활성효소 상승[11], 감마 글루타밀 전이효소(GGT)(U/L) 상승[10], 요산(μmol/L) 상승[10] – 때때로 : 총 빌리루빈 증가
임부, 산후기 및 출생전후기에 대한 영향 – 빈도불명: 신생아에서의 금단증상

[1] 임상적으로 유의한 체중증가가 모든 치료 전 신체질량지수(BMI) 범주에 걸쳐 관찰되었다. 단기치료 후(median duration: 47일), 치료 전 체중의 7% 이상의 체중증가가 매우 자주(올란자핀 22.2% vs 위약 3% – 올란자핀 노출에서부터 7% 체중증가 소요기간의 중앙 값 = 8주) 나타났고, 15% 이상의 증가가 자주(올란자핀 4.2% vs 위약 0.3% – 올란자핀 노출에서부터 15% 체중증가 소요기간의 중앙 값 = 12주) 그리고 25% 이상 증가가 때때로(0.8%) 나타났다. 장기 노출(최소 48주)로 치료 전 체중의 7% 이상, 15% 이상 그리고 25% 이상의 체중증가가 나타난 환자들이 매우 자주 관찰되었다.(각각, 64.4%, 31.7% 및 12.3%).

[2] 치료 전에는 공복에 정상 수치였으나(〈5.56 mmol/L), 높은 수치로 상승함(≥ 7mmol/L). 공복 혈당은 치료 전에 기저치였으나(≥5.56 – 〈7 mmol/L) 높은 수치(≥7mmol/L)로 변하는 경우가 자주 나타났다.

[3] 공복 지질 수치(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방)의 평균치 상승이 치료 전에 지질 조절이상(lipid dysregulation)의 증거가 없는 환자에서 더 크게 나타났다.

[4] 치료 전에는 공복에 정상 수치였으나(〈5.17mmol/L) 높은 수치로 상승함(≥6.2mmol/L). 총 공복 콜레스테롤 수치가 치료 전에는 기저치였으나(≥5.17 – 〈6.2 mmol/L) 높은 수치(≥6.2 mmol/L)로 변한 경우가 자주 관찰되었다.

[5] 치료 전에 공복에 정상 수치이었으나(〈1.69 mmol/L), 높은 수치로 상승함(≥2.26mmol/L). 공복 상태 중성지방은 치료 전에 기저치였으나(≥1.69 mmol/L – 〈 2.26 mmol/L) 높은 수치(2.26mmol/L ≥)로 변하는 경우가 자주 나타났다.

[6] 임상시험에서 이 약 투여 환자에서의 파킨슨증과 근긴장이상 발현율은 수적으로 높았으나 위약투여군에 비해 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 약 투여군에서 파킨슨증, 정좌불능, 근긴장이상의 발현율은 용량을 조절한 할로페리돌 치료군보다 낮았다. 각 환자의 급성, 지연성 추체외로 운동 이상의 기존 병력에 대한 자세한 정보가 없어 현재 이 약이 지연운동이상증 그리고/또는 지연성 추체외로계 증후군을 적게 유발한다고 결론지을 수는 없다.

[7] 발한, 불면증, 진전, 불안, 구역, 구토와 같은 급성 증상들은 이 약을 갑자기 중단하였을 때 보고되었다

[8] 이 약을 투여한 9개의 위약 대조 임상시험(최장 12주) 분석 결과, 정상 기저 프로락틴 수치를 가진 이 약을 투여받은 환자의 약 30%에서 혈장 프로락틴의 농도가 증가하였다(위약군 10.5%).

[9] 유해사례는 올란자핀 통합 데이터베이스의 임상시험에서 확인 된 것이다.

[10] 올란자핀 통합 데이터베이스의 임상시험으로부터 측정된 값으로 평가되었다.

[11] 유해사례는 올란자핀 통합 데이터베이스를 이용하여 확인된 빈도와 함께 지속적인 시판 후 조사결과로부터 확인된 것이다.

[12] 유해사례는 올란자핀 통합 데이터베이스를 이용한 95% 신뢰구간의 상한선에서 평가된 빈도와 함께 지속적인 시판 후 조사결과로부터 확인된 것이다.

2) 장기노출(최소 48주)
체중 증가, 혈당, 총 LDL/HDL 콜레스테롤 혹은 중성지방에서 유해하고, 임상적으로 유의한 변화를 나타낸 환자의 비율이 시간에 따라 증가하였다. 9~12개월의 치료를 완료한 성인 환자에서, 평균 혈당 증가속도는 약 6개월 후에 둔화되었다.

3) 특수 모집단에 대한 추가 정보
치매를 가진 고령 환자를 대상으로 한 임상시험들에서, 위약 투여와 비교하여 이 약 투여는 사망률과 뇌혈관 이상반응의 발현율 증가와 관련이 있었다. 이 환자군에서 이 약 투여와 관련하여 매우 자주 나타나는 이상반응은 비정상 보행 및 낙상이었다. 폐렴과 요실금, 졸음, 말초부종, 졸음증, 체중증가, 무력증, 발열, 입안건조, 홍반, 환시, 체온상승 등은 자주 관찰되었다.
파킨슨병 질환과 관련하여 약물(도파민 항진제)에 의해 유도된 정신병 환자들에 대한 임상시험에서, 파킨슨 증상 및 환각의 악화가 위약군 보다 더 자주 흔하게 보고되었다.
양극성 조증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 발프로에이트를 병용하여 치료하였을 때, 4.1%에서 호중구감소증이 나타났다 : 이는 높은 발프로에이트 혈중 수치에 기인한 것일 수 있다. 이 약을 리튬이나 발프로에이트와 병용 투여하였을 때, 증가(10% 이상)한 반응으로 진전, 구갈, 식욕증가, 체중증가가 보고되었다. 또한, 언어장애가 자주 보고되었다. 이 약을 리튬이나 디발프로엑스와 병용하여 치료하였을 때, 급성치료기(6주까지)동안 환자 중 17.4%가 초기 체중으로부터 7% 이상 증가하였다. 양극성 장애 환자를 대상으로, 재발예방을 위한 장기(12개월까지) 이 약 투여에서 39.9%의 환자에서 초기체중으로부터 7%이상의 체중증가가 나타났다

4) 소아 및 청소년
청소년과 성인을 비교하기 위해 고안된 임상 시험은 실시되지 않았지만, 청소년을 대상으로 한 시험으로부터의 자료를 성인에 대한 시험과 비교하였다.
다음 표는 청소년 환자에게서(13~17세) 성인 환자에 비해 더 높은 빈도로 보고된 이상반응 또는 청소년 환자에 대한 임상 시험에서만 확인된 이상반응을 요약한 것이다. 임상적으로 유의한 체중 증가(≥7%)는 성인에 비해 청소년 모집단에서 더 높은 빈도로 발생하는 것으로 나타났다. 체중증가의 정도와 임상적으로 유의한 체중증가를 나타낸 성인 환자들의 비율은 단기간 노출보다는 장기간 노출(최소 24주)에서 훨씬 큰 것으로 나타났다. 각 빈도 분류 내에서, 이상 반응은 중대성이 높은 순서로 나타내었다. 명시된 빈도 용어는 다음과 같다 : 매우 자주(≥1/10), 자주(≥1/100에서 〈1/10)

대사 및 영양 – 매우 자주 : 체중 증가[13], 중성지방 수치 상승[14], 식욕 증가 – 자주 : 콜레스테롤 수치 상승[15]
신경계 – 매우 자주 : 진정(과다수면, 졸음증, 졸음 포함)
위장관계 – 자주 : 구갈
간담도계 – 매우 자주 : 간 아미노트랜스퍼라제 상승(ALT/AST)
검사치에 대한 영향 – 매우 자주 : 총 빌리루빈 감소, GGT 상승, 혈장 프로락틴 수치 상승[16]

[13] 단기 치료(median duration: 22일)후, 치료 전 체중에 비해 7% 이상의 체중(kg) 증가를 나타내는 경우는 매우 자주 나타났고(40.6% –올란자핀 노출에서부터 7% 체중증가 소요기간의 중앙값 = 4주), 치료 전 체중의 15% 이상 증가도 자주 나타났으며(7.1%–올란자핀 노출에서부터 15% 체중증가 소요기간의 중앙값 = 19주), 25% 이상의 증가도 자주(2.5%) 나타났다. 장기노출로(최소 24주), 치료 전 체중에 비해 89.4%가 7%이상, 55.3%가 15% 이상 그리고 29.1%가 25% 이상의 체중증가를 나타내었다.

[14] 치료 전에 공복에 정상 수준이었으나(〈1.016mmol/L) 높은 수치로 상승(≥1.467mmol/L)하였고, 공복 중성 지방은 치료 전에 경계값 수준이었으나(≥1.016 mmol/L – 〈1.467 mmol/L) 높은 수치(≥1.467 mmol/L)로 변하였다.

[15] 치료 전에 공복에 총 콜레스테롤 수치는 정상이었으나(〈4.39 mmol/L), 높은 수치로 상승한(≥5.17mmol/L) 변화가 흔하게 관찰되었다. 치료 전에 공복 총 콜레스테롤 수치가 기저치 수준이었으나(≥4.39 – 〈5.17 mmol/L), 높은 수준(≥5.17mmol/L)으로 변하는 경우가 자주 나타났다.

[16] 조현병 또는 양극성장애 1형 (조증삽화 또는 혼재삽화) 청소년 환자를 대상으로 한 6주까지의 위약대조 올란자핀 단독요법 연구에서 위약 환자의 7%, 올란자핀 환자의 47%에서 프로락틴 수치가 상승하였다. 올란자핀이 투여된 454명의 청소년 환자를 대상으로 한 임상시험 통합 분석에서 잠재적으로 관련성이 있는 임상적 증상은 월경 관련 증례(여성의 1% [2/168]), 성기능 관련 증례(여성 및 남성의 0.7% [3/454]), 유방관련 증례(여성의 2% [3/168], 남성의 2% [7/286])가 있었다.

5) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 6년 동안 8,500명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다 : 안구 운동 발작, 착란, 간대성근경련, 안구운동신경마비, 두통, 배통, 동통, 체중감소, 혈변, 경련, 경조증, 성적불쾌감, 신경과민반응, 환청, 간부전, 식욕저하, 요폐, 신우신염, 심전도이상, 동공부동증, 사경

6) 양극성장애 I형과 관련된 우울삽화 치료에 대한 임상시험에서, 총 485명의 환자중 302명(62.3%)에서 부작용이 나타났다. 주요한 부작용은 체중증가(26.4%), 졸림(15.1%), 식욕항진(13.2%), 진정(5.4%), 과다수면증(5.2%)이었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 졸음과 어지러움을 유도할 수 있으므로, 환자는 자동차 운전을 포함하여 위험한 기계를 작동할 때에는 주의해야 한다.

2) 혈액학적 영향 : 이 약은 특히 최초의 용량증가 기간 동안 어지러움, 빈맥 및 일부환자에서는 실신과 관련된 기립성저혈압을 유발할 수 있다. 경구용 이 약 요법의 경우, 1일 5 mg 투여로 치료를 시작하면 기립성저혈압과 실신의 위험성을 최소화 할 수 있다('신중투여' 항 참조).

3) 트랜스아미나제 상승 : 이 약 투여에 의해 트랜스아미나제 상승이 발생할 수 있으므로 간 손상의 징후 및 증상이 있는 환자, 기존에 간 질병이 있는 환자 및 잠재적으로 간독성이 있는 약물을 투여하고 있는 환자들에 대해서는 주의해야 하며 정기적인 검사를 권장한다.

4) 체온조절 : 항정신병 약물로 인해 체온을 감소시키는 능력이 교란될 수 있으므로 심한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린활성을 가진 약물의 병용투여 또는 탈수상태와 같이 체온 상승을 일으킬 수 있는 상태를 가진 환자에게 적절한 처치를 권장한다.

5) 자살 : 조현병과 양극장애에서는 자살시도의 가능성이 있으므로, 약물투여와 함께 고위험 환자에 대한 면밀한 감독이 수반되어야 한다.

6) 이 약 치료와 관련하여 일시적인 정맥 혈전 색전증(venous thromboembolism)이 매우 드물게 보고되었다. 정맥 혈전 색전증의 발생과 이 약 치료와의 인과 관계는 성립되지 않았다. 그러나 조현병 환자에서 흔히 후천적인 정맥 혈전 색전증 위험인자가 나타나므로, 환자의 부동 상태(immobilization)와 같은 정맥 혈전 색전증의 모든 가능한 위험 인자를 확인하고 예방책을 취해야 한다.

7) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증 : 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병약물과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇달간 총혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인 없이 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수〈1000/㎣)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링한다.

8) 이 약을 복용할 때 구강에 넣으면 구강 내에서 급속히 타액에 확산되기 때문에 쉽게 삼킬 수 있다. 구강 내에서 이 약을 원형 그대로 제거하기 어렵다. 이 약은 부서지기 쉬우므로 블리스터를 개봉한 즉시 복용하여야 한다. 이 약은 물 또는 다른 적합한 음료(오렌지 주스, 사과주스, 우유 또는 커피)와 함께 복용할 수 있다(구강정에 한함.).

9) 양극성장애 I형과 관련된 우울삽화 환자에게 이 약을 투여하는 경우 아래의 사항에 주의하여야 한다.

(1) 해외에서 실시된, 주요 우울 장애 등의 정신 질환(양극성장애의 우울증상을 포함)을 가진 환자를 대상으로 한, 항우울제의 단기간 위약 대조 임상시험을 종합 분석한 결과, 24세 이하의 환자에서 자살관념 및 자살시도 발현 위험이 위약군에 비해 항우울제 투여군에서 높게 나타났다. 25세 이상의 환자에서는 자살관념 및 자살시도 발현 위험이 상승하지 않았으며, 65세 이상에서는 감소하였다.

(2) 우울증 증상을 나타내는 환자는 자살관념 및 자살시도의 위험이 있으므로, 이러한 환자는 이 약 투여 초기 및 투여량을 변경하는 경우, 환자의 상태 및 질병의 상태의 변화를 주의깊게 관찰하여야 한다.

(3) 불안, 초조, 흥분, 공황 발작, 불면, 자극과민성(Irritability), 적개심, 공격성, 충동성, 좌불안석증/정신운동성 안절부절증 등이 보고되었다. 그 인과관계는 명확하지 않으나, 이러한 증상 및 행동이 나타난 환자에서 기저질환의 악화 또는 자살관념, 자살시도 및 자해행위가 보고되었다. 환자의 상태 및 질병의 상태 변화를 주의 깊게 관찰함과 동시에 이러한 증상이 악화되는 경우에는 복용량을 증량하지 않고 서서히 감량하여 중지하는 등 적절한 조치를 취하여야 한다.

(4) 자살목적으로 과량 복용하는 것을 방지하기 위하여 자살경향이 있는 환자에게 처방하는 경우에는, 1회 처방 시 처방일수를 최소한으로 하여야 한다.

(5) 자살관념이나 자살시도, 흥분, 공격성, 자극과민성(Irritability) 등의 행동의 변화 및 기저질환의 악화가 나타날 위험 등에 대해 가족에게 충분하게 설명하고 의사와 긴밀하게 상의하도록 지도하여야 한다.

6. 상호작용

* 상호작용 시험은 성인에 대해서만 수행되었다.

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용

(1) 이 약은 CYP1A2에 의하여 대사되므로 이 동위효소를 특이적으로 유도하거나 억제하는 물질은 이 약의 약물학적 동태에 영향을 줄 수 있다.

(2) CYP1A2 유도 : 이 약의 대사는 흡연과 카르바마제핀에 의하여 유도될 수 있으며 이는 이 약 농도를 감소시킬 수 있다. 오메프라졸과 리팜핀 등 CYP1A2 또는 glucuronyl transferase 효소를 유도하는 약물은 이 약의 청소율을 증가시킨다. 이 약 청소율의 증가는 단지 경도(slight)내지 중등도(moderate)로 나타났다. 임상적 결론은 제한적일 수 있으나, 임상적 모니터링이 권장되며, 필요하다면 이 약 증량도 고려할 수 있다.

(3) CYP1A2 억제 : CYP1A2의 특정 억제제인 플루복사민은 이 약 대사를 유의하게 억제하였다. 플루복사민을 투여한 후 이 약의 Cmax의 평균 증가치는 여성 비흡연자에서 54% 이었으며 남성 흡연자에서 77%이었다. 이 약 AUC의 평균 증가치는 각각 52%와 108% 이었다. 플루복사민 또는 시프로플록사신 이나 케토코나졸과 같은 다른 CYP1A2억제제를 투여받는 환자에 대하여 이 약을 투여할 때에는 저용량으로 시작하도록 한다. CYP1A2 억제제와 함께 이 약을 투여할 때에는 이 약 용량의 감소를 고려해야 한다.

(4) 생체이용율의 감소 : 약용탄은 경구 투여한 이 약의 생체이용율을 50~60% 감소시키므로 이 약 투여 2시간 전 혹은 투여 2시간 후에 투여하도록 한다.

(5) 플루옥세틴(CYP2D6 억제제), 제산제의 단회투여(알루미늄, 마그네슘), 또는 시메티딘은 이 약의 약물동태에 유의한 영향을 주지 않았다.

(6) 이 약의 평형상태의 농도는 에탄올의 약물동력학에 영향을 주지 않으나, 에탄올과 함께 흡수될 때에는 진정작용의 증가와 같은 부수적인 약리효과가 발생할 수 있다.

(7) 플루옥세틴(60 mg 단회투여 또는 8일 동안 하루 60 mg씩 투여)은 이 약의 최고농도를 평균 16% 증가시키고, 청소율을 평균 16% 감소시켰다. 이러한 요인이 미치는 영향의 크기가 개인간의 다양성에 비해 작으므로, 용량의 조절은 대체적으로 권장되지 않는다.

(8) 이 약의 흡수는 음식물에 영향을 받지 않는다.

2) 이 약이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용

(1) 에피네프린과 병용투여하지 않는다. 이 약의 α수용체차단작용에 의해 에피네프린의 β수용체자극작용이 우선되어 중증의 혈압강하를 일으킬 수 있다.

(2) 저혈압, 서맥, 호흡 또는 중추신경계 억제를 유발할 수 있는 약물을 투여 받는 환자에 병용투여 시 주의해야 하고 알코올을 섭취하는 환자들에 대해서도 주의해야 한다.

(3) 파킨슨병 및 치매 환자에 대하여 항- 파킨슨 약물과 함께 이 약을 병용하는 것은 권장되지 않는다.

(4) QT간격을 증가시키는 것으로 알려진 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.

(5) 이 약은 레보도파와 도파민 효능제의 효과를 직접 또는 간접적으로 길항할 수 있다.

(6) 이 약은 in vitro에서 주요 CYP-450 동위효소(예, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4)를 억제하지 않는다. In vivo시험에서 다음 활성 물질들에 대한 대사의 억제는 관찰되지 않았으므로 특별한 상관성은 없는 것으로 예측된다 : 삼환계 항우울제(이미프라민 또는 데시프라민–대부분의 CYP2D6 경로), 와르파린(CYP2C9), 테오필린(CYP1A2) 또는 디아제팜(CYP3A4와 2C19)

(7) 이 약은 리튬 또는 비페리덴과 병용 투여 시 상호작용이 없었다.

(8) 사람의 간 마이크로좀을 사용한 in vitro 연구에서, 이 약은 발프로에이트의 주요 대사 경로인 글루쿠로나이드화를 저해하지 않았다. 또한, 발프로에이트도 in vitro에서 이 약의 대사에 영향을 주지 않았다. In vivo에서 이 약 10 mg을 2주 동안 매일 병용투여하였을 때, 발프로에이트의 평형상태의 혈중농도에는 영향을 주지 않았다. 따라서 이 약을 병용투여 할 때, 발프로에이트의 용량은 조절할 필요가 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 한 적절한 시험자료는 없다. 이 약이 임부에게 투여시 태아에게 해로운 결과를 끼칠지 또는 생식능력에 영향을 미칠지에 대해 알려진 바 없다.

2) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 섭식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 다양했다. 일부 경우 이러한 증상들은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기 입원 및 중환자실에서의 치료를 요하였다. 그러므로 임부에게 이 약의 사용은 태아에게 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다.

3) 임부에 대한 적절하고 잘 비교된 연구는 없었다. 이 약 투여 중 임신하였거나 임신을 할 계획이 있다면 환자는 의사에게 알려야 한다. 또한 임상적인 경험이 제한적이므로 임부에게는 태아에 대하여 예측되는 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하도록 한다.

4) 임신 제 3분기에 이 약을 투여받았던 모체에서 태어난 유아에게서 진전, 근육긴장항진(hypertonia), 졸음증(lethargy)과 졸림에 대한 자발적 보고가 매우 드물게 있어 왔다.

5) 수유중인 건강한 여성에 대한 시험에서, 이 약은 모유를 통하여 이행되었다. 평형상태에서 영아에 노출되는 평균양(mg/kg)은 모체에 투여된 이 약량(mg/kg)의 1.8% 정도였다. 만일, 환자가 이 약을 투여하고 있다면 수유를 중지 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약 2.5~20 mg을 투여받은 268명의 조현병과 양극성 장애 1형과 관련된 조증 및 혼재 삽화 청소년 환자(만 13~17세) 대상의 임상연구에서 청소년 환자는 체중증가, 진정, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 프로락틴과 간 아미노트랜스퍼라제 수치가 성인에 비하여 증가하였다.

9. 과량투여 시의 처치

1) 징후 및 증상

(1) 과량투여 시 매우 자주 관찰된(발현율 〉 10%) 증상은 빈맥, 흥분, 공격성, 말더듬이, 다양한 추체외로 증상, 그리고 진정에서 혼수까지 이르는 의식수준의 감소 등이 포함된다.

(2) 과량투여 시 기타 의학적으로 유의한 경과는 헛소리, 경련, 혼수, 신경이완제악성증후군, 호흡 기능억제, 흡인, 고혈압 또는 저혈압, 부정맥(과량투여 경우의 2% 미만) 그리고 심폐정지 등이 있었다. 450mg 을 단회 과량투여 하였을 때 치명적인 결과는 보고되었으나, 경구로 이 약을 약 2g 을 단회 과량투여 하였을 때 생존하였다는 보고도 있었다.

2) 처치

(1) 이 약에 대하여 특별한 해독제는 없다. 구토를 유도하는 것은 권장하지 않는다. 과량투여를 처치하는 일반적인 방법이 사용될 수 있다(예, 위세척, 약용탄 투여). 약용탄과의 병용투여는 이 약의 경구 생체내이용율을 50~60% 가량 감소시키는 것으로 나타났다.

(2) 저혈압과 순환기 허탈의 치료, 그리고 호흡기능 보조 등을 포함하여 대증요법과 활력기관기능에 대한 모니터링을 임상적 상황에 따라서 실시한다. 베타 수용체의 자극은 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 베타 효능 작용이 있는 교감신경효능제, 에피네프린, 도파민을 사용하지 않는다. 발생가능한 부정맥을 감시하기 위하여 심혈관 관찰이 필요하다. 환자가 회복될 때까지 세심한 의학적 관찰을 계속 해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 빛과 수분으로부터 차단하여 15~30℃ 에서 저장한다.

11. 기타

1) 발암성 : 랫트와 마우스에 대한 연구 결과에 기초하여 이 약은 발암성이 없다. 종양발생원 연구에서의 중대한 발견은 암컷 랫트와 마우스에서 포유류의 선암 발생율이 증가했다는 것이다. 이것은 프로락틴의 분비를 증가시키는 약물이 투여된 설치류 동물에게 있어서는 일반적인 것이며 사람에게 직접적인 의미가 있는 것은 아니다.

2) 돌연변이성 : 이 약은 세균변이 실험과 포유류의 생체내(in vivo), 생체외(in vitro) 실험을 포함한 표본실험 전 영역에서 돌연변이를 일으키지 않았다.

3) 수태력 손상 : 랫트의 경구 수태력 및 생식력시험에서 22.4 mg/kg/day의 용량에서 수컷의 교미수행력이 손상되었고, 암컷의 수태력은 3 mg/kg/day의 용량에서 감소하였다(사람 최대 1일 권장량의 각각 11배와 1.5배에 해당함). 이 약은 배란지연을 나타낼 수도 있다.

4) 기형발생 : 동물연구에서 이 약은 최기성이 없다. 진정작용은 수컷 랫트의 교배행위에 영향을 미쳤다. 에스트로겐 주기는 kg당 1.1mg의 투여량(사람에 대한 최대투여량의 3배)에 영향을 받았으며 생식과 관련된 변수들은 kg당 3mg(사람에 대한 최대투여량의 9배)이 투여된 랫트에 있어서 영향을 받았다. 이 약이 투여된 랫트의 자손들에 있어서 태자발생의 지연과 자손들의 행동수준의 감소를 나타냈다.

5) 이 약의 동물연구에 있어서 고용량(사람의 1일 최대용량의 24~30배)이 투여된 개에서 가역적인 말초 혈구 감소증이, 마우스에서는 투여량에 따른 임파구와 호중구 감소, 랫트 에서는 조절된 영양상태에서 2차적으로 임파구 감소증이 발견되었다. 사람의 1일 최대 용량의 24~30배가 투여된 개 중 소수는 1~10개월의 치료 중 가역적인 호중구 감소증 또는 가역적인 용혈성 빈혈이 발생하였다. 각각의 종에서 혈액학적인 효과의 변수는 순환 혈구세포이며 골수 세포독성의 증거는 실험 대상의 어떤 종에서도 발견되지 않았다.

6) 동물실험에서 세포성 면역을 저하시키는 것으로 보고되었다.

7) 약력학적 자료 : 양극성장애로 조증이나 혼합증상을 보이는 환자에서 이 약은 3주 동안 조증 증상 감소에 있어서 위약과 발프로에이트 세미소디움(디발프로엑스)보다 우수한 효과를 나타내었다. 또한 이 약은 6주와 12주에서 조증과 우울증의 증상 완화를 보인 환자 비율이 할로페리돌에 상당하는 결과를 보였다. 이 약과 리튬이나 발프로에이트와 병용치료에 대한 최소 2주 동안의 연구에서, 이 약 10 mg을 추가하였을 때(리튬이나 발프로에이트와 병용하여), 6주후 리튬 또는 발프로에이트 단독요법보다 조증 증상 감소에 있어서 월등한 결과를 보였다.

12. 사용상의주의사항(전문가)

가. 시험약 올자펙스정10밀리그램(올란자핀)(㈜한국파마)과 대조약 자이프렉사정10밀리그램(올란자핀)(한국릴리(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 27명의 혈중 올란자핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-120hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	자이프렉사정10밀리그램 (올란자핀) (한국릴리(유))	502.1±136.7	16.48±3.74	3.02 [2.00 – 6.00]	32.33 ± 4.91
시험약	올자펙스정10밀리그램 (올란자핀) (㈜한국파마)	488.0 ± 114.1	15.56 ± 2.90	4.00 [2.00 – 6.00]	34.17 ± 6.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9510 – log1.0002	log0.9135 – log0.9977	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=27)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 올자펙스정5밀리그램((주)한국파마)은 대조약 올자펙스정10밀리그램((주)한국파마)과의 비교용출 시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1 이 약은 (주)한국파마 올자펙스정10밀리그램 및 올자펙스정5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)한국파마에 위탁 제조하였음.

[포장단위]

- 영진올란자핀정10밀리그램: 30정/병, 30정/상자(10정/PTPx3)
- 영진올란자핀정5밀리그램: 30정/병

[사용기간]

제조일로부터 36개월

[저장방법]

밀폐용기, 실온보관(15~30℃)

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입하신 약국, 병원, 의원, 도매상을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 문서 작성일자(2022년 9월 19일) 이후 변경된 내용은 홈페이지나 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 발생 신고 및 피해구제 상담은 한국의약품안전관리원(1644-6223) 또는 피해구제 제도 전용상담번호(14-3330)를 통하여 신청할 수 있습니다.

소비자 상담실 : 080-990-8200
홈페이지 : www.yungjin.co.kr

문서최초일: 2022년 09월 19일

제조의뢰자 : 영진약품㈜
공　장 : 경기도 화성시 남양읍 무하로 66
제조자 : ㈜한국파마
공　장 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 87