

## 리스페리돈 단일제(주사) (Risperidone)

### 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 1) 노인 치매 환자 : 리스페리돈을 포함한 비정형 항정신병약의 17건의 대조 임상시험의 메타분석 (meta analysis) 결과 비정형 항정신병약을 투여받은 노인 치매 환자의 사망률이 위약에 비해 증가하였다. 노인 치매 환자군을 대상으로 한 리스페리돈 경구제의 위약 대조 시험에서 사망률은 위약 투여 환자군에서 3.1%인데 비해 리스페리돈 투여 환자군에서 4.0%였다. 사망한 환자의 평균 연령은 86세(67~100세 범위)였다.

노인 치매 환자에 대한 리스페리돈 경구제의 위약 대조 시험 결과 리스페리돈 단독 치료군(3.1%, 평균 84세 : 70~96세) 혹은 푸로세미드 단독 치료군(4.1%, 평균 80세 : 67~90세)에 비해 푸로세미드(furosemide)와 리스페리돈 병용 치료군(7.3%, 평균 89세 : 75~97세)에서 사망률이 증가하였다. 리스페리돈과 푸로세미드 병용투여 환자군에서의 사망률 증가는 4건의 임상시험 중 2건에서 관찰되었다.

이러한 결과를 설명할 수 있는 기전은 명확히 확인되지 않았으며, 사망의 원인에서 일관된 경향이 관찰되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 이와 같은 병용투여는 주의해야 하며 투여를 결정하기 전에 병용에 대한 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 다른 이노제를 리스페리돈과 병용투여한 환자에서는 사망률의 증가가 없었다. 치료와 무관하게, 탈수는 사망에 대한 전반적인 위험 요인이었으며 따라서 노인 치매 환자에서 탈수가 되지 않도록 주의해야 한다.

노인 치매 환자에 대한 위약 대조 시험에서 사망을 포함한 뇌혈관 이상반응(뇌졸중, 일과성 허혈 발작 등)이 위약 투여 환자군에 비해 리스페리돈 경구 투여 환자군에서 높은 빈도로 나타났다(평균 85세 : 73~97세).

외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다.

- 2) 정맥 혈전증 위험 : 항정신병 의약품 사용과 연관성이 있는 정맥혈전증이 보고되었다. 항정신병 의 약품을 투여 받은 환자들의 많은 수에서 정맥혈전증 위험성이 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전 과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험 요인을 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약, 팔리페리돈 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

#### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심부전, 심근경색증, 전도이상, 탈수, 혈액량감소증, 뇌혈관질환 등 심혈관계 질환자: α-수용체 차단 효과로, 특히 치료 초기에 기립성 저혈압이 나타날 수 있으므로 이러한 환자들에게는 신중히 투여해야 한다. 시판 후 경험에서 이 약과 항고혈압제 병용시 임상적으로 유의한 저혈압이 관찰되었다.

임상적으로 유의한 기립성 저혈압이 지속될 경우 이 약의 유익성과 위험성을 평가한다.

- 2) 간질 환자 : 다른 항정신병 약물과 마찬가지로, 이 약은 발작병력이 있거나 발작의 역치가 낮아질 수 있는 상태의 환자에서는 주의 깊게 사용해야 한다.
- 3) 간신장애 환자 : 이 약은 간기능 장애나 신기능 장애가 있는 환자에 대해 연구되지 않았다. 리스페리돈의 경구 투여시 신기능 장애가 있는 환자는 정상 성인에 비해 활성 형태의 항정신병 약물을 배설하는 능력이 감소하며, 간기능 장애가 있는 환자는 유리 형태의 리스페리돈의 혈장 농도가 상승할 수 있으므로 이들 환자에게는 이 약을 투여하는 경우 주의한다.

#### 4. 이상반응

##### 1) 임상시험데이터

이 약의 안전성은 정신분열의 치료를 위하여 1회 이상 이 약을 투여 받은 2,392명의 환자로부터 얻은 임상시험데이터를 통해 평가되었다. 이 2,392명의 환자 중 332명의 환자는 12주 이중맹검, 위약대조군 시험에 참여하여 이 약을 투여받았고 332명 중 202명이 이 약 25mg 또는 50mg을 투여 받았다. 이 약의 투여를 위한 조건 및 기간은 매우 다양하였다(예, 이중맹검, 확정용량, 가변적 용량, 위약 또는 활성 대조군 연구, 공개실험, 입원 및 외래환자, 단기(12주 이하) 및 장기(4년 이하) 노출 등)

추가로 정신분열 환자를 대상으로, 양극성 장애 환자에 대한 보조 유지요법으로 이 약을 투여하였을 때와 양극성 장애 1형의 단독 유지요법으로서 이 약을 투여하였을 때의 안전성, 유효성 평가를 위한 임상시험데이터를 통해 안전성을 평가하였다.

양극성 장애 1형의 단독 유지요법의 다기관, 이중맹검, 위약대조군시험에서의 피험자는 DSM-IV의 양극성 장애 1형기준에 부합하고 리스페리돈(경구 또는 지속형 주사) 및 다른 항정신병약, 기분안정제에 안정하거나 급성증상을 경험한 성인환자이다. 3주간의 경구 리스페리돈 공개 투약 후(n=440) 경구 리스페리돈에 처음으로 반응을 보이고 리스페리돈에 안정한 피험자들이 이 약의 26주 안정화 공개시험에 참여하였다(n=501). 이 기간동안 유지반응을 보인 피험자들에 대해 이약(n=154) 또는 위약(n=149) 단독요법으로 무작위, 24개월 이중맹검, 위약대조시험을 실시하였다. 재발하였거나 이중맹검기간을 완료한 피험자들은 8주 공개연장 시험을 선택할 수 있었다(n=160).

양극성 장애 환자가 참여한 보조 유지요법의 다기관, 이중맹검, 위약대조군 시험에서, DSM-IV의 양극성 장애 1형 또는 2형에 부합하고 이전의 12개월 중에 정신과적/임상적 조정이 필요한 증상을 최소 4번 이상 경험한(시험 시작 직전 6개월 중 최소 2번을 경험한) 성인환자를 대상으로 하였다. 시험 시작 시 모든 피험자(n=275)는 다양한 기분안정제(리튬 또는 발프로산), 항우울제, 항불안제 등의 평상시 치료법을 유지하면서 이 약을 16주동안 공개 투여받았다. 16주의 공개 투여 후 증상 완화에 도달한 환자(n=139)는 이 약(n=72) 또는 위약(n=67)을 평상시 치료요법의 보조요법으로 무작위, 52주 이중맹검, 위약대조시험에 참여하였다. 16주의 공개 투여 후 증상 완화에 도달하지 못한 환자는 보조요법으로서 이 약을 36주 이상 투여하여 총 52주 동안 유지하는 것을 선택할 수 있었다(이 시험에 참여한 환자(n=70)도 안전성 평가에 포함되었다).

대부분의 이상반응은 경증 내지 중등도였다.

##### 2) 이중맹검, 위약대조군시험-정신분열증

1건의 12주 이중맹검, 위약대조군 시험에서 2% 이상의 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응을 아래 표 1에 나타내었다.

<표 1. 12주, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 이 약 투여 환자 2% 이상에서 보고된 이상반응>

	이 약	이 약	위약
--	-----	-----	----

전신/기관계 이상반응	25 mg (n=99) %	50 mg (n=103) %	(n=98) %
<b>감염 및 기생충 침입</b>			
상기도 감염	2	0	1
<b>신경계 장애</b>			
두통	15	21	12
파킨슨증*	8	15	9
어지러움	7	11	6
정좌불능증*	4	11	6
졸림	4	4	0
떨림	0	3	0
진정	2	2	3
실신	2	1	0
감각저하	2	0	0
<b>눈 장애</b>			
흐려 보임	2	3	0
<b>호흡, 흉부 및 종격 장애</b>			
기침	4	2	3
부비동 충혈	2	0	0
<b>위장관 장애</b>			
변비	5	7	1
입안 건조	0	7	1
소화불량	6	6	0
구역	3	4	5
치통	1	3	0
타액 과다분비	4	1	0
<b>피부 및 피하조직 장애</b>			
여드름	2	2	0
피부 건조	2	0	0
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>			
팔다리 통증	6	2	1
<b>일반적 장애 및 투여부위 증상</b>			
피로	3	6	0
무력증	0	3	0
말초부종	2	3	1
통증	4	1	0
발열	2	1	0
<b>조사</b>			
체중 증가	5	4	2
체중 감소	4	1	1
* 파킨슨증은 추체외로 장애, 근골격계 경직, 근육 경직, 및 운동완만을 포함한다. 정좌불능증은 정좌불능증 및 안절부절함을 포함한다.			

3) 이중맹검, 위약대조군시험-양극성장애

양극성 장애 1형 환자에서의 단독 유지요법으로서 이 약의 유효성, 안전성을 평가한 24개월 이중맹검, 위약대조군 시험에서 2% 이상의 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응을 표 2에 나타내었다.

<표 2 양극성 장애 1형에서의 단독 유지요법 24개월 이중맹검, 위약대조군 시험에서 이 약 투여 환자 2% 이상에서 보고된 이상반응>

전신/기관계	이 약	위약
--------	-----	----

이상반응	(n=154) %	(n=149) %
<b>신경계 장애</b>		
어지러움	3	1
<b>혈관 장애</b>		
고혈압	3	1
<b>조사</b>		
체중 증가	5	1

양극성 장애 환자에서의 보조 유지요법으로서 이 약의 유효성, 안전성을 평가한 52주 이중맹검, 위약 대조군 시험에서 4% 이상의 이 약 투여환자에서 보고된 이상반응을 표 3에 나타내었다.

<표 3. 양극성 장애 환자에서의 보조 유지요법 52주 이중맹검, 위약대조군 시험에서 4% 이상의 이 약 투여환자에서 보고된 이상반응>

전신/기관계 이상반응	이 약 + 정상시 치료요법 <sup>a</sup> (n=72) %	위약 + 정상시 치료요법 <sup>a</sup> (n=67) %
<b>감염 및 기생충 침입</b>		
상기도 감염	6	3
<b>대사 및 영양 장애</b>		
식욕 저하	6	1
식욕 증가	4	0
<b>신경계 장애</b>		
떨림	24	16
파킨슨증 <sup>b</sup>	15	6
운동이상증 <sup>c</sup>	6	3
진정 <sup>c</sup>	7	1
주의력 장애	4	0
<b>호흡, 흉부 및 종격 장애</b>		
기침	4	1
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>		
관절통	4	3
<b>생식기계 및 유방 장애</b>		
무월경	4	1
<b>일반적 장애 및 투여부위 증상</b>		
보행장애	4	0
<b>조사</b>		
체중 증가	7	1

<sup>a</sup> 기분안정제, 항우울제, 항불안제 등의 정상시 치료법을 유지하면서 이 약 또는 위약을 이중맹검으로 투여받은 환자

<sup>b</sup> 파킨슨증은 근육 경직, 운동감소증, 근무력증을 동반한 근육의 경직, 운동완만을 포함한다. 운동이상증은 근연축 및 운동이상증을 포함한다.

<sup>c</sup> 진정작용에는 진정 및 졸음을 포함한다.

#### 4) 기타 임상시험데이터

정신분열환자를 대상으로 한 12주, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 2% 미만의 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응, 양극성 장애 1형에서의 단독요법 24개월, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 2% 미만의 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응, 또는 양극성 장애 환자에서의 보조 유지요법 52주 이중맹검, 위약대조군 시험에서 4% 미만의 이 약 투여환자에서 보고된 이상반응을 표 4에 나타내었다. 표

4에는 정신분열 환자를 대상으로 한 이중맹검, 활성대조군 및 공개시험을 비롯한 기타 연구 및 양극성 장애 환자를 대상으로 한 공개시험에서 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응도 포함되어 있다.

<표 4. 정신분열환자를 대상으로 한 12주, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 2% 미만의 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응, 양극성 장애 1형에서의 단독요법 24개월, 이중맹검, 위약대조군 시험에서 2% 미만의 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응, 또는 양극성장애 환자에서의 보조 유지요법 52주 이중맹검, 위약대조군 시험에서 4% 미만의 이 약 투여환자에서 보고된 이상반응, 정신분열 환자를 대상으로 한 이중맹검, 활성대조군 및 공개시험을 비롯한 기타 연구 및 양극성 장애 환자를 대상으로 한 공개시험에서 이 약 투여 환자에서 보고된 이상반응>

<p><b>감염 및 기생충 침입</b>          코인두염, 인플루엔자, 기관지염, 요로 감염, 비염, 기도감염, 귀 감염, 폐렴, 하기도감염, 인두염, 부비동염, 바이러스 감염, 감염, 국소감염, 방광염, 위장염, 피하농양</p> <p><b>혈액 및 림프계 장애</b>          빈혈, 호중구감소증</p> <p><b>면역계 장애</b>          과민성</p> <p><b>내분비 장애</b>          고프로락틴혈증</p> <p><b>대사 및 영양 장애</b>          식욕부진, 고혈당증</p> <p><b>정신장애</b>          불면, 불안, 초조, 우울, 초기불면증, 수면 장애, 성욕 감소, 신경질</p> <p><b>신경계장애</b>          협동이상, 근육긴장이상, 지연운동이상, 기면, 침흘림, 감각이상, 기립성 어지럼증, 과다수면, 경련, 운동불능, 운동감소증, 말더듬증</p> <p><b>눈 장애</b>          결막염, 시력저하</p> <p><b>귀 및 미로 장애</b>          귀 통증, 현기증</p> <p><b>심 장애</b>          빈맥, 1도 심방실 차단, 심계항진, 동서맥, 좌각 차단, 우각차단, 서맥, 동빈맥</p> <p><b>혈관 장애</b>          저혈압, 기립성 저혈압</p> <p><b>호흡, 흉부 및 종격 장애</b>          코막힘, 인후두 통증, 호흡곤란, 콧물</p> <p><b>위장관 장애</b>          설사, 구토, 상복부통증, 복통, 위장 불편감, 위염</p> <p><b>피부 및 피하조직 장애</b>          발진, 습진, 전신 가려움증, 가려움</p> <p><b>근골격, 결합조직 및 골 장애</b>          이상자세, 등 통증, 근육통, 근골격 가슴통증, 엉덩이 통증, 근육약화, 목 통증</p> <p><b>신장 및 비뇨기계 장애</b>          요실금</p> <p><b>생식기계 및 유방 장애</b>          희발월경, 발기부전, 젖분비과다, 성기능장애, 사정장애, 여성형 유방, 유방 불편감, 월경 불순, 월경 지연, 월경 장애, 사정지연</p> <p><b>일반적 장애 및 투여부위 증상</b>          투여부위 통증, 가슴 불편감, 가슴통증, 인플루엔자-유사 질병, 나태, 권태감, 경화, 투여부위 경화, 투여부위 팽창, 투여부위 반응, 얼굴 부종</p> <p><b>조사</b>          혈중 프로락틴 증가, 알라닌아미노기전이효소(ALT) 증가, 심전도 이상, 감마-글루타미르</p>
---

전이효소(GGT) 증가, 혈당 증가, 간 효소 증가, 아스파탐산아미노기전이효소(AST) 증가,  
 심전도 QT 지연, 뇨당검출  
**상처, 중독 및 시술 합병증**  
 낙상, 시술 통증

5) 경구 리스페리돈과 관련하여 보고된 추가적 이상반응을 다음에 열거하였다.

- 감염 및 기생충 침입 : 편도염, 눈 감염, 연조직염, 중이염, 손발톱진균증, 진드기피부염, 기관지폐렴, 기관기관지염, 만성중이염
- 혈액 및 림프 장애 : 과립백혈구감소증
- 면역계 장애 : 약물 과민성
- 대사 및 영양 장애 : 다음증
- 정신장애 : 둔화된 정동, 혼돈 상태, 중기 불면증, 나른함, 성불감증
- 신경계장애 : 과다근육긴장, 평형 장애, 자극에 무반응, 의식상태 저하, 운동장애, 파킨슨증 안정진전, 일시적 허혈성 발작, 뇌혈관 사고, 가면 얼굴, 언어장애, 의식상실, 불수의적 근육수축, 대뇌허혈, 뇌혈관 장애, 신경이완제약성중후군, 당뇨병성 혼수, 머리떨림 (Head titubation)
- 눈 장애 : 눈 충혈, 눈 분비물, 눈 돌리기, 눈꺼풀 부종, 눈 부기, 눈꺼풀테 부스럼, 눈 건조, 눈물 흘림 증가, 눈부심, 녹내장
- 귀 및 미로 장애 : 귀울림
- 심 장애 : 방실 차단
- 혈관 장애 : 흉조
- 호흡, 흉부 및 중격 장애 : 코피, 씹씹거림, 흡인 폐렴, 발성장애, 가래질환, 폐울혈, 기도울혈, 수포음, 호흡장애, 과다호흡, 비강 부종
- 위장관 장애 : 삼킴곤란, 대변덩이(fecaloma), 복부 불편감, 대변실금, 입술 부기, 입술염, 타액결핍증
- 피부 및 피하조직 장애 : 홍반, 피부 변색, 피부 병변, 피부 장애, 홍반성 발진, 구진 발진, 각화과다증, 비듬, 지루성 피부염, 전신 발진, 반구진성 발진
- 근골격, 결합 조직 및 골 장애 : 관절부종, 관절 경직, 횡문근융해, 기운 목 (사경)
- 신장 및 비뇨기계 장애 : 야뇨증, 배뇨곤란, 빈뇨증
- 생식기계 및 유방 장애 : 질 분비물, 역행사정, 사정부전, 유방 팽대
- 일반적 장애 및 투여부위 증상 : 갈증, 감정 이상, 보행 장애, 오목 부종, 부종, 오한, 불편감, 전신 부종, 약물금단증후군, 말초냉증
- 조사 : 체온 증가, 심박수 증가, 호산구수 증가, 백혈구수 감소, 헤모글로빈 감소, 혈액 크레아티닌 포스포키나아제 상승, 헤마토크리트 감소, 체온 저하, 혈압 저하, 아미노기전이효소(transaminase) 증가

6) 혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함, 빈도불명)이 나타날 수 있다.

7) 시판 후 데이터

이 약의 시판후 경험으로 밝혀진 이상반응을 아래 표 5에 나타내었다. 표에서 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 흔히  $\geq 1/10$

흔히  $\geq 1/100$  및  $< 1/10$

흔하지 않게  $\geq 1/1,000$  및  $< 1/100$

드물게 ≥ 1/10,000 및 < 1/1,000  
 매우 드물게 < 1/10,000, 분리된 보고 포함

<표 5. 자발적인 보고율로터 추정된 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상반응>

<b>혈액 및 림프 장애</b>	
매우 드물게	무과립구증, 저혈소판증
<b>면역계 장애</b>	
매우 드물게	아나필락시스 반응
<b>내분비 장애</b>	
매우 드물게	항이노호르몬 분비 이상
<b>대사 및 영양 장애</b>	
매우 드물게	혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 중성지방 증가, 당뇨 병성 케톤산증, 당뇨병, 저혈당증, 수분중독
<b>정신 장애</b>	
매우 드물게	조증
<b>신경계 장애</b>	
매우 드물게	미각이상
<b>눈 장애</b>	
매우 드물게	망막동맥 폐색
매우 드물게	수술중 홍채긴장저하증후군
<b>심장 장애</b>	
매우 드물게	심방세동
<b>호흡, 흉부, 및 중격 장애</b>	
매우 드물게	수면무호흡증후군
<b>위장관 장애</b>	
매우 드물게	장폐쇄, 췌장염
<b>간담도 장애</b>	
매우 드물게	황달
<b>피부 및 피하조직 장애</b>	
매우 드물게	혈관부종 <sup>a</sup> , 탈모
<b>신장 및 방광장애</b>	
매우 드물게	요저류
<b>임부, 산후기 및 출생전후기 상태</b>	
매우 드물게	신생아 금단 증후군
<b>생식계 및 유방 장애</b>	
매우 드물게	지속발기증
<b>일반적 장애 및 투여부위 상태</b>	
매우 드물게	저체온증, 투여부위 농양, 연조직염, 낭종, 혈종, 괴사, 결절, 궤양 등의 투여부위반응 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 저혈소판증, 혈소판수 감소, 혈소판용적 감소, 혈소판 생산 감소를 포함한다.

<sup>b</sup> 주사제(리스페달 콘스타)에만 해당한다. 좌우단락(right-to-left shunt) (예, 열린타원구멍(patent foramen ovale))을 유발할 수 있는 심장내 결함이 있는 환자에서 보고되었다.

<sup>c</sup> 혈관신경부종, 후천성 C1 에스트라제 결핍, 입주위 부종, 눈꺼풀 부종, 얼굴 부종, 유전성 혈관부종, 후두부종, 후두기관부종, 눈호흡증후군(Oculo-respiratory syndrome), 입안 부종, 눈주위부종, 소장혈관부종, 혀 부종을 포함한다.

<sup>d</sup> 이 이상반응은 중대한 것으로 보고되었다. 각 사례들은 외과시술이 필요하였다.

투여부위 괴사, 고름집, 연조직염, 궤양, 혈종, 낭종, 결절 등의 중대한 투여부위반응이 시판 후 보고된 바 있다. 발현빈도는 알 수 없었고 각 사례는 외과적 처치가 필요했다.

시판후 경험에서 매우 드물게, 이전에 경구 리스페리돈에 내약성을 보인 환자에서 이 약을 투여 후 아나필락시스반응을 보인 사례가 보고되었다.

#### 8) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 813명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해사례 발현율은 6.03%(49명/813명, 57건)이었다. 주 유해사례는 추체외로장애 1.35%(11명), 두통 0.49%(4명), 진정 0.49%(4명), 불면증 0.49%(4명), 정좌불능 0.49%(4명) 등이었다.

약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.55%(37명/813명, 44건)이었다. 주된 약물유해반응으로는 불면증 0.49%(4명), 정좌불능 0.49%(4명), 초조 0.25%(2명), 혼돈 0.12%(1명), 혼미 0.12%(1명), 추체외로장애 1.35%(11명), 두통 0.37%(3명), 졸림 0.25%(2명), 어지러움 0.25%(2명), 근육긴장이상 0.12%(1명), 안절부절 0.12%(1명), 귀울림 0.25%(2명), 저혈압 0.12%(1명), 구역 0.25%(2명), 땀증가 0.12%(1명), 무월경 0.12%(1명), 투여부위반응 0.12%(1명), 피로 0.12%(1명), 체중 증가 0.25%(2명), 간효소 증가 0.12%(1명) 이었다. 중대한 유해사례는 초조 0.12%(1명), 자살 0.25%(2명), 자살기도 0.12%(1명), 혼돈 0.12%(1명), 혼미 0.12%(1명), 안절부절 0.12%(1명), 간암 진행 0.12%(1명), 유방암 전이 0.12%(1명), 다발성 기관부전 0.12%(1명)이었으며, 이 중 초조 0.12%(1명), 혼돈 0.12%(1명), 혼미 0.12%(1명), 안절부절 0.12%(1명)은 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응이었다. 예상하지 못한 유해사례는 자살 0.25%(2명), 자살기도 0.12%(1명), 혼미 0.12%(1명), 환청 0.12%(1명), 귀울림 0.25%(2명), 간암진행 0.12%(1명), 땀증가 0.12%(1명), 유방암 전이 0.12%(1명), 다발성기관부전 0.12%(1명)이었으며, 이 중 혼미 0.12%(1명), 귀울림 0.25%(2명), 땀증가 0.12%(1명)는 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로 조사되었다.

또한, 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례는 정신분열반응 2건, 자살기도 2건, 눈통증 1건, 희발월경 1건, 양막의 조기파열 1건, 임신기간 중 약물노출 5건이었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

9) 국내 자발적 부작용 보고 결과, 이 약의 복용 후에 인과관계는 불분명하지만 예상하지 못한 유해사례가 다음과 같이 보고되었다.

정신신경계 : 자살기도(자살 포함), 사고이상, 망상, 환각, 환청 등의 증상악화

### 5. 일반적 주의

- 1) 리스페리돈을 처음 투여할 경우에는 이 약을 투여하기 전에 리스페리돈 경구제로 내약성을 확인하는 것이 권장된다.
- 2) 지연운동이상/추체외로 증상 : 도파민 수용체를 길항하는 작용이 있는 약물들은 지연운동이상(주요히 및/또는 안면 등의 율동성, 불수의 운동)를 유발할 수 있으며, 추체외로 증상의 발현이 지연운동이상 발현의 위험인자임이 보고되어 왔다. 리스페리돈은 기존의 정형적인 신경이완제들에 비해 추체외로 증상을 유발할 가능성이 낮으므로 지연운동이상을 유발하는 위험도 적다. 지연운동이상의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 모든 항정신병약의 투여를 중단해야 한다.
- 3) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) : 항정신병약들의 투여후 신경이완제악성증후군이 보고된 바 있으므로 이 약에서도 이러한 가능성을 배제할 수 없다. 이러한 증후군의 특징으로는 고체온증, 근강직, 자율신경불안증, 의식장애, 혈청 creatine phosphokinase(CHK) 상승 등이 있으며 그 외 징후로 마이오글로빈뇨증(형문근용해) 및 급성 신부전이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 이 약을 포함한 모든 항정신병약의 투약을 중단해야 한다. 이 약을 마지막으로 투여한 후, 최소 6주까지는 리스페리돈이 혈장 내에 존재한다.
- 4) 파킨슨 질환 및 Lewy body를 동반한 치매: 파킨슨 질환 혹은 Lewy body를 동반한 치매 환자들은



항정신병약에 대한 감수성이 증가되어 있을 뿐 아니라 이 약을 포함한 항정신병약의 투여로 신경이완제약성증후군 혹은 파킨슨 증상이 더 악화될 수 있으므로, 이러한 환자들에게 항정신병약을 처방할 때 약물투여의 유의성과 위험성을 신중히 평가해야 한다. 항정신병약에 대한 감수성 증가의 양상에는 추체외로 증상 외에 착란, 둔감, 자세 불안정과 함께 잦은 낙상이 포함될 수 있다.

- 5) 다른 항정신병약과 마찬가지로, 심 부정맥의 병력이 있는 환자, 선천성 QT간격연장증후군 환자, 및 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물과 병용하는 경우 주의가 요구된다.
- 6) 고혈당증 및 당뇨병: 리스페리돈(정제 및 액제)의 투여 기간 중 고혈당증, 당뇨병 및 기존 당뇨병의 악화가 보고되었다. 비정형 항정신병약 사용과 글루코스 이상간의 인과관계 평가는 정신분열병 환자에서의 당뇨병의 배경 위험 증가 가능성과 전체 인구에서 당뇨병의 발생증가로 인해 복잡하다. 이러한 교란요인들을 고려할 때, 비정형 항정신병약 사용과 고혈당증과 연관된 이상반응과의 관련성은 완전하게 이해되지 않는다. 이 약을 포함한 비정형 항정신병약으로 치료를 받는 어떠한 환자라도 고혈당증과 당뇨병의 증상에 대해 모니터링되어야 한다.
- 7) 체중증가: 다른 항정신병약들과 마찬가지로 이 약에도 체중 증가의 가능성이 있으므로 음식물의 과량 섭취는 피하는 것이 좋다. 유의한 체중 증가가 보고되었으므로 체중 증가를 모니터링하는 것이 권장된다.
- 8) 진정작용이 요구될 경우에는 벤조디아제핀 등의 다른 체제를 병용할 수 있다.
- 9) 이 약은 정신 집중이 필요한 활동을 방해할 수 있으므로, 이 약에 대한 감수성이 확인될 때까지 이 약을 투여받는 환자가 자동차 운전이나 기계조작 등을 하지 않도록 환자에게 조언한다.
- 10) 이 약을 혈관으로 주사하지 않도록 주의한다.
- 11) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증: 이 약을 포함한 항정신병약과 관련하여 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 무과립구증은 시판후 조사에서 매우 드물게( $<1/10,000$  환자) 보고되었다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 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 증후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 증후가 나타나는 지를 주의 깊게 모니터링 하고 위 증상 또는 증후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소 환자(절대호중구수 $<1000/mm^3$ )의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링한다.
- 12) 지속발기증: 알파 수용체 차단 효과를 가지는 약물은 지속발기증을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 이 약의 시판 후 조사에서 지속발기증이 보고되었다.
- 13) 체온조절: 항정신병약과 관련하여 체온조절 장애가 일어나는 것이 알려져 있다. 이 약 또는 리스페달 경구제와 관련하여 체온상승 및 체온저하가 모두 보고된 바 있다. 항정신병약물은 심부체온을 감소시키는 신체의 능력을 방해할 수 있다. 과격한 운동, 과도한 열에의 노출, 항콜린성 활성이 있는 약물과의 병용투여 또는 탈수환자와 같이 심부체온을 상승시킬 수도 있는 상태를 경험할 환자들에게 이 약을 처방할 때 주의가 필요하다.
- 14) 정신분열증 환자에게 자살기도 위험성이 높아 고위험군 환자에게 약물치료를 할 때 면밀한 감독이 필요하다. 과량 투여로 인한 자살 가능성을 차단하기 위해서 이 약은 의사가 투여한다.
- 15) 항구토작용: 리스페리돈(경구투여)의 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.
- 16) 수술중 홍채긴장저하증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome): 이 약을 포함하여, 아드레날린성 알파 1a-차단제를 투여받은 환자에서 백내장 수술을 받는 동안 수술중 홍채긴장저하증후군이 관찰되었다. 수술중 홍채긴장저하증후군은 수술중 그리고 수술후 눈의 합병증 위험을 증가시킬

수 있다. 아드레날린성 알파 1 a-차단제를 복용중이거나 복용한 적이 있는 경우에는, 이를 수술 전에 안과 수술의사에게 반드시 알려야 한다. 백내장 수술전에 알파 1 차단제 치료를 중단하는 것에 대한 잠재적인 유의성은 확립되지 않았으며, 항정신병 치료를 중단하는 것에 대한 위험성을 고려하여 판단해야 한다.

- 17) 과민 반응: 시판 후 경험에서 이전에 리스페리돈 경구제에 내약성을 보인 환자에서 과민반응이 드물게 보고되었으며, 아나필락시스반응, 혈관부종, 아나필락시스성 쇼크를 포함한 중증의 과민반응은 매우 드물게 보고되었다. 과민반응이 일어나는 경우 이 약의 사용을 중단하고 임상적으로 적절한 일반적인 지지요법을 시행하며, 징후와 증상이 사라질 때까지 환자를 관찰하여야 한다.

## 6. 상호작용

### 약력학적 상호작용

#### 1) 중추신경계 작용 약물과 알코올

이 약의 내인성 중추신경계 효과를 고려할 때, 다른 중추신경계 작용 약물로 인해 유발된 중추신경계 억제 현상을 심화시킬 가능성 등이 있으므로 이 약을 이러한 약물과 병용하는 경우에는 주의해야 한다. 이러한 약물로는 알코올이나 중추신경계 효과가 있는 약물 즉 아편, 진정형 항히스타민제, 벤조디아제핀계, 삼환계 항우울제가 있다.

#### 2) 레보도파와 도파민 효능약

이 약은 레보도파와 기타 도파민 효능약의 효과를 감소시킬 수 있다.

#### 3) 항고혈압제

시판 후 경험에서 이 약과 항고혈압제의 병용 시 임상적으로 유의한 저혈압이 관찰되었다.

#### 4) QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물

이 약을 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물과 병용 시에는 주의가 요구된다.

### 약동학적 상호작용

음식물은 이 약의 흡수에 영향을 주지 않는다

이 약은 주로 CYP2D6를 통해 대사되며, CYP3A4를 통해서도 일부 대사된다 리스페리돈과 그 활성대사체인 9-히드록시리스페리돈은 모두 P-당단백질(P-gp)의 기질이다. CYP2D6의 활성을 변형시키는 물질이나, CYP3A4 또는/그리고 P-gp 활성을 강하게 저해 또는 유도하는 물질은 리스페리돈 항정신병 활성 분획의 약동학에 영향을 끼칠 수 있다.

#### 1) 강한 CYP2D6 억제제

CYP2D6 억제제인 플루옥세틴, 파록세틴은 이 약 혈중 농도를 증가시킬 수 있으나 항정신병 활성 분획의 증가는 그렇게 크지 않다. 플루옥세틴이나 파록세틴 또는 다른 강한 CYP2D6 억제제를 특히 고용량으로 투여 시작하거나 중단하는 경우에는 이 약의 용량을 재평가해야 한다.

#### 2) CYP3A4 그리고/또는 P-gp 억제제

이트라코나졸이나 다른 강한 CYP3A4 그리고/또는 P-gp 억제제를 투여 시작하거나 중단하는 경우에는 이 약의 용량을 재평가해야 한다.

#### 3) CYP3A4 그리고/또는 P-gp 유도제

카르바마제핀은 이 약의 항정신병 활성 분획의 혈중농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 다른 CYP3A4 그리고/또는 P-gp 유도제에 의해서도 비슷한 효과가 나타날 수 있다. 카르바마제핀 또는 다른 CYP3A4 그리고/또는 P-gp 유도제의 투여를 중단하는 경우에는 이 약의 용량을 재평가하고 필요에 따라 감량해야 한다.

#### 4) 단백질결합성이 높은 약물

이 약을 단백질결합성이 높은 약물과 병용시 임상적으로 유의한 약물 상호간 단백질 치환은 나타나지 않는다.

## 항생제

- CYP3A4의 중등의 저해제인 에리트로마이신은 이 약 및 항정신병 활성 분획의 약동학을 변화시키지 않는다.
- 강력한 CYP3A4 와 P- gp 유도제인 리팜피신은 항정신병 활성 분획의 혈장농도를 감소시킨다.

## 콜린에스테라제 억제제

- CYP2D6와 CYP3A4의 기질인 갈란타민과 도네페질은 이 약 및 항정신병 활성 분획의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않는다.

## 항간질제

- 강력한 CYP3A4 와 P- gp 유도제인 카르바마제핀은 이 약의 항정신병 활성 분획의 혈장농도를 감소시키는 것으로 나타났다.
- 토피라메이트는 이 약의 생체이용율을 약간 감소시켰으나, 항정신병 활성 분획의 생체이용율은 감소시키지 않았다 따라서 이러한 상호작용은 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단된다.
- 이 약은 발프로산 혹은 토피라메이트의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않는다.

## 항진균제

- CYP3A4 와 P- gp의 강력한 저해제인 이트라코나졸은 1일 200 mg의 용량에서 이 약의 항정신병 활성 분획의 혈장농도를 증가시킨다
- CYP3A4 와 P- gp의 강력한 저해제인 케토코나졸은 1일 200 mg의 용량에서 리스페리돈의 혈장농도를 증가시키고 9- 히드록시리스페리돈의 혈장농도는 감소시킨다.

## 항정신병약

- 페노티아진계 약물이 이 약의 혈장농도를 상승시킬 수 있으나, 항정신병 활성 분획은 증가시키지 않는다

## 항바이러스제

- 리토나비어와 리토나비어 보조 단백질분해효소억제제는 잠재적으로 리스페리돈의 항정신병 활성 분획 농도를 증가시킨다

## β 수용체 차단제

- 일부 β- 수용체 차단제가 이 약의 혈장농도를 상승시킬 수 있으나, 항정신병 활성 분획은 증가시키지 않는다

## 칼슘 채널 차단제

- CYP3A4와 P- gp의 중등의 저해제인 베라파밀은 리스페리돈과 항정신병 활성 분획의 혈장 농도를 증가시킨다.

## 디기탈리스 배당체

- 이 약은 디곡신의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않는다

## 이뇨제

- 이 약과 푸로세미드를 병용 투여한 고령 치매 환자에서 사망률이 증가되었다경고항 참조.

## 위장관계 약물

- H<sub>2</sub> 수용체 길항제: CYP2D6와 CYP3A4의 약한 저해제인 시메티딘과 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 증가시켰으나 항정신병 활성 분획에는 미미한 영향만을 주었다

## 리튬

- 이 약은 리튬의 약동학에 임상적으로유의한 영향을 보이지 않는다.

## SSRI와 삼환계 항우울제

- CYP2D6의 강력한 억제제인 플루옥세틴은 이 약 혈중 농도를 증가시킬 수 있으나항정신병 활성 분획의 증가는 그렇게 크지 않다.
- CYP2D6의 강력한 억제제인 파록세틴은 이 약 혈중 농도를 증가시킬 수 있으나 1일 20mg까지의

용량에서는 항정신병 활성 분획의 증가는 그렇게 크지 않다. 그러나 고용량의 파록세틴은 리스페리돈 항정신병 활성 분획 농도를 증가시킬 수 있다.

- 삼환계 항우울제가 이 약의 혈장농도를 상승시킬 수 있으나, 항정신병 활성 분획은 증가시키지 않는다.
- 1일 100mg을 초과한 고용량의 설트랄린 또는 플루복사민은 리스페리돈 항정신병 활성 분획 농도를 증가시킬 수 있다.

#### 에피네프린

- 에피네프린과 병용하지 않는다 이 약의  $\alpha$ 수용체차단작용에 의해 에피네프린의  $\beta$ 수용체자극작용이 우선되어 중증의 혈압강하를 일으킬 수 있다.

### 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 동물 실험에서 리스페리돈은 직접적인 생식독성을 나타내지 않았으나, 프로락틴 분비 증가와 중추신경계 억제 효과에 의해 생식능력과 태아의 생존율 감소를 보였다. 리스페리돈의 기형 유발 작용이 보고된 연구는 없다.  
임신 3기에 항정신병약물(리스페리돈 포함)에 노출되었던 신생아는 추체외로증후군 및/또는 급단중후군의 위험이 있다. 증상으로는 초조, 과다근육긴장, 근육긴장저하, 떨림, 졸음, 호흡곤란 또는 신생아 섭식장애가 나타날 수 있는데 자기제어(self-limiting)가 가능한 증상부터 집중관리 및 입원의 연장이 필요한 경우까지 다양한 증증도를 나타낸다.  
임상적으로 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 2) 수유부 : 동물 실험에서 이 약과 그 대사산물이 유즙으로 분비되었고 임상적으로 사람의 유즙으로도 이 약과 그 대사산물이 분비되는 것으로 확인되었다. 그러므로, 이 약을 투여받는 환자는 수유하지 말아야 한다.

### 8. 소아 및 청소년에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 연구된 바 없다.

### 9. 과량투여시의 처치

비경구제의 경우 경구제에 비해 과량투여 가능성은 적으나, 참고로 리스페리돈 경구제의 과량투여 관련 정보는 다음과 같다.

- 1) 급성적인 과량복용 사례는 제한되어 있으나 졸음, 진정, 빈맥, 저혈압, 추체외로 증상 등 이미 알려진 이 약의 약리 효과와 연관된 급성 과량 중독 증상 및 증후가 보고된 바 있다. 과량투여시, QT 연장 및 발작이 보고되었다. 이 약과 파록세틴을 병용으로 과량투여한 것과 관련하여, 토르사르 드 포인트(Torsade de pointes)가 보고되었다. 급성 과량복용의 경우, 여러가지 약물의 동시복용 가능성을 고려해야 한다.
- 2) 과량투여시 기도확보, 적절한 산소공급, 환기를 실시한다. 심혈관계 모니터링을 즉시 시작해야 하며, 부정맥이 나타날 가능성이 있으므로 지속적인 심전도 측정을 실시해야 한다.
- 3) 이 약에 대한 해독제는 없으므로 적절한 보조처치를 실시해야 한다. 저혈압 및 순환계 속에 대해서는 IV fluid, 교감신경효능약 투여 등 적절한 방법으로 치료해야 하며, 중증의 추체외로계 증상에 대해서는 항콜린제를 투여하고 환자가 회복될 때까지 철저한 감독과 모니터링을 실시해야 한다.

### 10. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 함께 공급되는 희석제 외에 다른 약물이나 약액과 혼합하거나 희석하여서는 안된다.
- 2) 약제를 희석한 후에는 미생물 오염을 방지하기 위하여 즉시 사용하되, 즉시 사용할 수 없는 경우

에는 25°C에서 6시간 이내에 사용한다.

3) 외부포장에 넣은 상태로 보관할 것

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 2~8°C에서 냉장보관하며, 얼지 않도록 주의한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

## 12. 기타

1) 경구 리스페리돈 제제에 대한 랫트와 개에서의 아만성독성시험과 유사하게 이 약 투여(12개월까지 근육주사)의 주요 효과는 리스페리돈의 약리 활성과 관련된 프로락틴 매개 유선 자극, 수컷 및 암컷 생식기관 변화, 중추신경계 효과였다. 새끼 랫트를 이용한 경구독성시험에서 새끼의 사망률이 증가하였고, 신체적 발달 지연이 관찰되었다. 새끼 개에게 경구 리스페리돈을 투여한 40주 독성시험에서 성적 성숙이 지연되었다. 긴 뼈 성장은 청소년에 대한 최대경구투여량(6mg/day)과 비슷한 수준에서는 영향을 받지 않았고, 청소년에 대한 최대경구투여량의 4배(AUC 기준) 또는 7배(mg/m<sup>2</sup> 기준) 용량에서는 영향을 받는 것으로 관찰되었다.

2) 수컷 및 암컷 랫트에 12개월 및 24개월간 2주마다 40mg/kg 용량으로 이 약을 투여하였을 때 골형성 장애가 발생되었다. 랫트에서 골형성 장애를 유발하는 용량은 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람의 최고 권장용량의 8배이며, 사람에서 최고 권장용량 투여시 예상되는 최고 혈장노출의 2배와 관련된다. 12개월간 이 약을 2주마다 20mg/kg 용량까지 투여한 개에서는 골형성 장애가 관찰되지 않았다. 이 용량은 사람의 최고 권장용량의 14배 정도까지 혈장 노출을 야기하였다. 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다.

3) 강력한 도파민 D<sub>2</sub> 길항제에서 예상되는 바와 같이, Wistar(Hannover) 랫트에서의 이 약의 발암성 실험(5mg/kg 및 40mg/kg를 2주마다 근육주사)에서 프로락틴 매개 내분비선 췌장, 뇌하수체 및 부신수질 종양의 빈도 증가가 40mg/kg 용량 투여군에서 관찰되었으며, 유선의 종양은 5mg/kg 및 40mg/kg 두 용량 모두에서 관찰되었다. 부신 수질 종양의 빈도 증가에 기여하는 것으로 추측되는 고칼슘혈증이 두 용량군 모두에서 관찰되었다. 사람에서 고칼슘혈증이 크롬친화세포종을 유발할 수 있음을 제시하는 증거는 없다.

4) 2주마다 40mg/kg 용량을 투여한 수컷 랫트에서 신노세관 선종이 발생되었다. 저용량군, 생리식염수군, 또는 미립구 대조군에서는 신종양이 발생되지 않았다. 이 약을 투여한 수컷

Wistar(Hannover) 랫트에서 신종양이 발생된 기전은 밝혀지지 않았다. Wistar(Wiga) 랫트나 Swiss 마우스를 이용한 리스페리돈 경구제의 발암성 실험에서는 치료군에서 신종양 빈도 증가가 관찰되지 않았다. 종양이 발생된 장기에 있어 substrain(아종)간의 차이를 밝히기 위한 연구에서, 이 약의 발암성 실험에 사용된 Wistar(Hannover) substrain과 경구용 제제의 발암성 실험에 사용한

Wisatr(Wiga) substrain 사이에, 나이에 따른 자연적인 신장 변화(비 신생물), 혈청 프로락틴 증가, 리스페리돈에 대해 반응하는 신장 변화에 대해서는 실질적인 차이가 있음이 제시되었다. 이 약을 장기 투여한 개에서는 신장과 관련된 변화를 제시하는 자료가 없다. 사람에 대한 위험성이라는 측면에서 골형성 장애, 프로락틴 매개 종양과 랫트의 substrain 특이적인 것으로 추정되는 신종양 형성의 관련성은 알려져 있지 않다.

5) 개와 랫트에서 이 약 고용량을 투여한 후에 주사부위의 국소 자극이 관찰되었다. 랫트를 대상으로 한 24개월간의 근육주사 발암성 시험에서 대조군 및 활성약물 투여군 모두에서 주사 부위 종양 발생의 증가는 관찰되지 않았다.

리스페리돈 단일제(주사) 허가사항 변경대비표

항 목	기 허 가 사 항	변 경 사 항
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것	<u>이 약에 대한 과민증이 있는 환자</u>	<u>이 약, 팔리페리돈 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자</u>