

프레가린 캡슐

25mg / 50mg / 75mg / 150mg / 300mg

전문의약품
분류번호119

프레가발린

■ 원료약품 및 그 분량 : 약 1캡슐 중

프레가린캡슐25mg	
유효성분 : 프레가발린(EP)	25mg
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소의 유유)	
기타 첨가제 : 옥수수전분, 툵크, 캡슐	
프레가린캡슐50mg	
유효성분 : 프레가발린(EP)	50mg
첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색1호	
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소의 유유)	
기타 첨가제 : 옥수수전분, 툵크, 캡슐	
프레가린캡슐75mg	
유효성분 : 프레가발린(EP)	75mg
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소의 유유)	
기타 첨가제 : 옥수수전분, 툵크, 캡슐	
프레가린캡슐150mg	
유효성분 : 프레가발린(EP)	150mg
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소의 유유)	
기타 첨가제 : 옥수수전분, 툵크, 캡슐	
프레가린캡슐300mg	
유효성분 : 프레가발린(EP)	300mg
첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소의 유유)	
기타 첨가제 : 옥수수전분, 툵크, 캡슐	

■ 성상

프레가린캡슐25mg : 흰색 또는 연한 노란색을 띠는 흰색의 가루가 든 상부 미황색 하부 흰색의 경질캡슐제
 프레가린캡슐50mg : 흰색 또는 연한 노란색을 띠는 흰색의 가루가 든 상부 남색 하부 흰색의 경질캡슐제
 프레가린캡슐75mg : 흰색 또는 연한 노란색을 띠는 흰색의 가루가 든 상부 적갈색 하부 흰색의 경질캡슐제
 프레가린캡슐150mg : 흰색 또는 연한 노란색을 띠는 흰색의 가루가 든 상부 황색의 경질캡슐제
 프레가린캡슐300mg : 흰색 또는 연한 노란색을 띠는 흰색의 가루가 든 상부 적갈색 하부 흰색의 경질캡슐제

■ 효능 · 효과

1. 성인에서 말초와 중추 신경병증성 통증의 치료
2. 간질 : 성인에서 이차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작의 보조제
3. 섬유근육통의 치료

■ 용법 · 용량

- 이 약은 프레가발린으로서 1일 총 투여용량을 1일 2회로 나누어 음식물과 상관없이 경구 투여한다. 이 약은 주로 신장(콩팥)에 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다. (5. 신기능 장애환자 항 참고)
1. 신경병증성 통증
 - 1) 말초 신경병증성 통증
성인 : 이 약은 시작용량으로 1일 150mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 1주일 후에 1일 300mg까지 증량할 수 있다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600mg까지 증량할 수 있다.
 - 2) 중추 신경병증성 통증
성인 : 이 약은 시작용량으로 1일 150mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 1주일 후에 1일 300mg까지 증량할 수 있다. 추가로 1주일 후에 목표 1일 용량인 600mg까지 증량할 수 있다. 목표 1일 용량에서 내약성을 나타내지 않을 경우 용량 감소가 고려될 수 있다. (4. 투여의 중단 항 참고)
 2. 간질
성인 : 이 약은 시작용량으로 1일 150mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 대한 내성에 근거하여 1주일 후에 1일 300mg까지 증량할 수 있다. 필요하다면, 이후 7일 간격으로 1일 최대 600mg까지 증량할 수 있다.
 3. 섬유근육통
섬유근육통에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 300mg~450mg이다. 이 약은 시작 용량으로 75mg씩 1일 2회(1일 150mg)를 투여하며, 유효성과 내약성에 근거하여 1주일 이내에 150mg씩 1일 2회(1일 300mg)까지 증량할 수 있다. 1일 300mg의 용량에서 충분한 유효성을 경험하지 못한 환자의 경우에는 1주일 이내에 225mg씩 1일 2회(1일 450mg)까지 증량할 수 있다. 1일 600mg의 용량에서도 임상 효과가 실패하였으나, 이 용량에서의 부가적인 유효성이나 충분한 내약성에 대한 증거는 없다. 용량 의존적인 이 상반응을 고려하면, 1일 450mg을 초과하는 용량 투여는 권장되지 않는다.
 4. 투여의 중단
환자의 임상적 경향에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다.
 5. 신기능 장애환자
이 약은 전신순환을 거친 후 미변화체의 형태로 주로 신장(콩팥)으로 배설된다. 이 약의 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스에 직접적인 영향을 받지 않으므로, 신기능이 저하된 환자에서의 용량감소는 크레아티닌 클리어런스에 근거하여 개별화되어야 한다. 크레아티닌 클리어런스(표)는 아래의 공식에 의해 결정된다.

$$[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{체중}(\text{kg})$$

$$\text{크레아티닌 클리어런스}(\text{mL}/\text{min}) = \frac{72 \times \text{혈청크레아티닌농도}(\text{serum creatinine, mg}/\text{dL})$$

* : 여성의 경우 위의 계산식에서 구해진 결과에 0.85를 곱한다.

이 약은 혈액투석에 의해 혈장에서 효과적으로 제거된다. (4.2)기 이내에 50%정도

혈액투석을 하는 환자에서 프레가발린의 1일 투여용량은 신기능에 근거하여 조정되어야 한다. 신기능에 따른 1일 투여용량 외 에 매 4시간 마다 혈액투석을 실시한 후에는 추가로 보충 용량을 즉시 투여하여야 한다.

[표 1. 신기능에 근거한 프레가발린의 용량 적용]

크레아티닌 클리어런스 (CLcr), (mL/min)	프레가발린의 1일 총 투여량 ^a		투여방법
	시작용량 (mg/일)	최대용량 (mg/일)	
≥60	150	600	BID or TID
≥30 - <60	75	300	BID or TID
≥15 - <30	25-50	100	QD or BID
<15	25	75	QD
혈액투석 이후의 용량 추가			
	25	100	단회용량 ^b

TID = 1일 총 투여용량을 3회로 나누어 투여

BID = 1일 총 투여용량을 2회로 나누어 투여

QD = 1일 1회 투여

a : 1일 총 투여용량(mg/일)은 투여방법에 명시된 바와 같이 나누어서 투여하여야 한다.

b : 추가 용량은 단회로 추가 투여되는 용량을 말한다.

6. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서 용량조정은 필요치 않다.

7. 소아 및 청소년 환자

만 12세 미만의 소아와 만 12~17세의 청소년 환자에 대하여 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으므로, 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자(노인) (만 65세 이상)
신기능이 저하된 고령자노인의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

① 자살충동과 자살행동

- (1) 항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항간질약을 치료받은 환자는 자살 충동 또는 자살행동, 우울증의 발현(드러냄) 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.
- (2) 항간질약을 처방받은 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성 증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 프레가발린 또는 이 약의 성분과 관련된 환자
- 2) 이 약은 유당(젓당)을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당(젓당)분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 당뇨병 환자 : 최근 프레가발린의 투여로 체중이 증가된 당뇨병환자는 혈당강화제의 용량 조절이 필요할 수 있다.
- 2) 알코올(주류)을 포함한 과민반응이 시판 후 경험에서 보고된 바 있다. 안면(얼굴), 입주위 및 상기도 부종(부기)과 같은 알코올 부종(부기)의 증상이 나타난 경우에는 즉시 프레가발린을 중단해야 한다.
- 3) 프라자노인 : 프레가발린의 투여는 고령의 환자에서 우연한 생명의 위도를 증가시킬 수 있는 어지러움 및 졸음과 연관된다. 시판 후 조사에서 의식 소실, 혼돈 정신 장애가 보고된 바 있다. 따라서 이 약의 잠재적인 효력에 익숙해질 때까지 주의하도록 환자에게 주시하여야 한다.
- 4) 시판 후 경험에서, 프레가발린을 투여한 환자에서 일시적 시야 흐림과 시력의 다른 변화가 보고되었다. 프레가발린의 중단으로 이러한 증상이 사라지거나 개선될 수 있다.
- 5) 프레가발린을 보조제로서 투여하여 발작을 조절할 후 프레가발린을 단독으로 투여하기 위해 병용중인 항간질약을 중단한 경험에 대한 자료는 충분치 않다.
- 6) 프레가발린을 단기(간 또는 장기)간 치료하다 중단한 후에, 일부 환자에서 불면증, 두통, 구역, 불안, 설사, 인플루엔자사용후군, 안절부절, 우울, 통증, 발진, 다한증(땀과다증) 및 어지러움과 같은 금단 증상이 관찰되었다.
- 7) 프레가발린은 약물 농도와 관련된 수용체에 작용한다고 알려져 있지 않다. 하지만 시판 후 자료에서 오용 및 남용 사례들이 보고되었다. 다른 모든 CNS 활성 약물과 마찬가지로, 환자들의 약물 남용 병력을 주의 깊게 검토하고 그들의 프레가발린 오용 및 남용 징후에, 내성의 발전, 투여용량 증량, 약물추구 행위를 관찰해야 한다.
- 8) 신기능 장애에 대한 약물 중단 효과의 체계적으로 연구된 바는 없으나, 프레가발린의 중단이나 용량 감소 후에 신기능이 개선된다는 보고가 있었다.
- 9) 프레가발린 노출과 알콜성 심부전 사이에 인과 관계가 확인된 바는 없으나, 시판 후 조사에서 프레가발린을 투여한 일부 환자의 울혈성심부전이 보고된 바 있다. 임상적으로, 유익한 심장 또는 말초혈관 질환이 없는 환자에 대한 단기(간)에 의하면, 코혈압이나 울혈성심부전 같은 심혈관계 합병증과 말초성 부종(부기) 사이에 명확한 관련이 나타나지 않았다. 중증(심한 증상)의 울혈성심부전 환자에 대한 자료가 충분치 않으므로, 이러한 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.
- 10) 이 약과 아편유사 진통제를 병용하여 시, 중추신경계 억제 위험성이 있으므로 주의한다. 아편유사 진통제 사용기준에 대한 관찰연구에서, 이 약과 아편유사 진통제를 병용하여는 환자들이 아편유사 진통제 단독투여시 보다 아편유사 진통제 관련 사망의 위험이 더 높았다(보정된 오즈비(OOR) : 1.68, 95% 신뢰구간 : 1.19-2.36).
- 11) 이 약 사용과 관련하여 중독 호흡 억제와 보고되었다. 호흡 기류 저하, 호흡기 또는 신경계 질환, 신장 장애 및 고령자는 이러한 중독 증상 빈도를 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 이러한 환자에서는 용량 조절이 필요할 수 있다.

4. 이상반응

- 1) 이 약의 임상프로그램에서는 12,000명 이상의 환자들에게 약물이 투여되었으며, 이 중 7,000명 이상의 환자들은 이중맹검, 위약소인(위약대조) 임상시험에 참여한 환자들이다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 졸음이고, 이상반응은 대체로 경중(경증)에서 중등도로 나타났다. 모든 대조임상시험에서 이상반응으로 인한 투여의 중단은 프레가발린을 투여한 환자의 1%, 위약소인약을 투여한 환자의 5%에서 나타났다. 투여의 중단용 거처온 가장 흔한 이상반응은 어지러움 및 졸음이었다. 임상 시험들의 통합 분석(pooled analysis)에서 약물-관련으로 선택된 이상반응을 아래의 표에 기관제(SOC) 및 빈도에 따라 기재하였다. 이런 용어들의 빈도는 임상시험자료 중 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기초하였다.

- ◇ 매우 흔하게 : ≥1/10
- ◇ 흔하게 : ≥1/100, (<1/10)
- ◇ 흔하지 않게 : ≥1/1,000, (<1/100)
- ◇ 드물게 : (<1/1,000)

이런 표에 기재된 이상반응은 가장 흔한 및/혹은 병용(함께 복용)당과 연관되어 나타날 수도 있다.

[표 2. 임상시험 경험에서의 이상반응]

기관제(SOC)		이상반응
감염		
흔하게		코인두염
혈액 및 림프계		
흔하지 않게		중성구감소증
대사 및 영양		
흔하지 않게		식욕증가
흔하지 않게		식욕부진, 저혈당
정신계		
흔하게		혼돈, 방향감 장애, 지극과민성, 우울, 다행동, 성욕감소, 불면증
흔하지 않게		이인증, 성감이상증, 안절부절, 초조, 기분동요, 감정저하, 감성증, 적절한 용어 찾기의 어려움, 환각, 비정상적인 꿈, 성욕증가
드물게		공황발작, 억제불능, 무감동
신경계		
매우 흔하게		어지러움, 졸음
흔하게		실조, 운동불조이상, 평형장애, 기억상실, 주위력 장애, 기억력 장애, 떨림, 구음장애, 감각이상, 감각저하, 진정, 졸음증
흔하지 않게		인지력 장애, 연구진행(느림), 언어장애, 간대성근경련, 반사저하, 운동이상, 정신운동성 과민, 체위성 어지러움, 지각과민, 작열(적화끈감), 활동떨림, 실신
드물게		혼미, 운동저하증, 후각이상, 미각소실, 필기장애
눈		
흔하게		시아하림, 복시(겹보임)
흔하지 않게		간접 시 상실(주변시력상실), 시야장애, 시야결손, 광시증, 안구건조, 안구충창(부기), 시력감소, 안구통증, 눈꺼피, 눈물분비증가, 안구자극
드물게		산통, 진동 시, 시야의 심도인식 변화, 사시, 시야 밝음(brightness)
귀 및 미로		
흔하게		현훈(어지러움)
흔하지 않게		청각과민증
심장계		
흔하지 않게		1도 방실차단, 빈맥(빠른맥), 동성서맥
드물게		동성빈맥, 동성부정맥
혈관계		
흔하지 않게		저혈압, 고혈압, 홍조, 안면(얼굴)홍조, 말초 냉증
호흡기계		
흔하지 않게		호흡곤란, 비출혈, 기침, 비출혈, 비염, 코골이
드물게		인후간지, 비강건조
알 수 없음		호흡 억제

소화기계	
흔하게	구토, 복부팽만, 변비, 구강건조, 고창(부기)
흔하지 않게	타액(침)분비과다, 역류성식도염, 구강강직 저하
드물게	복수, 연하곤란, 횡격막염
피부 및 피하(피부밑)조직	
흔하지 않게	발한, 구진상 발진, 두드러기
드물게	식은염
근골격계 및 결합조직	
흔하게	근육경련, 관절통, 등통증, 사지통증, 자궁경부경련
흔하지 않게	관절충창, 근육통, 근육약화, 목의 통증, 근육경직
드물게	형문근운동해
신경(종말) 및 비뇨기계	
흔하지 않게	배뇨장애, 요실금
드물게	요감소, 신진전
생식계 및 유방	
흔하지 않게	발기부전, 사정지연, 성기능장애, 월경통
드물게	무월경, 유방통, 유방분비물, 유방비대
전신이상 및 투여부위	
흔하게	말초부종(부기), 부종(부기), 보행이상, 넘어짐, 취한느낌, 느낌이상, 피로
흔하지 않게	홍부조직염, 전신부종(부기), 통증, 발열, 오한, 무력, 갈증
검사	
흔하게	체중증가
흔하지 않게	알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가, 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가, 아스파티아미노트랜스퍼라제(AST) 증가, 혈당 증가, 혈소판 수치 감소, 혈중 칼륨 감소, 체중감소
드물게	혈중 크레아티닌 증가, 백혈구 수치 감소

2) 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

(1) 국외 시판 후 경험

- 면역계: 흔하지 않게: 과민성, 드물게: 혈관부종(부기), 일러르기 반응
- 신경계: 매우 흔하게: 두통, 흔하지 않게: 약소 소실, 정신 장애
- 눈: 드물게: 각막염
- 심장: 드물게: 율혈성 심부전
- 호흡기계: 드물게: 폐부종(부기)
- 소화기계: 흔하게: 구역, 설사, 드물게: 허부종(부기)
- 피부 및 피하(피부밑)조직: 흔하지 않게: 안면(얼굴) 부종(부기), 가려움, 드물게: 독성피피고주사해
- 신장(종말) 및 비뇨기계: 드물게: 요저류
- 생식계 및 유방: 드물게: 여성형 유방증
- 전신이상 및 투여부위: 흔하지 않게: 권태

빈도별의 이상, 아나필락시스 유사 증상, 피부접촉만중후군(스티븐스-존스 증후군), 다형홍반이 나타날 수 있으므로 잘 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.

(2) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재시판을 위하여 6년동안 3,926명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유효하게 발현(드러남)율은 4.96%(195명/3,926명, 262건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현(드러남)율은 4.30%(169명/3,926명, 226건)이었다.

출몰이 1.73%(68명/3,926명, 68건)로 가장 많았고, 어지러움 1.7%(67명/3,926명, 67건), 구강건조 0.53%(21명/3,926명, 21건), 부종(부기) 0.31%(12명/3,926명, 12건), 현훈(어지러움) 0.18%(7명/3,926명, 7건), 구토, 말초부종(부기)이 각각 0.13%(5명/3,926명, 5건), 딸림, 경련약화가 각각 0.10%(4명/3,926명, 4건)으로 나타났으며 그밖에 0.1%미만으로 보고된 약물유해반응을 기법별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 무력, 보행이상
- 정신계: 삼상소, 수면장애, 불면증
- 신경계: 운동실조, 구어장애, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
- 소화기계: 변비, 위장장애, 헐변
- 신장(종말) 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
- 생식계 유방: 발기부전
- 대사 및 영양: 저혈당, 식욕증가
- 눈: 복시(검안염), 시야흐림
- 귀 및 부속기관: 귀울림
- 피부 및 피하(피부밑)조직: 안면(얼굴)부종(부기), 피부질환
- 검사: 혈중크레아티닌증가, 체중증가

이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련약화 0.10%(4명/3,926명, 4건), 위장장애, 구울림, 수면장애, 피부질환, BUN증가, 헐변이 각각 0.03%(1명/3,926명, 1건)으로 보고되었다. 중대한 유해사태가 인과관계와 상응없이 2명에서 32건(대장암증, 위장염, 폐렴) 보고되었다. 신장(신장장애) 환자에서 유효하게 발현(드러남)율이 15.7%(11명/70명, 14건)으로 높게 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.00%(7명/70명, 10건)로 관찰되었다.

3) 항간질용 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증 발현(드러남) 또는 약화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보였다. 이 중의 다른 항간질용제 사용여부 197명의 유익성인양-대조 임상 시험(다독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질 약 복용환자는 위약(소염약) 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12건의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생률은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약환자에서 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약(소염약) 치료 환자에서 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물투입을 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 2주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질제에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용방법을 가진 항간질제에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질제에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(15~>100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

4) 국내 자립적 임상시험 보고자료(1989~2015년)를 분석한 결과, 임상사태가 보고된 다른 약약품종에서 발생한 임상사태에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 임상사태는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 임상사태 2개에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 정신계: 실명
- 국내 시판 후 임상시험 보고자료(1989~2015년 6월)를 토대로 실리리정보 분석 - 평가 결과 새로 확인된 임상사태는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 임상사태 2개에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 신경계: 미비(얼굴)비대

5. 일반적 주의

- 1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현(드러남) 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에서 이러한 증상 또는 행동이 발현(드러남)될 경우 즉시 의문기에게 보고할 수 있도록 한다.
- 2) 이 약의 유효성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진후 신경통 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경병증성 통증에 대한 유효성은 평가되지 않았다.
- 3) 운전 및 기계 사용에의 영향: 이 약은 어지러움 및 졸음을 유발할 수 있다. 환자들은 이 약이 환자들의 이런 활동에 영향을 주는데 대해 알기 전까지는 이 약을 복용하는 동안 운전 및 복잡한 기계의 조작 혹은 잠재적인 위험성이 있는 활동을 하지 않도록 권고되어야 한다.
- 4) 스티븐스-존스증후군(SS) 및 독성피피피사용해(TEN)을 포함하여 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부 이상반응(SCAR)이 이 약의 치료와 관련하여 국외에서 드물게 보고되었다. 처방 시 환자에게 징후와 증상을 알리고 피부 반응을 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 일으키는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 다음 치료법을 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 프라게발린은 인체에서 거의 대사되지 않으며, 주로 미변화체로 뇨로 배설된다(2%미만의 용량만이 대체로 뇨에서 재흡수됨). in vitro에서 약물의 대사를 저해하지 않으며, 혈장 단백질에 결합하지 않아 약동학적 상호작용을 유발하지 않고, 또한 이에 영향을 받지 않는 것으로 보인다.
- 2) 따라서, in vivo 시험에서 프라게발린과 페니토인, 카바마제핀, 발프로산, 라모트리진, 가바펜틴, 로라제람, 옥시코돈, 에탄올 시에는 임상적으로 연관성 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 오장피에 대한 약동학적 분석에서 경구용 항간질약제, 아노제, 인슐린, 페노바르비탈, 티아기빈 및 토피라메이트는 프라게발린의 클리어런스에 임상적으로 유의적인 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
- 3) 프라게발린과 노르에피네프린 및/혹은 에피네프린스트라디올과 같은 경구피임제의 병용투여는 상호간의 항정 상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 대조 임상시험에서, 프라게발린과 옥시코돈, 로라제람, 에탄올의 다중 병용투여는 호흡에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 프라게발린은 옥시코돈으로 인해 발생하는 인지력 및 운동기능의 감소에 영향을 미친다. 프라게발린은 에탄올 및 로라제람의 효과를 증가시킬 수 있다.
- 5) 시판 후 조사에서, 약물남용 환자를 포함하여 프라게발린과 다른 중추신경계 억제제를 복용한 환자에서 호흡부전, 혼수 및 사망이 보고된 바 있다.
- 6) 시판 후 조사에서, 아편유사 진통제와 같은 변비 유발 성분의 약물과 병용투여 시, 하부소화기계 기능 감소에 들어, 장폐쇄증, 무력 장폐쇄증, 변비와 관련된 사제가 보고된 바 있다.
- 7) 기령의 지원자에서 약력학적 상호작용에 대한 연구는 행하여지지 않았다.
- 7.1) 일반 및 수유부에 대한 투여
 - 1) 일반: 일반을 대상으로 프라게발린을 투여한 적절한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타났으나, 인체에서의 잠재적인 위험성은 밝혀지지 않았다. 따라서, 이 약은 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하고는 임부에 투여하지 않는다. 가임여성임상가능성은 여성에 투여시 효과적인 피임법을 실시해야 한다.
 - 2) 수유부: 프라게발린은 수유부의 모유 중으로 이행된다. 영아(젖먹이)에 대한 프라게발린의 안전성은 밝혀지지 않았으므로, 프라게발린을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 영아(젖먹이)에 대한 모유수유의 유익성과 신모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 모유수유를 중단하거나 또는 프라게발린 투여를 중단할지 결정해야 한다.
8. 고령자(노인)에 대한 투여 (만 65세 이상)
 - 1) 고령자(노인)에서 연령(나이) 증가에 따라 프라게발린의 클리어런스는 감소하는 경향이 있다. 프라게발린의 경구 클리어런스의 감소는 고령에 따른 크레아티닌 클리어런스의 감소와 연관된다. 연령(나이) 증가에 따라 신기능이 저하된 환자에서 이 약의 용량조정이 필요할 수 있다.
9. 과량투여시의 처치
 - 1) 시판 후 조사에서, 프라게발린의 과량투여 시 관찰된 가장 흔한 이상반응은 정동장애, 졸림, 혼돈 상태, 우울증, 동요, 안절부절이었다. 발작도 보고되었다. 프라게발린을 과량 투여 시, 일반인적 보조요법(supportive measures) 및 필요하면 혈액투석시 필요하다.
10. 보관 및 취급상의 주의사항
 - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
 - 2) 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
11. 약품동등성시험 정보
 - 1) 대조 약과 비교할 수 없는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

가. 시판 후 조사에서 나타난 이상반응 (대조약 리라카렘술75밀리그램(프라게발린) (한국화이자제약주)과 대조약 리라카렘술75밀리그램(프라게발린)(한국화이자제약주)을 2X2 교차시험으로 각 약물씩 건강한 성인에게 공복 시 1회 경구투여하여 38명의 활동 프라게발린의 농도를 측정하고, 비교 평가항목(AUC, C_{max})을 로-변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약 리라카렘술75밀리그램 (프라게발린) (한국화이자제약주)	13.12±1.47	2,486±0.686	1.00 (0.33~2.00)	6.20±0.64
시험약 프라게발린75밀리그램 (고려제약주)	13.32±1.55	2,566±0.491	0.67 (0.67~2.00)	6.30±0.71
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)				
log 1.0019 ~ 1.0284 log 0.9688 ~ 1.1433 - -				

(AUC, C_{max}, t_{1/2}; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=38)

AUC: 투약시기부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
*비교평가항목치를 로-변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 약품동등성시험(제 7조 제 2항)에 따라, 시험약 프라게발린75밀리그램 25밀리그램, 50밀리그램, 150밀리그램 및 300밀리그램(고려제약주)은 대조약 프라게발린75밀리그램(고려제약주)과의 비교동등성시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용량양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

12. 기타

- 1) 전임상 안전성 자료
 - 1) 동물에 대한 약리학적 안전성시험결과 프라게발린은 임상적으로 연관된 용량에서 내약성(악)에 대한 내성이 양호한 것으로 나타났다. 렙트 및 펜실이에 대해 실시한 반복투여 독성시험에서 활동증가, 활동증가 및 운동실조와 같은 중추신경계에 대한 영향이 관찰되었다. 임상 최고 추천 용량에서의 인체 평균 2배 이상에 해당하는 용량에 7일간 노출된 고령의 albino 랫드에서 만악(악)반응의 증가가 관찰되었다.
 - 2) 프라게발린은 미우스 랫드, 혹은 토끼에서 태아독성을 유발하지 않았다. 랫드 및 토끼에서의 태아독성은 인체 투여용량 보다 상당히 높은 고용량에서 노출된 경우에만 나타났다. 출생 전후에 대한 독성시험에서, 프라게발린은 인체 최고 추천 용량의 2배 이상의 용량에 노출시킨 랫드의 태아에서 발달독성 나타내었다.
 - 3) 프라게발린은 in vitro 및 in vivo 시험의 결과로 볼 때 유독성을 나타내지 않았다.
 - 4) 프라게발린은 랫드 및 마우스를 대상으로 2년 발암성 시험을 실시하였다. 인체 추천 최고용량인 1일 600mg에서의 평균 인체 노출과 비교하여 24배의 노출에 해당하는 용량에 노출된 랫드에서 종양은 관찰되지 않았다. 또한, 평균 인체 노출 용량과 비슷한 용량에 노출된 마우스에서 종양발생의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나, 고용량의 노출에서 혈관육종 빈도의 증가가 관찰되었다. 마우스에서 프라게발린으로 유도된 종양발생의 기전은 혈소판 변화 및 내피세포증식과 연관된 비유전적인 기전이었다. 2년간 및 제한된 장기간의 임상자료를 근거로 랫드 및 인체에서는 혈소판 변화가 나타나지 않았다. 따라서, 이것과 연관된 인체에서의 위험성의 증가는 없다.
 - 5) 어린(Juvenile) 랫드에서 나타난 독성의 종류는 성인 랫드에서 관찰된 것과 질적으로 다르지 않았다. 태자 랫드에서 좀더 예민하였다. 치료용량의 노출에서, 활동증가, 이갈이 및 성정에 대한 약간의 변화(일시적인 체중증가 억제)등의 중추신경계 임상증후의 증가가 관찰되었다. 발정주기에 대한 효과는 인체 치료노출의 5배에서 관찰되었다. 인체 치료 노출의 2배 이상의 용량에 ~2주 동안(장기 발정 반응)/5주 동안(학술기)의 노출된 랫드의 태아에서 신경행동/인지에 대한 영향이 관찰되었다. 4차치료후에는 2배 이상의 용량으로 1~2주 동안 노출된 어린 랫드에서 청각발달반응의 감소가 나타났다. 9주 동안 노출한 용량의 2배인 용량에 더 이상 관찰되지 않았다.
- 2) 저장방법: 기밀용기, 실온(15~30°C)보관. (사용기간: 제조로부터 36개월)
- 3) 포장단위: 30캡슐/병
- 4) 첨부문서 최종 개정일: 2022년 11월 19일

* 본 약품은 수유부용 제조관리기준(KGMP)에 따라 제조 및 품질검사를 위한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질 징후는 없는 오손된 약품용을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
* 부작용 보고 및 피해구제 신청: 한국약물안전관리원(1644-6223)

- * 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- * 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
- * 기타 문의사항은 의, 약사와 상의하거나 당시의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.
- * 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 <http://www.nicepharma.com>에서 확인하실 수 있습니다.

