**【원료약품 및 그 분량】** 이 약 1정 중,

**라투다정20밀리그램(루라시돈염산염)** : 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 20mg
기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, D-만니톨

**라투다정40밀리그램(루라시돈염산염)** : 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 40mg
기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, D-만니톨

**라투다정80밀리그램(루라시돈염산염)** : 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 80mg
첨가제(타르색소): 청색2호알루미늄레이크 / 기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 황색산화철, 히프로멜로오스, D-만니톨

**라투다정120밀리그램(루라시돈염산염)**: 유효성분: 루라시돈염산염(별규) 120mg
기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F48969), 전호화전분, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, D-만니톨

**【성상】**

라투다정20밀리그램(루라시돈염산염) : 흰색 내지 회백색의 원형 필름코팅정
라투다정40밀리그램(루라시돈염산염) : 흰색 내지 회백색의 원형 필름코팅정
라투다정80밀리그램(루라시돈염산염) : 담녹색의 타원형 필름코팅정
라투다정120밀리그램(루라시돈염산염) : 흰색 내지 회백색의 타원형 필름코팅정

**【효능·효과】**

1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병
2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화

**【용법·용량】**

식사와 함께 투여 시 흡수가 증가되므로 이 약은 식사와 함께 또는 식후에 투여한다. 이 약의 치료용량은 전문의 판단 및 환자의 임상적 반응에 따라 조절되어져야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다.

**1. 만 13세 이상 청소년 및 성인의 조현병** / - 성인: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~160 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 160 mg이다. / - 만 13세 이상 청소년: 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 40 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.

**2. 만 10세 이상 소아 및 성인의 제1형 양극성 장애와 관련된 주요 우울 삽화** / - 성인: 단독요법으로서 또는 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작한다. 이 약은 1일 총 20 ~ 120 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 120 mg이다. 임상시험에서 이 약의 고용량 범위는 저용량 범위와 비교하여 평균적으로 추가적인 유효성을 제공하지 않았다. / - 만 10세 이상 소아: 단독요법으로서 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 임상적 반응에 근거하여 1주 후 증량할 수 있다. 이 약은 단독요법으로서 1일 총 20 ~ 80 mg의 용량 범위에서 효과를 보이며, 1일 최대 용량은 총 80 mg 이다. 만 10세 이상 소아에서 리튬이나 발프로산의 보조요법은 확립되지 않았다 / - 양극성 장애와 관련한 조증삽화의 치료에서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.

**3. 신장애 환자** / 중등증(크레아티닌 청소율: 30 ~ <50 mL/분) 및 중증(크레아티닌 청소율: < 30 mL/분)의 신장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 총 80 mg을 초과해서는 안된다.

**4. 간장애 환자** / 중등증(Child-Pugh Score 7 ~ 9점) 및 중증(Child-Pugh Score 10 ~ 15점)의 간장애 환자는 용량 조절이 권장된다. 1일 1회 20 mg으로 투여를 시작하며, 중등증 간장애 환자는 1일 총 80 mg을 초과해서는 안되며, 중증 간장애 환자는 1일 총 40 mg을 초과해서는 안된다.

**5. CYP3A4 저해제** / - 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 클래리트로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)와 병용투여 해서는 안된다. / - 이 약과 중등도의 CYP3A4 저해제(예: 딜티아젬, 아타자나비르, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀 등)를 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 반으로 감량해야 한다. 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용투여 하는 경우 1일 20 mg으로 투여를 시작하며, 1일 최대 용량은 총 80 mg이다.

**6. CYP3A4 유도제** / - 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 아바시미베, 세인트 존스 워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)와 병용투여 해서는 안된다. / - 이 약과 중등도의 CYP3A4 유도제(예: 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 라프실린)를 병용투여 하는 경우, CYP3A4 유도제와 7일 이상 투여한 이후에 이 약의 용량을 증량해야 한다.

**7. 자몽 및 자몽주스** / 자몽 및 자몽주스는 CYP3A4를 억제하여 이 약의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 섭취를 피해야 한다.

**【사용상의 주의사항】**

**1. 경고**

**1) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자의 높은 사망률** / 항정신병 약물로 치료받은 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자는 사망위험이 높다. 17건의 위약 대조 임상시험(대부분 10주)을 분석한 결과, 비정형 항정신병 약물로 치료받은 환자들 대부분에서 사망 위험이 위약으로 치료받은 환자들보다 1.6 ~ 1.7배로 나타났다. 전형적인 10주, 대조 임상시험에서 약물 투여군의 사망률은 4.5%, 위약군의 사망률은 2.6%이었다. 사망 원인은 다양했지만, 대부분의 경우 원인은 심혈관계(예: 심부전, 급사) 또는 감염(예: 폐렴)이었다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

**2) 자살성향 및 항우울제** / 단기간의 연구에서 항우울제는 소아 및 젊은 성인의 자살 생각 및 행동 위험을 증가시킨다는 보고가 있다. 항우울제로 치료받는 모든 환자에 대해 임상적 악화 및 자살 생각 및 행동의 발생에 대해 모니터링 해야 하며, 특히 약물 치료의 초기 수개월 동안 그리고 용량 변경 시 모니터링 해야 한다. 환자 가족 또는 간병인에게 환자의 행동 변화를 모니터링하고 이를 의료인에게 보고하도록 권고해야 한다. 우울증이 지속적으로 악화되거나 급작스러운 자살 생각 또는 행동을 보인 환자의 경우 이 약의 투여 중단을 포함하여 치료 요법 변경을 고려해야 한다.

**3) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)** / 이 약을 포함한 항정신병 약물의 투여와 관련하여 신경 이완제 악성 증후군(NMS)으로 불리는 잠재적으로 치명적인 복합 증상이 보고되었다. 동 질환의 임상적 징후는 고열증, 근육 경직, 정신 상태 변화, 자율 신경 불안정의 증거이며, 추가적인 징후로 크레아티닌산화효소 증가, 미오글로빈뇨(횡문근 융해), 급성 신부전이 포함될 수 있다. 신경 이완제 악성 증후군이 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 집중적인 대증 치료 및 모니터링을 해야 한다. / **4) 지연 운동 이상증** 지연 운동 이상증은 항정신병 약물을 투여받는 환자에서 발생할 수 있는 잠재적으로 비가역적, 비자발적인 이상 운동으로 구성된 증후군이다. 동 증후군의 유병률은 고령 환자, 특히 고령 여성에서 가장 높은 것으로 나타났지만, 이 유병률에 의존하여 항정신병 약물 투여를 시작할 때 어떤 환자에서 증후군 발생 가능성이 높을지 예측하는 것은 불가능하다. 항정신병 약물의 투여 기간 및 총 누적 용량이 증가함에 따라 지연 운동 이상증이 발생할 위험 및 비가역적으로 진행될 가능성이 증가한다. 이를 고려하여 이 약은 지연 운동 이상증 발생을 최소화 할 수 있는 방법으로 처방되어야 한다. 장기간 치료가 필요한 환자의 경우, 충분한 임상 반응을 나타내는 최소 용량 및 최단 치료 기간을 모색해야 하며, 치료 지속의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. 이 약을 투여 중인 환자에게 지연 운동 이상증의 징후와 증상이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 다만, 일부 환자의 경우 증후군이 있음에도 불구하고 이 약의 투여가 필요할 수 있다. / **5) 고혈당증 및 당뇨병** 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증(일부 사례의 경우 심각하고 케톤산증, 고삼투압성 혼수 또는 사망과 연관성이 있는 고혈당증)이 보고되었다. 조현병 환자에서의 당뇨병 기저 위험 증가 가능성과 일반 인구집단에서의 당뇨병 발생률 증가로 인해 비정형 항정신병 약물의 사용과 혈당 이상의 관계는 평가하기 어렵다. 다만, 역학 연구에 따르면 비정형 항정신병 약물을 투여받은 환자에서 고혈당증 관련 이상반응의 위험이 증가한다. 당뇨병 진단을 받은 환자가 비정형 항정신병 약물 투여를 시작하는 경우, 혈당 조절의 악화를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 당뇨병의 위험인자(예: 비만, 당뇨 가족력)를 보유한 환자가 비정형 항정신병 약물 투여로 치료를 시작하는 경우 약물 치료 시작 시 그리고 투여 중 주기적으로 공복혈당 검사를 해야 한다. 비정형 항정신병 약물을 투여받는 모든 환자에 대해 다음증, 다뇨증, 다식증 및 쇠약과 같은 고혈당증 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 비정형 항정신병 약물로 치료하는 동안 고혈당증 증상이 나타난 환자는 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 일부 사례에서는 비정형 항정신병 약물 중단 시 고혈당증이 해결되었으나, 일부 환자에서는 의심 약물 중단에도 불구하고 당뇨병 치료를 지속해야 했다. / **6) 치매 관련 정신병을 가진 고령 환자에서 뇌졸중을 포함한 뇌혈관 이상반응** / 고령의 치매 환자를 대상으로 한 리스페리돈, 아리피프라졸, 올란자핀의 위약대조 임상시험에서 사망을 포함한 뇌혈관 이상반응(뇌혈관 사고 및 일과성 허혈 발작)의 발생률이 위약군 보다 더 높았다. 이 약은 치매 관련 정신병 환자 치료제로 허가되지 않았다.

**라투다®정**
(루라시돈염산염)
20mg | 40mg | 80mg |120mg

**Latuda®**
(lurasidone HCl) tablets
20mg | 40mg | 80mg |120mg

**전문의약품**

112323

**부광약품주식회사**
경기도 안산시 단원구 능안로 47

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** / 1) 이 약 또는 이 약의 첨가물에 과민반응 병력이 있는 환자 / 2) 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 클래리스로마이신, 리토나비르, 보리코나졸, 미베프라딜 등)을 복용중인 환자 / 3) 강력한 CYP3A4 유도제(리팜핀, 아바시미베, 세인트존스워트, 페니토인, 카르바마제핀 등)을 복용 중인 환자

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** / 1) 신장애 환자 / 2) 간장애 환자 / 3) 당뇨 환자 / 4) 백혈구 수치가 낮은 환자 또는 약물 유발 백혈구 감소증/중성구 감소증의 과거력이 있는 환자 / 5) 중성구 감소증이 있는 환자 / 6) 저혈압으로 인한 합병증 발생 위험이 높은 환자(예: 탈수, 혈량 저하, 항고혈압제 치료, 심혈관 질환의 과거력, 뇌혈관 질환의 과거력이 있는 환자) / 7) 발작 병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 상태(예: 알츠하이머성 치매)의 환자 / 8) 심부 체온을 상승시킬 수 있는 상태의 환자(예: 격렬한 운동, 과도한 열에 노출, 항콜린 활성이 있는 약물과 병용투여, 또는 탈수되기 쉬운 환자) / 9) 임부, 수유부

**4. 이상반응** / 1) 임상시험에서 나타난 이상반응 / 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 임상 현장에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다. / (1) 성인 / 다음의 이상반응은 위약대조 임상시험에서 조현병 및 양극성 우울증 치료를 위해 1회 이상 이 약에 노출된 3,799명의 성인 환자를 포함하는 임상시험 통합 데이터베이스에 근거하며, 이러한 경험은 총 1250.9 환자-년에 해당된다 이 약 투여 환자 중 최소 24주 동안 노출된 환자는 총 1,106명이며, 최소 52주 동안 노출된 환자는 371명이다. 임상시험 치료 기간 동안의 이상반응은 일반 조사 및 자발적 보고를 통해 얻어졌으며, 그 외에 신체 검사, 활력 징후, 심전도(ECG), 체중 및 실험실 검사 결과도 수집되었다. / ① 조현병 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 160 mg 투여한 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험(n=1,508)을 근거로 한다. - 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 졸림, 정좌 불능, 추체외로 증상 그리고 오심이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 9.5% (143/1508)와 위약군 9.3%(66/708)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다. - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 1과 같다.

표 1. 성인 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

| 기관계 분류 | 위약군 (n=708) (%) | 루라시돈 20mg/일 (n=71)(%) | 루라시돈 40mg/일 (n=487)(%) | 루라시돈 80mg/일 (n=538)(%) | 루라시돈 120mg/일 (n=291)(%) | 루라시돈 160mg/일 (n=121)(%) | 총 루라시돈 투여군 (n=1,508)(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **위장관 장애** | | | | | | | |
| 오심 | 5 | 11 | 10 | 9 | 13 | 7 | 10 |
| 구토 | 6 | 7 | 6 | 9 | 9 | 7 | 8 |
| 소화 불량 | 5 | 11 | 6 | 5 | 8 | 6 | 6 |
| 타액 과다 분비 | <1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 |
| **근골격 및 결합 조직 장애** | | | | | | | |
| 등허리 통증 | 2 | 0 | 4 | 3 | 4 | 0 | 3 |
| **신경계 장애** | | | | | | | |
| 졸림* | 7 | 15 | 16 | 15 | 26 | 8 | 17 |
| 정좌 불능 | 3 | 6 | 11 | 12 | 22 | 7 | 13 |
| 추체외로 장애** | 6 | 6 | 11 | 12 | 22 | 13 | 14 |
| 어지러움 | 2 | 6 | 4 | 4 | 5 | 6 | 4 |
| **정신 장애** | | | | | | | |
| 불면 | 8 | 8 | 10 | 11 | 9 | 7 | 10 |
| 초조 | 4 | 10 | 7 | 3 | 6 | 5 | 5 |
| 불안 | 4 | 3 | 6 | 4 | 7 | 3 | 5 |
| 안절부절 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 2 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다. / ** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 정좌 불능 및 추체외로 증상은 용량과 관련이 있었다. 정좌 불능의 빈도는 120 mg/일 까지 용량에 따라 증가하였다(20 mg 5.6%, 40 mg 10.7%, 80 mg 12.3%, 120 mg 22.0%). 정좌불능은 이 약을 160 mg/일 투여받은 환자의 7.4%(9/121)에서, 위약군의 3.0%에서 발생하였다. 추체외로 증상의 빈도는 120 mg/일 까지 용량에 따라 증가했다(20 mg 5.6%, 40 mg 11.5%, 80 mg 11.9%, 120 mg 22.0%).

② 양극성 우울증 / 가. 단독요법 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 120 mg 투여한 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험(n=331)을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 정좌 불능, 추체외로 증상, 졸림, 오심, 구토, 설사, 불안이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 6.0% (20/331)와 위약군 5.4% (9/168)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 2와 같다.

표 2. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기 단독요법 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

| 기관계 분류 | 위약군(n=168)(%) | 루라시돈 20 - 60mg/일 (n=164)(%) | 루라시돈 80 - 120mg/일 (n=167)(%) | 총 루라시돈 투여군 (n=331)(%) |
|---|---|---|---|---|
| **위장관 장애** | | | | |
| 오심 | 8 | 10 | 17 | 14 |
| 입 건조 | 4 | 6 | 4 | 5 |
| 구토 | 2 | 2 | 6 | 4 |
| 설사 | 2 | 5 | 3 | 4 |
| **감염 및 기생충 감염** | | | | |
| 비인두염 | 1 | 4 | 4 | 4 |
| 인플루엔자 | 1 | <1 | 2 | 2 |
| 요로 감염 | <1 | 2 | 1 | 2 |
| **근골격 및 결합 조직 장애** | | | | |
| 등허리 통증 | <1 | 3 | <1 | 2 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 추체외로 증상* | 2 | 5 | 9 | 7 |
| 정좌 불능 | 2 | 8 | 11 | 9 |
| 졸림** | 7 | 7 | 14 | 11 |
| **정신 장애** | | | | |
| 불안 | 1 | 4 | 5 | 4 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다. / ** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

- 용량 관련 이상반응: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법, 단기, 위약대조 임상시험(이 약의 저용량 및 고용량 범위를 포함)에서 이 약 20 ~ 60 mg/일 투여군 및 80 ~ 120 mg/일 투여군에 대해 어떤 투여군 에서든 5% 이상 발생하고 두 투여군에서 위약군보다 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 오심(10.4%, 17.4%), 졸림(7.3%, 13.8%), 정좌 불능(7.9%, 10.8%) 및 추체외로 증상(4.9%, 9.0%)이었다. / 나. 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 다음의 이상반응은 이 약을 리튬 또는 발프로산 보조요법으로 1일 20 ~ 120 mg 투여한 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험 2건(n=360)을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약 투여 환자에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 정좌 불능, 졸림이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응:
이 약 투여군 5.8% (21/360)와 위약군 4.8% (16/334)는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 2배 이상 발생한 이상반응 중 투여 중단과 관련된 이상반응은 없었다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 3과 같다.

표 3. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법의 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

| 기관계 분류 | 위약군 (n=334)(%) | 루라시돈 20-120mg /일 (n=360)(%) |
|---|---|---|
| **위장관 장애** | | |
| 오심 | 10 | 14 |
| 구토 | 1 | 4 |
| **전신 장애** | | |
| 피로 | 1 | 3 |
| **감염 및 기생충 감염** | | |
| 비인두염 | 2 | 4 |
| 임상 검사 | | |
| 체중 증가 | <1 | 3 |
| **대사 및 영양 장애** | | |
| 식욕 증가 | 1 | 3 |
| **신경계 장애** | | |
| 추체외로 증상* | 9 | 14 |
| 졸림** | 5 | 11 |
| 정좌 불능 | 5 | 11 |
| **정신 장애** | | |
| 안절부절 | <1 | 4 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 근육 긴장 이상증, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 혀 연축, 사경, 진전, 개구 장애'를 포함한다. / ** 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다.

(2) 청소년 / ① 조현병 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 40 mg (n=110)에서 80 mg (n=104) 까지 투여한 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약을 투여한 청소년 환자(만 13 ~ 17세)에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 졸림, 오심, 정좌 불능, 추체외로 증상(정좌 불능이 아닌, 40 mg만 해당), 구토, 콧물/비염(80 mg만 해당)이었다. - 투여 중단과 관련된 이상반응: 이 약 투여군 4%와 위약군 8%는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 4와 같다.

표 4. 청소년 조현병 환자에 대한 단기 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

| 기관계 분류 | 위약군(n=112) | 루라시돈 40mg/일 (n=110) | 루라시돈 80mg/일 (n=104) | 총 루라시돈 투여군 (n=214) |
|---|---|---|---|---|
| **위장관 장애** | | | | |
| 오심 | 3 | 13 | 14 | 14 |
| 구토 | 2 | 8 | 6 | 8 |
| 설사 | 1 | 3 | 5 | 4 |
| 입 건조 | 0 | 2 | 3 | 2 |
| **감염 및 기생충 감염** | | | | |
| 바이러스 감염** | 6 | 11 | 10 | 10 |
| 비염*** | 2 | <1 | 8 | 4 |
| 구인두 통증 | 0 | <1 | 3 | 2 |
| 빈맥 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 졸림* | 7 | 15 | 13 | 15 |
| 정좌 불능 | 2 | 9 | 9 | 9 |
| 어지러움 | 1 | 5 | 5 | 5 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다. / ** 바이러스 감염은 '비인두염, 인플루엔자, 바이러스 감염, 상기도 감염'을 포함한다. / *** 비염은 '비염, 알레르기성 비염, 콧물, 코 막힘'을 포함한다.

(3) 소아 환자(만 10 ~ 17세) / ① 양극성 우울증 / 다음의 이상반응은 이 약을 1일 20 ~ 80 mg 투여한 양극성 우울증 소아 환자(만 10 ~ 17세)에 대한 6주, 위약대조 임상시험(n=175)을 근거로 한다. / - 흔한 이상반응: 이 약을 투여한 소아 환자(만 10 ~ 17세)에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(발생률 ≥ 5% 및 위약군 대비 2배 이상)은 오심, 체중 증가, 불면이었다. / - 투여 중단과 관련된 이상반응: 소아 환자(만 10 ~ 17세)에서 이 약 투여군 2%와 위약군 2%는 이상반응에 의해 투여를 중단하였다. / - 이 약 투여군에서 2% 이상 발생한 이상반응: 급성 요법(최대 6주) 동안 발생한 이 약 사용과 관련된 이상반응(발생률 2% 이상 및 위약군 대비 높은 발생률)은 표 5와 같다.

표 5. 양극성 우울증 소아(만 10 ~ 17세) 환자에 대한 6주, 임상시험에서 이 약 투여군에서 발생률 2% 이상 및 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응

| 기관계 분류 | 위약군 (n=172) | 루라시돈 20-80mg /일 (n=175) |
|---|---|---|
| **위장관 장애** | | |
| 오심 | 6 | 16 |
| 구토 | 4 | 6 |
| 상복부 통증 | 2 | 3 |
| 설사 | 2 | 3 |
| 복통 | 1 | 3 |
| **전신 장애 및 투여 부위 병태** | | |
| 피로 | 2 | 3 |
| **임상 검사** | | |
| 체중 증가 | 2 | 7 |
| **대사 및 영양 장애** | | |
| 식욕 감소 | 2 | 4 |
| **신경계 장애** | | |
| 졸림* | 6 | 11 |
| 추체외로 증상** | 5 | 6 |
| 어지러움 | 5 | 6 |
| **정신 장애** | | |
| 불면 | 2 | 5 |
| 이상한 꿈 | 2 | 2 |
| **호흡기, 흉각 및 종격 장애** | | |
| 구인두 통증 | 2 | 2 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 졸림은 '과다 수면, 과잉 수면, 진정, 졸림'을 포함한다. / ** 추체외로 증상은 '정좌 불능, 톱니바퀴 경축, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 운동 과다, 관절 경직, 근육 경직, 근육 연축, 근골격 경직, 안 운동 발작, 파킨슨증, 지연 운동 이상증, 진전'을 포함한다

(4) 추체외로 증상 / ① 조현병 / 가. 성인 / 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 13.5% 및 5.8% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 12.9% 및 3.0%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 6과 같다.

표 6. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

| 이상사례 용어 | 위약군 (n=708) (%) | 루라시돈 20mg/일 (n=71)(%) | 루라시돈 40mg/일 (n=487)(%) | 루라시돈 80mg/일 (n=538)(%) | 루라시돈 120mg/일 (n=291)(%) | 루라시돈 160mg/일 (n=121)(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **추체외로 증상** | **9** | **10** | **21** | **23** | **39** | **20** |
| **정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상** | **6** | **6** | **11** | **12** | **22** | **13** |
| 정좌 불능 | 3 | 6 | 11 | 12 | 22 | 7 |
| 근육 긴장 이상증* | <1 | 0 | 4 | 5 | 7 | 2 |
| 파킨슨증** | 5 | 6 | 9 | 8 | 17 | 11 |
| 안절부절 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

나. 청소년 / 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 40 mg 투여군(10%) 및 80 mg 투여군(7.7%)에서 위약군(3.6%)보다 높게 나타났다. 정좌 불능과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 8.9%, 1.8%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 다음 표 7과 같다.

표 7. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

| 이상사례 용어 | 위약군(n=112)(%) | 루라시돈 40mg/일 (n=110)(%) | 루라시돈 80mg/일 (n=104)(%) |
|---|---|---|---|
| **추체외로 증상** | **5** | **14** | **14** |
| **정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상** | **4** | **7** | **7** |
| 정좌 불능 | 2 | 9 | 9 |
| 파킨슨증** | <1 | 4 | 0 |
| 운동 이상 | <1 | <1 | 1 |
| 근육 긴장 이상증* | 0 | <1 | 1 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 파킨슨증, 정신 운동성 지연'을 포함한다.

② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 6.9% 및 2.4% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 9.4% 및 2.4%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 8과 같다.

표 8. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

| 이상사례 용어 | 위약군(n=168)(%) | 루라시돈 20-60mg/일 (n=164)(%) | 루라시돈 80-120mg/일 (n=167)(%) |
|---|---|---|---|
| **추체외로 증상** | **5** | **12** | **20** |
| **정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상** | **2** | **5** | **9** |
| 정좌 불능 | 2 | 8 | 11 |
| 근육 긴장 이상증* | 0 | 0 | 2 |
| 파킨슨증** | 2 | 5 | 8 |
| 안절부절 | <1 | 0 | 3 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

- 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능과 안절부절을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 13.9% 및 8.7% 보고되었다. 정좌 불능의 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 10.8% 및 4.8%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 9와 같다.

표 9. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

| 이상사례 용어 | 위약군(n=334)(%) | 루라시돈 20-120mg/일 (n=360)(%) |
|---|---|---|
| **추체외로 증상** | **13** | **24** |
| **정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상** | **9** | **14** |
| 정좌 불능 | 5 | 11 |
| 근육 긴장 이상증* | <1 | 1 |
| 파킨슨증** | 8 | 13 |
| 안절부절 | <1 | 4 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 톱니바퀴 경축, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 근육 경직, 파킨슨증, 정신 운동성 지연, 진전'을 포함한다.

조현병 및 양극성 우울증에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 추체외로 증상에 대한 Simpson Angus Rating Scale (SAS), 정좌 불능에 대한 Barnes Akathisia Scale (BAS), 운동 이상에 대한 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)에 대한 정보는 객관적으로 수집되었다. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세의 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 정좌 불능을 제외한 추체외로 증상과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 20 ~ 80 mg/일 투여군(3.4%) 및 위약군(3.5%)에서 유사하게 보고되었다. 정좌 불능과 관련된 이상반응 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 2.9% 및 3.5%이었다. 용량별 추체외로 증상의 발생률은 표 10과 같다.

표 10. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 위약군 대비 추체외로 증상 발생률

| 이상사례 용어 | 위약군(n=172)(%) | 루라시돈 20-80mg/일 (n=175)(%) |
|---|---|---|
| **추체외로 증상*** | **5** | **6** |
| **정좌 불능/안절부절을 제외한 추체외로 증상** | **4** | **3** |
| 정좌 불능 | 4 | 3 |
| 파킨슨증** | <1 | <1 |
| 근육 긴장 이상증*** | 1 | <1 |
| 타액 과다 분비 | <1 | <1 |
| 정신 운동 활동 과다 | 0 | <1 |
| 지연 운동 이상증 | <1 | 0 |

빈도는 가장 가까운 정수로 반올림하였다. / * 추체외로 증상은 '정좌 불능, 톱니바퀴 경축, 운동 이상, 근육 긴장 이상증, 운동 과다, 관절 경직, 근육 경직, 근육 연축, 근골격 경직, 안 운동 발작, 파킨슨증, 지연 운동 이상증, 진전'을 포함한다. / ** 파킨슨증은 '운동 완만, 유연, 추체외로 장애, 미간 반사 비정상, 운동 감소, 파킨슨증, 정신 운동성 지연'을 포함한다. / *** 근육 긴장 이상증은 '근육 긴장 이상증, 안 운동 발작, 경구 하악 근육 긴장 이상증, 혀 연축, 사경, 개구 장애'를 포함한다.

(5) 추체외로 증상 평가 척도의 변화 / ① 조현병 / 가. 성인 / BAS global score (이 약 투여군 0.1, 위약군 0.0)를 제외하고 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 14.4%, 위약군 7.1%), SAS (이 약 투여군 5.0%, 위약군 2.3%) 및 AIMS (이 약 투여군 7.4%, 위약군 5.8%)]. / 나. 청소년 청소년 조현병 환자에서 이 약 투여군은 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량이 위약군과 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 7.0%, 위약군 1.8%), SAS (이 약 투여군 8.3%, 위약군 2.7%) 및 AIMS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 0.9%)]. / ② 양극성 우울증/ 가. 성인 / - 단독요법 / SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 8.4%, 위약군 5.6%), SAS (이 약 투여군 3.7%, 위약군 1.9%) 및 AIMS (이 약 투여군 3.4%, 위약군 1.2%)]. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 / SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군과 위약군이 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다[BAS (이 약 투여군 8.7%, 위약군 2.1%), SAS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 2.1%) 및 AIMS (이 약 투여군 2.8%, 위약군 0.6%)]. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에서 이 약 투여군은 SAS, BAS 및 AIMS의 베이스라인 대비 평균 변화량이 위약군과 유사하였다. 정상에서 비정상으로 전환된 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 BAS (이 약 투여군 4.6%, 위약군 2.4%) 및 SAS (이 약 투여군 0.6%, 위약군 0%)는 더 높았고 AIMS (이 약 투여군 0%, 위약군 0%)는 동일하였다. / (6) 근육 긴장 이상증 / 군 효과(class effect): 치료 시작 직후 수일 이내에 민감한 환자에서는 근육 긴장 이상증의 증상, 근육의 지속된 수축 이상이 발생할 수 있다. 근육 긴장 이상증의 증상은 다음을 포함한다: 목 근육의 연축, 때때로 목 조임으로 진행, 삼키기 어려움, 호흡 어려움, 그리고/또는 혀 돌출. 이러한 증상은 낮은 용량에서 발생할 수 있지만, 높은 효력을 가진 고용량의 1세대 항정신병 약물에서 더 빈번하고 중대하게 발생한다. 남성과 젊은 연령대에서 급성 근육 긴장 이상증 위험 증가가 관찰되었다. / ① 조현병 / 가. 성인 / 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 4.2% (20 mg 0.0%, 40 mg 3.5%, 80mg 4.5%, 120 mg 6.5% 및 160 mg 2.5%)이었고, 위약군에서 0.8%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상 시험을 중단한 환자는 7명(0.5%, 7/1508) 이었으며, 4명은 이 약 80 mg/일, 3명은 이 약 120 mg/일을 투여받았다. / 나. 청소년 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 1% (40 mg 1%, 80 mg 1%)이었고, 위약군에서 0%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / ② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 0.9% (20 ~ 60 mg/일 0.0%, 80 ~ 120 mg/일 1.8%)이었고, 위약군에서 0.0%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / - 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 1.1% (20 ~ 120 mg/일)이었고, 위약군에서 0.6%이었다. / 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / 나. 소아(만 10 ~ 17세) / 만 10 ~ 17 세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 근육 긴장 이상증의 발생률은 이 약 투여군에서 0.6%, 위약군에서 1.2%이었다. 근육 긴장 이상증으로 인해 임상시험을 중단한 환자는 없었다. / (7) 시판 전 평가 기간 동안 관찰된 그 외의 이상반응 / 다음은 조현병 환자 2,905명의 시판 전 데이터베이스 내에서 이 약을 1일 1회 20 mg 이상의 용량으로 다회 투여받은 성인 환자에서 보고된 이상반응의 목록이다. 나열된 이상반응은 임상적으로 중요할 수 있을 뿐만 아니라 약리학적으로 또는 기타 근거에 따라 약물과 관련이 있을 수 있다. 표 1 또는 허가사항 내 다른 항목에 기재된 이상반응은 포함시키지 않았다. / 반응은 기관계에 따라 분류하고 다음 정의에 따라 빈도가 감소하는 순서로 나열하였다. 흔함 (≥ 1/100) (위약대조 임상시험의 표로 작성된 결과에 나열되지 않은 결과만 포함함), 흔하지 않음 (≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게 (< 1/1,000).

**혈액 및 림프계 장애**
- 흔하지 않음: 빈혈

**심장 장애**
- 흔함: 빈맥
- 흔하지 않음: 1도 AV 차단, 협심증, 서맥

**귀 및 미로 장애**
- 흔하지 않음: 현훈

**눈 장애**
- 흔함: 시야 흐림

**위장관 장애**
- 흔함: 복통, 설사 / - 흔하지 않음: 위염

**전신 장애 및 투여 부위 상태**
- 드물게: 급사

**임상 검사**
- 흔함: CPK 증가

**대사 및 영양 장애**
- 흔함: 식욕 감소

**근골격 및 결합 조직 장애**
- 드물게: 횡문근 융해

**신경계 장애**
- 흔하지 않음: 뇌혈관 사고, 조음 장애

**정신 장애**
- 흔하지 않음: 이상한 꿈, 공황 발작, 수면 장애

**신장 및 요로 장애**
- 흔하지 않음: 배뇨 곤란 / - 드물게: 신부전

**생식계 및 유방 장애**
- 흔하지 않음: 무월경, 월경통
- 드물게: 유방 비대, 유방 통증, 유루증, 발기 기능 장애, 지속 발기증

**피하 및 피부 조직 장애**
- 흔함: 발진, 소양증/- 드물게: 혈관 부종

**혈관 장애**
- 흔함: 고혈압

(8) 임상 실험실 검사 변화 / ① 조현병 / 가. 성인 / 혈청 크레아티닌: 성인 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.05 mg/dL, 위약군에서 +0.02 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 3.0% (43/1,453) 및 위약군 1.6%(11/681)이었다. 높은 크레아티닌 수치에 대한 역치값은 각 연구에 대한 중앙 실험실 정의에 따라 > 0.79 mg/dL에서 > 1.3 mg/dL까지 다양했다(표 11).

표 11. 성인 조현병 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

| 실험실적 평가변수 | 위약군 (n=708) | 루라시돈20mg /일(n=71) | 루라시돈40mg /일(n=487) | 루라시돈80mg /일(n=538) | 루라시돈120mg /일(n=291) | 루라시돈160mg /일(n=121) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **혈청 크레아티닌 증가** | 2% | 1% | 2% | 2% | 5% | 7% |

나. 청소년 / 혈청 크레아티닌: 청소년 조현병 환자에 대한 단기, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 -0.009 mg/dL, 위약군에서 +0.017 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 7.2% (14/194) 및 위약군 2.9% (3/103)이었다(표 12).

표 12. 청소년 조현병 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

| 실험실적 평가변수 | 위약군(n=103) | 루라시돈 40mg/일 (n=97) | 루라시돈 80mg/일 (n=97) |
|---|---|---|---|
| **혈청 크레아티닌 증가** | 2.9% | 7.2% | 7.2% |

② 양극성 우울증 / 가. 성인 / - 단독요법 / 혈청 크레아티닌: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 가변용량, 단독요법, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.01 mg/dL, 위약군에서 -0.02 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 2.8% (9/322) 및 위약군 0.6% (1/162)이었다(표 13).

표 13. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단독요법 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치의 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

| 실험실적 평가변수 | 위약군(n=168) | 루라시돈 20 ~ 60mg/일 (n=164) | 루라시돈 80 ~ 120mg/일 (n=167) |
|---|---|---|---|
| **혈청 크레아티닌 증가** | <1% | 2% | 4% |

- 리튬 또는 발프로산 보조요법 / 혈청 크레아티닌: 성인 양극성 우울증 환자에 대한 단기, 보조요법, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.04 mg/dL, 위약군에서 –0.01 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 4.3% (15/360) 및 위약군 1.6% (5/334)이었다(표 14).

표 14. 성인 양극성 우울증 환자에 대한 보조요법 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

| 실험실적 평가변수 | 위약군(n=334) | 루라시돈 20 ~ 120mg/일 (n=360) |
|---|---|---|
| **혈청 크레아티닌 증가** | 2% | 4% |

나. 소아(만 10 ~ 17세) / 혈청 크레아티닌: 만 10 ~ 17세 소아 양극성 우울증 환자에 대한 6주, 위약대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 투여군에서 +0.021 mg/dL, 위약군에서 +0.009 mg/dL이었다. 크레아티닌 수치가 정상에서 높음으로 전환된 비율은 이 약 투여군 6.7% (11/163) 및 위약군 4.5% (7/155)이었다(표 15).

표 15. 소아(만 10 ~ 17세) 양극성 우울증 환자에 대한 임상시험에서 혈청 크레아티닌 수치가 베이스라인 시점 정상이었으나 종료 시점에 높음으로 전환된 비율

| 실험실적 평가변수 | 위약군(n=155) | 루라시돈 20 ~ 80mg/일 (n=163) |
|---|---|---|
| **혈청 크레아티닌 증가** | 4.5% | 6.7% |

다. 소아(만 6 ~ 17세) / 조현병, 양극성 우울증, 또는 자폐 장애가 있는 소아 환자에 대한 104주, 공개 임상시험에서 베이스라인 대비 104주째 혈청 크레아티닌의 평균 변화량은 +0.07 mg/dL이었다. 베이스라인에서 혈청 크레아티닌 수준이 정상이었던 환자 중 6%가 종료 시점에 혈청 크레아티닌 수준이 높음으로 전환되었다.

2) 국내 임상시험(가교시험)에서 나타난 이상반응 / 국내에서 성인 조현병 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 206명(활성 대조군 104명, 시험약군 102명)의 환자에게 임상시험약을 투여하였을 때, 이 약 투여군에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 정좌 불능(29.41%), 오심(21.57%), 불안(14.71%), 불면(13.73%) 등의 순이었다. 국내 임상시험에서 중대한 이상반응은 활성 대조군에서 3건(정신병적 증상 2건, 환청 1건), 이 약 투여군에서 2건(불안, 장염 각 1건) 발생하였다. 이 약 투여군에서 발생한 중대한 이상반응과 의약품과의 인과관계는 불안은 '가능성 적음', 장염은 '관련 없음'이었다. / 조사된 이상반응 중 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응은 표 16과 같다.

표 16. 국내 임상시험(가교시험)의 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응

| 기관계 분류 | 루라시돈 160 mg/일 (n=102) % | 쿠에티아핀 XR 600 mg/일 (n=104) % |
|---|---|---|
| **신경계 장애** | | |
| 정좌 불능 | 29.41 | 17.31 |
| 어지러움 | 4.90 | 14.42 |
| 두통 | 8.82 | 7.69 |
| 진전 | 7.84 | 4.81 |
| 운동 완만 | 5.88 | 2.88 |
| 근육긴장 이상증 | 3.92 | 1.92 |
| **위장관 장애** | | |
| 오심 | 21.57 | 10.58 |
| 변비 | 9.80 | 21.15 |
| 구토 | 11.76 | 5.77 |
| 소화 불량 | 6.86 | 5.77 |
| 설사 | 3.92 | 1.92 |
| **정신 장애** | | |
| 불면 | 13.73 | 8.65 |
| 불안 | 14.71 | 5.77 |
| **임상 검사** | | |
| 혈액 프로락틴 증가 | 7.84 | 1.92 |
| **전신 장애 및 투여 부위 상태** | | |
| 보행 장애 | 3.92 | 3.85 |
| **근골격 및 결합 조직 장애** | | |
| 근육 경직 | 5.88 | 0.96 |
| **내분비계 장애** | | |
| 고프로락틴 혈증 | 3.92 | 0.96 |

3) 시판 후 경험 / 이 약의 국외 시판 후 사용 중 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 인구집단에서 자발적으로 보고되기 때문에, 빈도를 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다. / - 과민성 반응: 두드러기, 인후 부종, 혀 부종, 호흡곤란, 발진 / - 대사 및 영양 장애: 저나트륨 혈증