

- “할로페리돌” 성분제제(주사제)가 2019년 9월 19일부로 금단성 이상 운동증 유발 가능성, 과민증 증상, 상호작용, 간장애 환자에 대한 허가사항 변경지시 되었으니, 복약지도 시 참고하시기 바랍니다.

-대한약사회 학술위원회

■ 허가사항 변경대비표

구분	변경 전	변경 후
4. 이상반응	1) ~ 4) (생략) 5) <u>신설</u> 5) ~ 6) (생략) 7) 과민증 : 부종(_____), 발적, 두드러기, 박탈성 피부염, 광선과민증, 아나필락시 반응, _____ 이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 8) ~ 13) (생략)	1) ~ 4) (생략) 5) <u>금단성 이상 운동증: 일반적으로 단기 치료를 받는 환자들은 항정신병제의 갑작스러운 중단으로 인한 문제를 경험하지 않았다. 다만, 지속치료를 받는 일부 환자들에게서 갑작스러운 약물 중단 이후 일시적인 운동장애의 징후가 나타났다. 특정 사례에서 기간을 제외하고 이상 운동과 지연성 운동장애가 구분되지 않았다. 점진적인 항정신병제의 사용 중단이 금단성 이상 운동증의 증상 발현율을 줄일 수 있는지 확인되지 않지만, 점진적으로 이 약을 감량하는 것이 좋다.</u> 6) ~ 7) 8) <u>과민증 : 부종(얼굴부종, 후두부종, 혈관부종 등), 발적, 두드러기, 박탈성 피부염, 광선과민증, 아나필락시 반응, 과민성 혈관염, 기관지 경련, 성대문연축 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.</u> 9) ~ 14)
6. 상호작용	1~11) (생략) 12) <u>신설</u>	1~11) (생략) 12) <u>이 약은 CYP2D6 의 억제제이므로 CYP2D6 기질(예, 데스피라민 또는 이미프라민과 같은 삼환계항우울제)을 이 약과 동시 투여할 경우, CYP2D6 기질의 혈장 농도가 상승될 수 있다.</u>
10. 간장애 환자 (신설)	<u>신설</u>	<u>간 손상 환자 대상의 연구는 수행되지 않았다. 이 약물은 주로 간에서 대사되어, 단백질 결합이 감소될 수 있기 때문에 간이 손상된 환자에게서 이 약의 농도가 상승될 수 있다.</u>
< 번호 수정 >	10. 과량투여시의 처치 11. 적응상의 주의 12. 기타	11. 과량투여시의 처치 12. 적응상의 주의 13. 기타

■ 할로페리돌 성분제제 15품목 중 주사제 품목 예시

순번	제품명	업소명	허가일자
1	페리돌주(할로페리돌)	(주)환인제약	1983-10-20
2	명인할로페리돌주사	(주)명인제약	1987-07-27

■ 항 정신병 약물과 관련된 금단성 이상 운동증

Neuroleptics(antipsychotic medications)의 급격한 용량 감소나 중단은 새로운 운동 장애를 유발하거나 기존의 장애를 악화시킬 수 있는데, 이를 금단성 이상 운동증(withdrawal emergent dyskinesia)이라고 하며, 그 증상은 지연성 운동이상증(tardive dyskinesia)과 비슷하지만 보통은 6~12주 안에 자발적으로 사라지는 가역적인 이상증상이라는 점에서 지연성 운동이상증과 차이가 있습니다. 이러한 운동 장애는 neuroleptics의 치료기간이 길어질수록, 고용량을 사용할수록 나타날 확률이 높으며, 전형적으로 용량감소 또는 중단 후 수일 이내에 발생합니다. 병리생리학적 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 도파민 과민성 이론이 가장 널리 받아들여지고 있습니다.

할로페리돌은 정신분열증, 조증, 정신병적 장애의 증상, 투렛증후군(Gilles de la Tourette's syndrome), 구토, 딸꾹질 등에 적응증을 받은 정신과 약물로, dopamine보다 미리 DA-2 수용체에 결합하며 또한 이보다 적게 DA-1 수용체에 결합함으로써 dopamine의 작용을 중추 차원에서 차단합니다.

할로페리돌과 같은 Neuroleptics에 만성으로 노출되면 시냅스 후 도파민 수용체가 과민해져, 도파민 수용체 차단 약물의 중단 후 기저핵에서 일시적인 고 도파민 상태가 발생, D2 수용체 상향조절을 초래하여 다양한 운동 장애를 일으킬 수 있습니다.

Neuroleptics의 점진적인 사용중단이 금단성 이상 운동증 발현율을 줄이는지에 대한 확실한 연구결과는 없지만, 금단 관련 이상반응을 유발하는 약물들은 점진적으로 약을 감량하는 것이 적절하겠습니다.

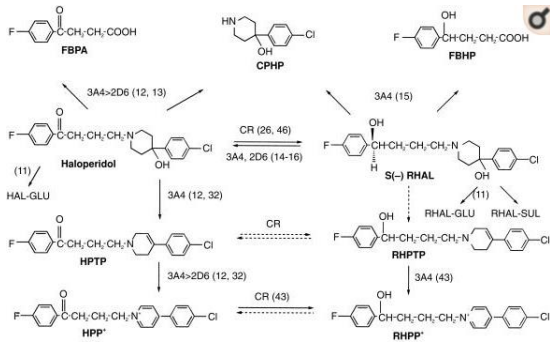
<참고문헌>

- 1) Yu-Chi Lo & Ying-Chieh Peng Amisulpride withdrawal dyskinesia: a case report *Annals of General Psychiatry* volume 16, Article number: 25 (2017)
- 2) Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, Baker RW, Parepally H, Schooler NR, Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *The Journal of Clinical Psychiatry* [01 Sep 1998, 59(9):472-477]
- 3) Karaş H 1, Güdük M 2, Saatcioğlu Ö 3 Withdrawal-Emergent Dyskinesia and Supersensitivity Psychosis Due to Olanzapine Use. *Noro Psikiyatri Arsivi* [01 Jun 2016, 53(2):178-180]
- 4) Vishal S. Anand, M.D.1,2 and Mantosh J. Dewan, M.D.1 Withdrawal-Emergent Dyskinesia in a Patient on Risperidone Undergoing Dosage Reduction *Annals of Clinical Psychiatry, Vol. 8, No.3, 1996*
- 5) John Yin,¹ Alasdair M. Barr,¹ Alfredo Ramos-Miguel,² and Ric M. Procyshyn^{2,*} Antipsychotic Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: A Comprehensive Review, *Curr Neuropharmacol.* 2017 Jan; 15(1): 174-183.
- 6) JACOBSON, G., BALDESSARINI, R. J., & MANSCHRECK, T. (1974). *Tardive and Withdrawal Dyskinesia Associated with Haloperidol. American Journal of Psychiatry, 131(8), 910-913.* doi:10.1176/ajp.131.8.910

■ CYP2D6 관련 상호작용

Cytochrome P450(CYP)는 많은 약물 대사에 필수적인 효소로, 50개 이상의 효소가 있지만 그 중 6개가 약물의 약 90%를 대사하며, 가장 중요한 두가지 효소는 CYP3A4, CYP2D6입니다. CYP2D6는 간 CYP 효소의 약 5%를 차지하며 현재 사용되는 약물 중 약 20%의 대사를 담당합니다.

할로페리돌은 CYP3A4, CYP2D6 and a carbonyl reductase를 통해 대사되어 다음 그림과 같이 여러



대사산물들을 생성하는데 이 대사산물이 CYP2D6를 억제하며, 대사산물 중에서도 환원된 할로페리돌, pyridinium and tetrahydropyridine이 가장 강력하게 작용한다는 연구 결과가 있습니다. CYP2D6는 항우울제를 비롯하여 대다수 정신작용약물의 대사를 담당하며, CYP2D6 효소의 기질에는 삼환계 항우울제, 정신작용약물, 항암제, 심혈관질환 약물 및 진통제 등이 있습니다. 따라서, 할로페리돌과 CYP2D6 기질을 동시 투여하는 경우 할로페리돌 대사산물에 의한 CYP2D6 억제로 인해 CYP2D6 기질의 혈장 농도가 상승될 수 있습니다.

<참고문헌>

- 1) Clinical Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and its Clinical Application Kor. J. Clin. Pharm., Vol. 16, No. 2. 2006
- 2) TOM LYNCH, PharmD, AMY PRICE, MD, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects Am Fam Physician. 2007 Aug 1;76(3):391-396.
- 3) Jae-Gook Shin, Khadidjatou Kane, and David A Flockhart, Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol Br J Clin Pharmacol. 2001 Jan; 51(1): 45-52.