

사용상의주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

(1) 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

(2) 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항뇌전증약 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 성분에 과민한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 당뇨병자: 최근 프레가발린의 투여로 체중이 증가된 당뇨병자는 혈당강하제의 용량 조정이 필요할 수 있다.

2) 혈관부종을 포함한 과민반응이 시판 후 경험에서 보고된 바 있다. 안면, 입주위 및 상기도 부종과 같은 혈관부종의 증상이 나타난 경우에는 즉시 프레가발린을 중단해야 한다.

3) 고령자: 프레가발린의 투여는 고령의 환자에서 우연한 상해의 빈도를 증가시킬 수 있는 어지러움 및 졸음과 연관되었다. 시판 후 조사에서 의식 소실, 혼돈, 정신 장애가 보고된 바 있다. 따라서 이 약의 잠재적인 효과에 익숙해질 때까지 주의하도록 환자에게 주지 시켜야 한다.

4) 시판 후 경험에서, 프레가발린을 투여한 환자에서 일시적 시야흐림과 시력의 다른 변화가 보고되었다. 프레가발린의 중단으로 이러한 증상이 사라지거나 개선될 수 있다.

5) 프레가발린을 보조제로서 투여하여 발작을 조절한 후 프레가발린을 단독요법으로 투여하기 위해 병용중인 항뇌전증약을 중단한 경험에 대한 자료는 충분치 않다.

6) 프레가발린을 단기간 또는 장기간 치료하다 중단한 후에, 일부 환자에서 불면증, 두통, 구역, 불안, 설사, 인플루엔자유사증후군, 안절부절, 우울, 통증, 발작, 다한증 및 어지러움과 같은 금단 증상이 관찰되었다.

7) 프레가발린은 약물 남용과 관련된 수용체에 작용한다고 알려져 있지 않다. 하지만 시판후 자료에서 오용 및 남용, 의존 사례들이 보고되었다. 다른 모든 CNS 활성 약물과 마찬가지로, 환자들의 약물 남용 및/또는 정신 장애 병력을 주의 깊게 검토해야 한다. 프레가발린 오용, 남용, 또는 의존(예, 내성의 발전, 투여용량 증량, 약물추구 행위)이 환자들에게 나타나는지 관찰해야 한다.

8) 신기능 장애에 대한 약물 중단 효과의 체계적으로 연구된 바는 없으나, 프레가발린의 중단이나 용량 감소 후에 신기능이 개선되었다는 보고가 있었다.

9) 프레가발린 노출과 울혈성 심부전 사이에 인과 관계가 확인된 바는 없으나, 시판후 조사에서 프레가발린을 투여한 일부 환자의 울혈성심부전이 보고된 바 있다. 임상적으로 유의한 심장 또는 말초혈관 질환이 없는 환자에 대한 단기 시험에 의하면, 고혈압이나 울혈성심부전 같은 심혈관계 합병증과 말초성 부종 사이에 명백한 관련이 나타나지 않았다. 중증의 울혈성심부전 환자에 대한 자료가 충분치 않으므로 이러한 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.

10) 이 약과 아편유사 진통제를 병용투여 시, 중추신경계 억제 위험성이 있으므로 주의한다. 아편유사 진통제 사용자군에 대한 관찰연구에서, 이 약과 아편유사 진통제를 병용투여하는 환자들이 아편유사 진통제 단독 투여시 보다 아편유사 진통제 관련 사망의 위험이 더 높았다 (보정된 오즈비 (aOR): 1.68, 95%신뢰구간: 1.19-2.36).

11) 이 약 사용과 관련하여 중증 호흡 억제가 보고되었다. 호흡 기능 저하, 호흡기 또는 신경계 질환, 신장 장애 및 고령자는 이러한 중증 이상 반응을 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 이러한 환자에게는 용량 조정이 필요할 수 있다.

12) 가임 여성/피임: 임신 첫 삼분기(임신 초기 3개월 이내)에 이 약을 투여 시 태아에게 주요 선천성 기형이 발생할 수 있다. 이 약은 산모에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 명확하게 상회하지 않는 한 임부에 투여하지 않는다. 가임 여성에 투여 시 효과적인 피임법을 사용해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

4. 이상반응

1) 이 약에 대한 임상시험

(1) 대상포진 후 신경통에 대한 대조 임상시험

1건의 이중눈가림, 위약-대조, 무작위배정 철회 임상시험이 대상포진 후 신경통 환자들을 대상으로 수행되었으며, 총 801명의 환자가 이 약을 투여 받았다. 용량 최적화 단계인 6주의 단일 맹검 단계 후, 13주의 이중 맹검 단계가 이어졌다.

〈단일 맹검 단계〉

단일 맹검 단계에서 최소 1건의 이상반응을 보고한 시험대상자 비율은 55.1%(441명/801명)이며, 17명의 시험대상자(2.1%)가 중대한 이상반응을 경험했고, 71명의 시험대상자(8.9%)가 이상반응으로 투여를 중단했다. 이상반응은 대부분 경증에서 중등도였고, 35명의 시험대상자(4.4%)는 중증으로 간주된 이상반응을 경험했다. 가장 높은 빈도로 보고된 이상반응은 어지러움, 졸음 및 말초부종이었다.

〈이중 맹검 단계〉

이중 맹검 단계에서 최소 1건의 이상반응을 보고한 시험대상자 비율은 이 약 투여군 38.5%(80명/208명), 위약 투여군 30.7%(63명/205명)이며, 이 약 투여군 3.4%(7명/208명), 위약 투여군 1.5%(3명/205명)에서 중대한 이상반응을 경험했고, 이 약 투여군 1.4%(3명/208명), 위약 투여군 2.9%(6명/205명)에서 이상반응으로 투여를 중단했다. 이상반응은 대부분 경증에서 중등도였고, 이 약 투여군 4.3%(9명/208명), 위약 투여군 1.5%(3명/205명)에서 중증으로 간주된 이상반응을 경험했다. 가장 높은 빈도로 보고된 이상반응은 말초부종, 체중증가, 구역 및 어지러움이었고 이 약 투여군과 위약 투여군의 이상반응 발생빈도는 유사했다.

[표 3] 대상포진 후 신경통 환자에서 1% 이상에서 보고된 이상반응 발생률

| 기관계 선호용어 | 단일맹검 단계 | 이중맹검 단계 | |
|-------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| | 이 약 [N=801] n (%) | 이 약 [N=208] n (%) | 위약 [N=205] n (%) |
| 귀 및 미로 | | | |
| 현훈 | 31 (3.9) | 2 (1.0) | 1 (0.5) |
| 눈 | | | |
| 시야흐림 | 30 (3.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 복시 | 8 (1.0) | 1 (0.5) | 0 |
| 위장관 | | | |
| 구강건조 | 30 (3.7) | 1 (0.5) | 0 |
| 구역 | 24 (3.0) | 7 (3.4) | 0 |
| 변비 | 22 (2.7) | 0 | 0 |
| 설사 | 11 (1.4) | 2 (1.0) | 1 (0.5) |
| 구토 | 9 (1.1) | 3 (1.4) | 1 (0.5) |
| 전신 및 투여부위 | | | |
| 말초부종 | 39 (4.9) | 8 (3.8) | 1 (0.5) |
| 피로 | 31 (3.9) | 3 (1.4) | 2 (1.0) |
| 부종 | 3 (0.4) | 3 (1.4) | 0 |
| 감염 | | | |
| 코인두염 | 12 (1.5) | 3 (1.4) | 0 |
| 요로감염 | 11 (1.4) | 3 (1.4) | 1 (0.5) |
| 상기도감염 | 8 (1.0) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 기관지염 | 4 (0.5) | 3 (1.4) | 2 (1.0) |
| 바이러스성 호흡기감염 | 3 (0.4) | 3 (1.4) | 1 (0.5) |
| 부비동염 | 3 (0.4) | 2 (1.0) | 0 |

| | | | |
|--------------------------|------------|---------|---------|
| 바이러스성 위장염 | 2 (0.2) | 2 (1.0) | 0 |
| 검사 | | | |
| 체중증가 | 20 (2.5) | 8 (3.8) | 2 (1.0) |
| 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT) 증가 | 2 (0.2) | 3 (1.4) | 0 |
| 아스파테이트 아미노트랜스페라제(AST) 증가 | 2 (0.2) | 2 (1.0) | 0 |
| 대사 및 영양 | | | |
| 식욕증가 | 8 (1.0) | 0 | 0 |
| 근골격계 및 결합조직 | | | |
| 등통증 | 8 (1.0) | 3 (1.4) | 3 (1.5) |
| 관절통 | 6 (0.7) | 2 (1.0) | 1 (0.5) |
| 관절종창 | 0 | 4 (1.9) | 0 |
| 신경계 | | | |
| 어지러움 | 137 (17.1) | 7 (3.4) | 1 (0.5) |
| 졸음 | 91 (11.4) | 1 (0.5) | 0 |
| 두통 | 31 (3.9) | 4 (1.9) | 1 (0.5) |
| 평형장애 | 21 (2.6) | 1 (0.5) | 0 |
| 정신계 | | | |
| 불면증 | 8 (1.0) | 3 (1.4) | 3 (1.5) |
| 생식기계 및 유방 | | | |
| 발기부전 | 2 (0.6) | 1 (1.4) | 0 |
| 호흡기, 흉부 및 종격 | | | |
| 기침 | 2 (0.2) | 2 (1.0) | 1 (0.5) |
| 피부 및 피하조직 | | | |
| 발진 | 11 (1.4) | 1 (0.5) | 2 (1.0) |
| 접촉성피부염 | 0 | 2 (1.0) | 0 |

2) 리리카캡슐에서의 이상반응

(1) 임상시험

리리카캡슐의 임상프로그램에서는 12,000명 이상의 환자들에게 약물이 투여되었으며, 이 중 7,000명 이상의 환자들은 이중맹검, 위약대조 임상시험에 참여한 환자들이었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 졸음이었고, 이상반응은 대체로 경증에서 중등도로 나타났다. 모든 대조임상시험에서 이상반응으로 인한 투여의 중단은 프레가발린을 투여한 환자의 14%, 위약을 투여한 환자의 5%에서 나타났다. 투여의 중단을 가져온 가장 흔한 이상반응은 어지러움 및 졸음이었다. 임상 시험들의 통합 분석 (pooled analysis)에서 약물 관련으로 선택된 이상반응을 아래의 표에 기관계(SOC) 및 빈도에 따라 기재하였다. 이런 용어들의 빈도는 임상시험자료 중 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기초하였다.

- 매우 흔하게: $\geq 1/10$

- 흔하게: $\geq 1/100$, $< 1/10$

- 흔하지 않게: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

- 드물게: <1/1000

아래의 표에 기재된 이상반응은 기저질환 및/혹은 병용약물과 연관되어 나타날 수도 있다.

[표 4] 임상시험 경험에서의 이상반응

| 기관계(SOC) | 이상반응 |
|----------|---|
| 감염 | |
| 흔하게 | 코인두염 |
| 혈액 및 림프계 | |
| 흔하지 않게 | 중성구감소증 |
| 대사 및 영양 | |
| 흔하게 | 식욕증가 |
| 흔하지 않게 | 식욕부진, 저혈당 |
| 정신계 | |
| 흔하게 | 혼돈, 방향감장애, 자극과민성, 우울, 다행감, 성욕감소, 불면증 |
| 흔하지 않게 | 이인증, 성감이상증, 안절부절, 초조, 기분동요, 감정저하, 감정상승, 적절한 용어 찾기의 어려움, 환각, 비정상적인 꿈, 성욕증가 |
| 드물게 | 공황발작, 억제불능, 무감동 |
| 신경계 | |
| 매우 흔하게 | 어지러움, 졸음 |
| 흔하게 | 실조, 운동협조이상, 평형장애, 기억상실, 주의력 장애, 기억력 장애, 떨림, 구음장애, 감각이상, 감각저하, 진정, 졸음증 |
| 흔하지 않게 | 인지력장애, 안구진탕, 언어장애, 간대성근경련, 반사저하, 운동이상, 정신운동성 과민, 체위성어지러움, 지각과민, 작열감, 활동떨림, 실신 |
| 드물게 | 혼미, 운동저하증, 후각이상, 미각소실, 필기장애 |
| 눈 | |
| 흔하게 | 시야흐림, 복시 |
| 흔하지 않게 | 간접시 상실(주변시력상실), 시야장애, 시야결손, 광시증, 안구건조, 안구종창, 시력감소, 안구통증, 눈피로, 눈물분비증가, 안구자극 |
| 드물게 | 산동, 진동시, 시야의 심도인지 변화, 사시, 시야 밝음(brightness) |
| 귀 및 미로 | |
| 흔하게 | 현훈 |
| 흔하지 않게 | 청각과민증 |
| 심장계 | |
| 흔하지 않게 | 1도 방실차단, 빈맥, 동성서맥 |
| 드물게 | 동성빈맥, 동성부정맥 |
| 혈관계 | |
| 흔하지 않게 | 저혈압, 고혈압, 홍조, 안면홍조, 말초 냉증 |
| 호흡기계 | |
| 흔하지 않게 | 호흡곤란, 비출혈, 기침, 비출혈, 비염, 코골이 |
| 드물게 | 인후긴장, 비강건조 |
| 알수 없음 | 호흡 억제 |
| 소화기계 | |
| 흔하게 | 구토, 복부팽만, 변비, 구강건조, 고창(방귀) |
| 흔하지 않게 | 타액분비과다, 역류성식도염, 구강각각 저하 |

| | |
|--------------|--|
| 드물게 | 복수, 연하곤란, 체장염 |
| 피부 및 피하조직 | |
| 흔하지 않게 | 발한, 구진상 발진, 두드러기 |
| 드물게 | 식은땀 |
| 근골격계 및 결합조직 | |
| 흔하게 | 근육경련, 관절통, 등통증, 사지통증, 자궁경부경련 |
| 흔하지 않게 | 관절종창, 근육통, 근육연축, 목의 통증, 근육경직 |
| 드물게 | 횡문근융해 |
| 신장 및 비뇨기계 | |
| 흔하지 않게 | 배뇨장애, 요실금 |
| 드물게 | 요감소, 신부전 |
| 생식계 및 유방 | |
| 흔하지 않게 | 발기부전, 사정지연, 성기능장애, 월경통 |
| 드물게 | 무월경, 유방통, 유방분비물, 유방비대 |
| 전신이상 및 투여 부위 | |
| 흔하게 | 말초부종, 부종, 보행이상, 넘어짐, 취한느낌, 느낌이상, 피로 |
| 흔하지 않게 | 흉부조임감, 전신부종, 통증, 발열, 오한, 무력, 갈증 |
| 검사 | |
| 흔하게 | 체중증가 |
| 흔하지 않게 | 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT) 증가, 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가, 아스파테이트 아미노트랜스페라제(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, 알레르기 반응
- 신경계: 매우 흔하게: 두통, 흔하지 않게: 의식 소실, 정신 장애
- 눈: 드물게: 각막염
- 심장: 드물게: 율혈성 심부전
- 호흡기계: 드물게: 폐부종
- 소화기계: 흔하게: 구역, 설사, 드물게: 허부종
- 피부 및 피하조직: 흔하지 않게: 안면 부종, 가려움, 드물게: 스티븐스-존스 증후군, 독성표피괴사융해
- 신장 및 비뇨기계: 드물게: 요저류
- 생식계 및 유방: 드물게: 여성형 유방증

- 전신이상 및 투여부위: 흔하지 않게: 권태

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

② 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,926명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 4.96%(195명/3,926명, 262건)로 보고되었고, 이 중 리리카캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.30%(169명/3,926명, 226건)이었다. 졸음이 1.73%(68명/3,926명, 68건)로 가장 많았고, 어지러움 1.71%(67명/3,926명, 67건), 구강건조 0.53%(21명/3,926명, 21건), 부종 0.31%(12명/3,926명, 12건), 현훈 0.18%(7명/3,926명, 7건), 구토, 말초부종이 각각 0.13%(5명/3,926명, 5건), 떨림, 경련악화가 각각 0.10%(4명/3,926명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 무력, 보행이상
- 정신계: 성욕감소, 수면장애, 불면증
- 신경계: 운동실조, 구어장애, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
- 소화기계: 변비, 위장장애, 혈변
- 신장 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
- 생식계 유방: 발기부전
- 대사 및 영양: 저혈당, 식욕증가
- 눈: 복시, 시야흐림
- 귀 및 부속기관: 귀울림
- 피부 및 피하조직: 안면부종, 피부질환
- 검사: 혈중크레아티닌증가, 체중증가

이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련악화 0.10%(4명/3,926명, 4건), 위장장애, 귀울림, 수면장애, 피부질환, BUN증가, 혈변이 각각 0.03%(1명/3,926명, 1건)으로 보고되었다.

중대한 유해사례가 인과관계와 상관없이 2명에서 3건(대장암증, 위장염, 폐렴) 보고되었다.

신장에 환자에서 유해사례 발현율이 15.71%(11명/70명, 14건)로 높게 보고되었고, 이 중 리리카캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.00% (7명/70명, 10건)로 관찰되었다.

(3) 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 치료 환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한 명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수 는 없다. 항뇌전증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료 시작 초기 1주에 관찰되 었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자 살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항뇌전 증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능 으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

(4) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로 서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 정신계: 섬망

(5) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년 6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인 된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의 미하는 것은 아니다.

- 신경계: 마비(얼굴마비)

3) 프레가발린 서방정 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 617명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.32%(39/617명, 49건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약 물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하 였다.

| 발현빈도 | 기관계 | 중대한 약물이상반응 0.16%(1/617명, 1건) | 예상하지 못한 약물이상반응 0.97%(6/617명, 6건) |
|------|-----|---------------------------------|-------------------------------------|
| | | | |

| | | | |
|-----------------------|---------------------|-----|----------------------------|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 각종 신경계 장애 | - | 운동 완만, 길랭-바레 증후군, 머리 불편 |
| | 각종 심장 장애 | - | 두근거림 |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 무력증 | 열감 |
| | 각종 혈관 장애 | - | 심부 정맥 혈전증 |

② 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 623명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.20%(157/623명, 216건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계 | 중대한 약물이상반응 0.64%(4/623명, 4건) | 예상하지 못한 약물이상반응 1.77%(11/623명, 13건) |
|--------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 때때로 (0.1~5% 미만) | 감염 | 폐렴 | |
| | 신경계 장애 | 시상 경색, 어지러움 | 시상 경색 |
| | 근골격 및 결합 조직 장애 | | 골관절염, 활액 낭종 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 빈혈 | 빈혈 |
| | 위장관 장애 | | 구강 지각 이상 |
| | 손상, 중독 및 시술 합병증 | | 타박상 |
| | 눈 장애 | | 당뇨성 망막 병증 |
| | 심장 장애 | | 심방세동 |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | | 열감 |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | | 다한증 |
| | 내분비 장애 | | 갑상선 종괴 |

③ 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 2,155명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.65%(251/2,155명, 318건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계 | 중대한 약물이상반응 0.05%(1/2,155명, 1건) | 예상하지 못한 약물이상반응 0.51%(11/2,155명, 11건) |
|------------------|----------------|-----------------------------------|---|
| 드물게 (0.1% 미만) | 근골격 및 결합 조직 장애 | | 척추관 협착, 근골격 불편감, 사지 불편감 |
| | 각종 위장관 장애 | | 복통, 상복부 통증 |
| | 각종 눈 장애 | | 눈꺼풀 부종, 백내장 |
| | 각종 신경계 장애 | 어지러움 | 벨마비 |
| | 간담도 장애 | | 간 기능 이상 |
| | 임상 검사 | | 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가 |
| | 귀 및 미로 장애 | | 귀 장애 |

5. 일반적 주의

- 1) 환자 및 보호자에게 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
- 2) 이 약의 유효성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진 후 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 주는지에 대해 알기 전까지는 이 약을 복용하는 동안 운전 및 복잡한 기계의 조작 혹은 잠재적인 위험성이 있는 활동을 하지 않도록 권고되어야 한다.
- 4) 스티븐스-존슨증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)를 포함하여 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응(SCAR)이 이 약의 치료와 관련하여 국외에서 드물게 보고되었다. 처방 시 환자에게 징후와 증상을 알리고 피부 반응을 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 프레가발린은 인체에서 거의 대사되지 않으며, 주로 미변화체로 뇨로 배설된다(2%미만의 용량만이 대사체로 뇨에서 재흡수 됨). in vitro에서 약물의 대사를 저해하지 않으며, 혈장 단백질에 결합하지 않아 약동학적 상호작용을 유발하지 않고, 또한 이에 영향을 받지 않는 것으로 보인다.
- 2) 따라서, in vivo시험에서 프레가발린과 페니토인, 카바마제핀, 발프로산, 라모트리진, 가바펜틴, 로라제팜, 옥시코돈, 에탄올 사이에는 임상적으로 연관성 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 모집단에 대한 약동학적 분석에서 경구용 혈당강하제, 이노제, 인슐린, 페노바르비탈, 티아가빈 및 토피라메이트는 프레가발린의 클리어런스에 임상적으로 유의적인 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
- 3) 프레가발린과 노르에치스테론 및/혹은 에치닐 에스트라디올과 같은 경구피임제의 병용투여는 상호간의 항정 상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 대조 임상시험에서, 프레가발린과 옥시코돈, 로라제팜, 에탄올의 다회 병용투여는 호흡에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 프레가발린은 옥시코돈으로 인해 발생한 인지력 및 운동기능의 감소에 영향을 미친다. 프레가발린은 에탄올 및 로라제팜의 효과를 증강시킬 수 있다.
- 5) 시판 후 조사에서, 약물남용 환자를 포함하여 프레가발린과 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 감소 (예를 들어, 장폐쇄증, 무력 장폐쇄증, 변비)와 관련된 사례가 보고된 바 있다.

7) 고령의 지원자에서 약력학적 상호작용에 대한 연구는 행하여지지 않았다.

8) 이 약과 다른약물의 병용투여시 상호작용은 체계적으로 평가되지 않았다. 이 약과 위장운동촉진제인 에리트로마이신과 병용투여시 약동학에서 임상적으로 중요한 변화를 일으키지 않았다.

9) 리리카캡슐과 카르바마제핀, 가바펜틴, 라모트리진, 경구피임제, 페노바르비탈, 페니토인, 토피라메이트 및 발프로산 간의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약에 대해서도 이와 유사하게 약동학적 상호작용이 없을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부를 대상으로 프레가발린을 투여한 적절한 자료는 제한적이다. 임신 중 프레가발린 노출에 대한 2,700건 이상을 포함하는 관찰연구자료(덴마크, 핀란드, 노르웨이 및 스웨덴에서 행정 및 의료기록부의 정기적인 수집 데이터)에서 프레가발린 노출에 따른 주요 선천성기형, 부정적인 출생결과 및 출생 후 비정상적인 신경발달 결과의 위험성을 추정하였다.

· 주요 선천성기형: 첫 삼분기(임신 초기 3개월 이내)에 항뇌전증약물 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 보정된 유병률(aPRs) 및 95% 신뢰구간(CI)은 1.13(0.97-1.33)으로 통계적으로 유의한 증가는 관찰되지 않았다.

· 출생 결과 : 항뇌전증약물 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 사산 (aPRs=1.72, 95 % CI 1.02-2.91) 및 임신기간보다 작은 영아(SGA, aPRs=1.21, 95 % CI 1.01-1.44) 항목을 제외하고는 저체중 출생, 조산, 낮은 아프가(Apgar)점수 및 소두증의 위험성은 통계적으로 유의한 증가를 나타내지 않았다.

· 출생 후 신경발달 결과 : 항뇌전증약물 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 주의력 결핍 과잉행동장애(ADHD), 자폐스펙트럼 장애(ASD) 및 지적장애(ID)의 보정된 위험비(aHR)와 95% 신뢰구간(CI)은 각각 1.32(1.04-1.67), 1.00(0.68-1.47), 1.03(0.80-1.32)이었다.

일부 유의하게 나타난 결과(사산, SGA, ADHD)는 충분하지 않은 예수와 교란인자 등을 고려하여 신중하게 해석해야 한다.

동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 산모에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하고는 임부에 투여하지 않는다. 가임여성에 투여 시 효과적인 피임법을 실시해야 한다.

2) 수유부: 프레가발린은 수유부의 모유 중으로 이행된다. 영아에 대한 프레가발린의 안전성은 밝혀진바 없으므로 프레가발린을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 영아에 대한 모유수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 모유수유를 중단할지 또는 프레가발린 투여를 중단할지 결정해야 한다.

8. 고령자에 대한 투여 (만 65세 이상)

고령자에서 연령 증가에 따라 프레가발린의 클리어런스는 감소하는 경향이 있다. 프레가발린의 경구 클리어런스의 감소는 고령에 따른 크레아티닌 클리어런스의 감소와 연관된다. 연령 증가에 따라 신기능이 저하된 환자에서 이 약의 용량조정이 필요할 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

시판 후 조사에서, 프레가발린의 과량투여시 관찰된 가장 흔한 이상반응은 정동장애, 졸림, 혼돈 상태, 우울증, 동요, 안절부절이었다. 발작도 보고되었다.

프레가발린을 과량 투여 시, 일반적인 보조요법(supportive measures) 및 필요하다면 혈액투석이 필요하다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

프레가발린은 중추신경계 조직에서 α_2 - δ 부위(전위차 의존적 칼슘채널(Voltage-gated calcium channel)의 보조적 아단위)에 높은 친화력으로 결합한다. 프레가발린의 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 유전적으로 변형된 마우스에서의 결과 및 가바펜틴과 같이 프레가발린과 구조적으로 연관된 화합물에서의 결과는 α_2 - δ 아단위에의 결합이 동물에서 프레가발린의 통각억제 및 항발작 효과와 관련 있을 수 있다는 점을 시사한다. 신경 손상 동물모델에서, 프레가발린이 척수 내 전-통각 (pro-nociceptive) 신경전달물질의 칼슘 의존적 방출을 감소시키는 것으로 나타났으며, 이는 α_2 - δ 부위를 포함하는 칼슘채널 수송 (trafficking)을 방해 및/또는 칼슘의 흐름을 감소시킴으로써 나타날 수 있다. 이외에도 신경손상 및 만성 통증 동물 모델을 통한 증거는 프레가발린의 통각억제 활성이 척수 내 통증 전달을 조절하는 뇌간에서 유래한 하행성 노르아드레날린 및 세로토닌성 경로와의 상호작용을 통해 매개될 수 있음을 시사한다.

프레가발린은 억제성 신경전달물질인 GABA의 구조 유도체이나 GABA_A, GABA_B 또는 벤조디아제핀 수용체와 직접 결합하지 않고, 배양 뉴런에서 GABA_A에 대한 반응을 확장시키지 않으며, 랫드 뇌의 GABA 농도를 변화시키거나 GABA 흡수 또는 분해에 급성 영향을 주지 않는다. 그러나 배양 뉴런에서 지속적인 프레가발린의 적용은 GABA 수송 단백질의 밀도를 증가시키고 기능적 GABA 수송 비율을 증가시킨다. 프레가발린은 나트륨 채널을 차단하지 않고, 아편 수용체에서 활성화되지 않으며 COX 효소 활성을 변화시키지 않는다. 세로토닌 및 도파민 수용체에서 비활성이며 도파민, 세로토닌 또는 노르아드레날린 재흡수를 억제하지 않는다.

2) 약동학적 정보

1일 82.5 mg-660 mg용량에서 이 약의 C_{max} 및 AUC는 용량-비례성 증가를 보이며 선형약동학을 가진다. 반복투여 후 항정상태는 약 48-72시간사이에 달성된다.

리리카캡슐을 1일 2회 공복시 투여한 것과 비교하면, 저녁 식사 후 이 약을 1일 1회 투여시 동등한 (equivalent) AUC와 더 낮은 C_{max}를 보인다[표5]. 이 약에 대한 C_{max}와 AUC의 변동계수는 25% 이하이다.

[표 5] 이 약 1일 1회 165 mg투여 및 리리카캡슐 75 mg을 1일 2회 투여시의 항정상태 약동학

| N | 리리카CR서방정 1일 1회 투여 | 리리카캡슐 1일 2회 투여 |
|-------------------------------|-------------------|-----------------|
| | 24 | 24 |
| C _{max} (µg/mL) | 2.0 (17) | 3.2 (21) |
| T _{max} (h) | 8.0 (5.0 - 12.0) | 0.7 (0.7 - 1.5) |
| AUC ₂₄ (µg · h/mL) | 29.4 (17) | 31.5 (18) |
| C _{min} (µg/mL) | 0.44 (24) | 0.59 (25) |

참고: AUC₂₄, C_{max}, C_{min} 에 대한 기하평균 (%CV); T_{max} 에 대한 중앙값 (범위).

약어: AUC₂₄=투여 후 24시간까지의 AUC; C_{max}=최고혈중농도; C_{min}=최저혈중농도; N=피험자 수 ; T_{max}=최고혈중농도 도달시간.

<흡수>

이 약은 소장 및 근위부 결장에서 흡수된다. 이 약의 흡수는 선형적이며 용량 비례성을 보인다. 이 약의 생체이용률은 공복에 투여시 감소한다. 이 약이 공복에 투여된 경우의 AUC는 저녁식사 후 투여된 경우에 비해 약 30% 더 낮다.

이 약이 600-750 칼로리 (탄수화물 50%, 단백질 20%, 지방 30%)의 저녁 식사 후 투여된 경우 최고혈장농도는 약 8-10시간 내에 도달되며 AUC는 리리카캡슐과 용량별로 비교했을 때, 약 93%-97%였다.

400-500 칼로리(지방 30%) 및 800-1,000 칼로리 (15%, 30% 또는 50%의 지방)의 저녁 식사 후 투여시 이 약의 흡수율 및 흡수정도는 유사하다.

이 약이 800-1,000 칼로리 (탄수화물 50%, 단백질 20%, 지방 30%)의 아침식사 후 투여된 경우, 최고 혈중농도는 약 12시간 내에 도달되며 AUC는 리리카캡슐과 용량별로 비교했을 때, 약 99%였다. 이 약이 400-500 칼로리 또는 600-750 칼로리 (탄수화물 50%, 단백질 20%, 지방 30%)의 아침식사 후 투여된 경우 800-1,000 칼로리 식사에 비해 C_{max} 가 동일하게 유지된 반면, AUC는 약 13%-25% 감소한다.

<분포>

프레가발린은 혈장 단백질에 결합하지 않는다. 경구투여 후 프레가발린의 겔보기 분포용적은 약 0.5 L/kg이다. 프레가발린은 혈액뇌장벽(BBB)에서 큰 아미노산 운반을 담당하는 수송체 L의 기질이다. 사람에 대한 자료는 없지만, 프레가발린은 마우스, 랫드 및 원숭이의 혈액뇌장벽을 통과하는 것으로 나타났다. 또한, 프레가발린은 랫드의 태반을 통과하고 수유 랫드의 모유에 존재하였다.

<대사 및 배설>

프레가발린은 사람에서 거의 대사되지 않는다. 방사성표지 프레가발린의 투여 후, 투여량의 약 90%가 소변에서 미변화체로 발견되었다. 소변에서 발견된 프레가발린의 주 대사산물인 N-메틸화 유도체는 투여량의 약 0.9%에 해당하였다. 비임상시험에서 프레가발린의 S-거울상이성질체는 마우스, 랫드, 토끼 또는 원숭이에서 R-거울상이성질체로 전환(라세미화)되지 않았다.

정상신기능을 가진 피험자에서 프레가발린은 평균 6.3 시간의 소실반감기를 가지며 미변화체로 주로 신장 배설을 통해 전신순환에서 제거된다. 젊고 건강한 피험자에서 평균 신장 청소율은 67.0-80.9mL/min으로 추정되었다. 프레가발린이 혈장단백에 결합하지 않으므로 이 청소율은 신세뇨관 재흡수와 관련있음을 의미한다. 프레가발린의 배설은 크레아티닌 클리어런스에 거의 비례한다.

특수 집단에서의 약동학

<인종>

리리카캡슐 및 이 약 임상시험의 집단약동학 분석에서, 프레가발린의 약동학에 인종에 따른 유의한 영향은 없었다.(백인, 흑인 및 히스패닉).

<성별>

임상시험의 집단약동학 분석에서 1일 용량과 이 약 노출간의 관계는 성별간 유사했다.

<신장장애 및 혈액투석>

프레가발린의 청소율은 크레아티닌 클리어런스에 거의 비례한다. 신기능이 저하된 환자에서 용량 감소가 필요하다. 프레가발린은 혈액투석에 의해 혈장에서 효과적으로 제거된다. 4시간의 혈액투석 후, 프레가발린의 혈장농도는 약 50% 감소되었다. 혈액투석 환자에서, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

<고령자>

프레가발린의 경구 청소율은 연령 증가에 따라 감소하는 경향이 있다. 이 프레가발린 경구 청소율 감소는 연령-관련 크레아티닌 클리어런스 감소와 일관된다. 연령-관련 신기능이 저하된 환자에서 프레가발린의 투여용량 감소가 필요할 수 있다.

<소아>

소아환자에서 프레가발린의 약동학은 충분히 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 대상포진 후 신경통 (임상시험 1224)

이 약의 말초 신경병증성 통증에 대한 유효성이 대상포진 후 신경통(PHN)를 대상으로 이 약과 위약을 비교한 무작위배정, 철회 임상시험으로부터 확립되었다. 19주의 무작위배정 철회 임상시험에서 이 약의 1일 투여량 82.5 mg, 165 mg, 247.5 mg, 330 mg, 495 mg, 660 mg이 위약과 비교되었다.

크레아티닌 클리어런스가 30-60 mL/min인 환자는 6주의 단일맹검, 용량 적정 단계에서 82.5 mg부터 165 mg, 247.5 mg, 330 mg까지 적정되었다. 크레아티닌 클리어런스가 60 mL/min 이상인 환자는 165 mg 부터 330 mg, 495 mg, 660 mg까지 적정되었다.

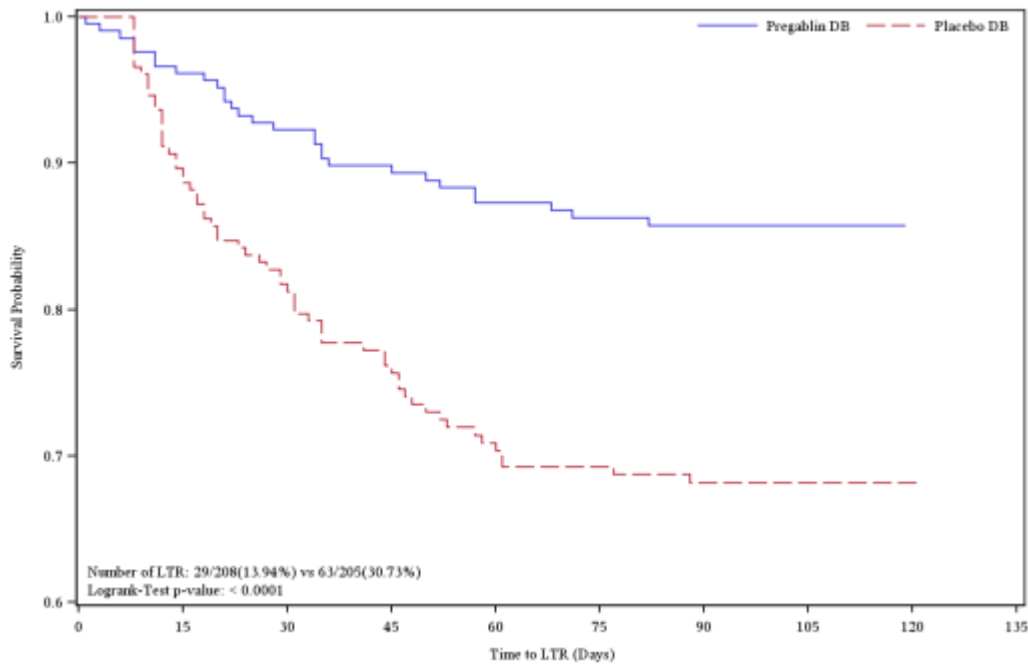
단일맹검 단계에서 통증이 최소 50% 감소된 환자는 반응자로 간주되었다. 치료에 반응을 보인 환자는 단일 맹검 단계에서 확정된 투여량 또는 위약으로 이중맹검 투여단계에서 무작위배정되었다. 환자는 무작위배정 후 최대 3개월 동안 투여 받았다.

① 치료 반응 소실(Loss of Therapeutic Response, LTR) 도달 시간

LTR은 단일맹검 베이스라인대비 일상생활에서 경험하는 통증의 감소 정도가 30% 미만인 때로 정의되었다. 반응자는 6주 단일맹검 완료 시점에 베이스라인 대비 50%의 통증 감소가 있는 자로 정의되었다. 반응자는 52%(418/801명)였고, 이는 이중 맹검 단계로의 진행에 적격하였다. 무작위배정 단계에서 이 약을 계속 투여받게 된 환자 중 88%(182/208명)가 13주 투여를 완료하였고, 위약투여는 78%(160/205명)의 환자가 완료했다.

이상반응으로 인한 투여중단 또는 통증재발을 치료반응의 소실이라고 간주할 때, 이 약의 투여는 위약투여 보다 치료반응의 소실 도달시간이 더 길었다[그림 1]. 이중맹검 단계의 13주까지 치료반응을 유지한 비율은 위약 투여군 69%, 이 약 투여군 86%이었다.

[그림1] 대상포진 후 신경통 환자에서 치료 반응 소실(LTR) 도달 시간 비교(Kaplan-Meier 분석)

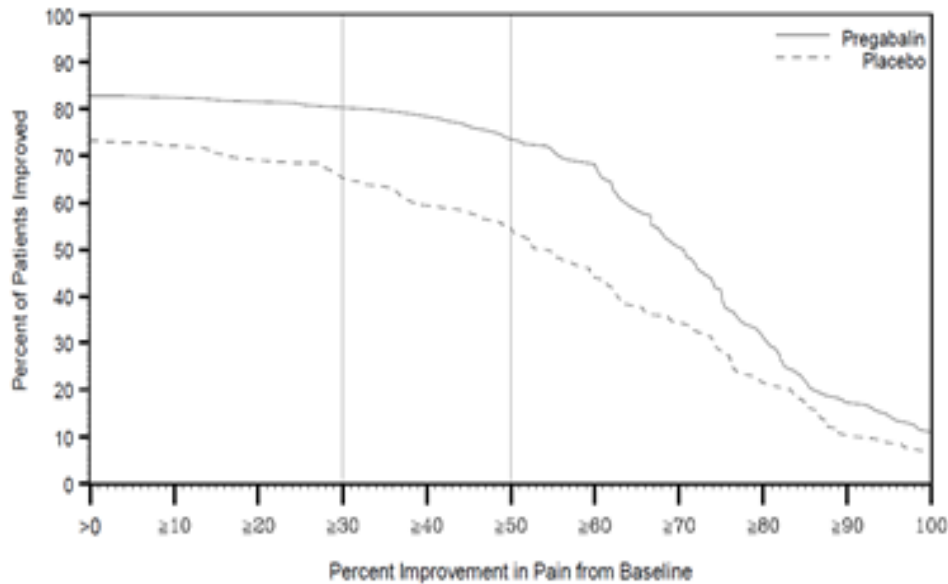


② 베이스라인 대비 평균 통증 점수(NRS-Pain)의 변화량

시험대상자는 전날 24시간 동안의 통증 심각 정도를 0부터 10까지 통증의 강도로 매일 평가하였다. 평균 통증 점수(NRS-Pain)는 매주 측정된 일주일간 평균 통증 점수로 정의되었다. 시험대상자는 평균 통증 점수(NRS-Pain)가 4 점 이상인 환자로 구성되었다. 베이스라인에서 평균 통증 점수는 이 약 투여 환자의 경우 6.83이었고 위약 투여 환자의 경우 6.85였다.

이 약 치료는 위약에 비해 베이스라인 대비 평균 통증 점수의 변화량이 통계적으로 유의하게 개선하였다[그림 2].

[그림 2] 통증 개선 정도별 개선된 환자 비율 (반응자 수 = 413)



(2) 섬유근육통 (임상시험 1245)

이중눈가림, 위약-대조, 무작위배정, 철회 임상시험에서 섬유근육통 치료에 대한 이 약의 유효성 입증을 실패하였다.

(3) 성인 부분발작환자에서 보조요법 (임상시험 1194)

이중눈가림, 위약-대조, 무작위배정, 임상시험에서 성인 부분발작환자에 대한 보조요법으로서 이 약의 유효성 입증을 실패하였다.

4) 독성시험 정보

(1) 동물에 대한 안전성 약리시험 결과 프레가발린은 임상적으로 연관된 용량에서 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 랫드 및 원숭이에 대해 실시한 반복투여 독성시험에서 활동감소, 활동증가 및 운동실조와 같은 중추신경계에 대한 영향이 관찰되었다. 최대권장용량에서의 인체 평균 노출의 5배 이상에 해당되는 용량에 장기간 노출된 고령의 albino 랫드에서 망막위축 빈도의 증가가 관찰되었다.

(2) 프레가발린은 마우스, 랫드, 혹은 토끼에서 태자독성을 유발하지 않았다. 랫드 및 토끼에서의 태자독성은 인체 투여용량보다 상당히 높은 고용량에 노출된 경우에만 나타났다. 출생 전후에 대한 독성시험에서, 프레가발린은 최대권장용량의 2배 이상의 용량에 노출시킨 랫드의 태자에서 발달독성을 나타내었다.

(3) 프레가발린은 in vitro 및 in vivo 시험의 결과로 볼 때 유전독성을 나타내지 않았다.

(4) 프레가발린은 랫드 및 마우스를 대상으로 2년 발암성 시험을 실시하였다. 최대권장용량인 1일 600mg에서의 평균 인체 노출과 비교하여 24배의 노출에 해당하는 용량에 노출된 랫드에서 종양은 관찰되지 않았다. 또한, 평균 인체 노출용량과 비슷한 용량에 노출된 마우스에서 종양 빈도의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나 고용량의 노출에서 혈관육종 빈도의 증가가 관찰되었다. 마우스에서 프레가발린으로 유도된 종양 형성의 기

전은 혈소판 변화 및 내피세포증식과 연관된 비유전적인 기전이었다. 단기간 및 제한된 장기간의 임상자료를 근거로 랫드 및 인체에서는 혈소판 변화가 나타나지 않았다. 따라서, 이것과 연관된 인체에서의 위험성의 증거는 없다.

(5) 어린 (Juvenile) 랫드에서 나타난 독성의 종류는 성인 랫드에서 관찰된 것과 질적으로 다르지 않았으나, 태자 랫드에서 좀 더 예민하였다. 치료용량의 노출에서, 활동증가, 이갈이 및 성장에 대한 약간의 변화(일시적인 체중증가 억제)등의 중추신경계 임상증후의 증거가 있었다. 발정주기에 대한 효과는 인체 치료노출의 5배에서 관찰되었다. 치료용량 노출의 2배 이상의 용량에 1-2주 동안(청각 놀람 반응)/5주 동안(학습/기억) 노출된 랫드의 태자에서 신경행동/인지에 대한 영향이 관찰되었다. 치료용량 노출의 2배 이상의 용량으로 1-2주 동안 노출된 어린 랫드에서 청각놀람반응의 감소가 나타났다. 9주 동안 노출한 후에는 이러한 효과가 더 이상 관찰되지 않았다.