

피부 및 피하(피부부위)조직	
흔하지 않게	발한, 구진상 발진, 두드러기
드물게	식은땀
근골격계 및 결합조직	
흔하게	근육경련, 관절통, 통풍증, 사지통증, 지궁경부경련
흔하지 않게	관절창종, 근육통, 근육연축, 목의 통증, 근육경직
드물게	횡문근통
신장(콩팥) 및 비뇨기계	
흔하지 않게	배뇨장애, 요실금
드물게	요감소, 신축성
생식계 및 유방	
흔하지 않게	발기부전, 사정지연, 성기능장애, 월경통
드물게	무월경, 유방통, 유방분비물, 유방비대
전신이상 및 투여부위	
흔하게	말초부종(부기), 부종(부기), 보형이상, 넘어짐, 취한느낌, 근감시상, 피로
흔하지 않게	홍부조임감, 전신부종(부기), 통증, 발열, 오한, 무력, 갈증
검사	
흔하게	체중증가
흔하지 않게	알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가, 혈중 크레아티닌 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
 - 번역계: 흔하지 않게; 과민성, 드물게: 혈관부종(부기), 알레르기 반응
 - 신경계: 매우 흔하게; 두통, 흔하지 않게: 약사 소실, 정신 장애
 - 눈: 드물게: 각막염
 - 심장: 드물게: 울혈성 심부전
 - 호흡기계: 드물게: 폐부종(부기)
 - 소화기계: 흔하게; 구역, 설사, 드물게: 허부종(부기)
 - 피부 및 피하(피부부위)조직: 흔하지 않게: 인연(얼굴)부종(부기), 가려움, 드물게: 스티븐스-존슨 증후군, 독성피피피사용체
 - 신장(콩팥) 및 비뇨기계: 드물게: 요저류
 - 생식계 및 유방: 드물게: 여성형 유방증
 - 전신이상 및 투여부위: 흔하지 않게: 권태
- 2) 국내 시판 후 조사 결과
 - 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,926명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 별한 (드러남율은 4.96%/195명/3,926명, 262건)으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응을 발견 (드러남율은 4.30%/169명/3,926명, 226건)이었다.
 - 출혈이 1.73%/68명/3,926명, 68건)으로 가장 많았고, 어지러움 1.71%/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)순으로 나타났으며 그밖에 0.1%미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
 - 전신: 피로, 무력, 보형이상
 - 정신계: 성욕감소, 수면장애, 불면증
 - 신경계: 운동실조, 구어장애, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
 - 소화기계: 변비, 위장장애, 헐변
 - 신장(콩팥) 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
 - 생식계 유방: 발기부전
 - 대사 및 영양: 저칼륨, 식욕증가
 - 눈: 복시(검보안), 시야흐림
 - 귀 및 부속기관: 귀울림
 - 피부 및 피하(피부부위)조직: 인연(얼굴)부종(부기), 피부질환

- 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련약화 0.10%/4명/3,926명, 4건), 위장 장애, 구울림, 수면장애, 피부질환 BUN증가, 헐변이 각각 0.03%/1명/3,926명, 1건)으로 보고되었다. 상관없이 유해사례가 인과관계와 상관이 없이 32건(대상약물, 위약형, 폐할) 수반되었다. 신장(신장장애) 환자에서 유해사례를 발견(드러남율)이 15.71%(4명/70명, 14건)으로 높게 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.00%(7명/70명, 10건)로 관찰되었다.
- 3) 항노진증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발생(드러남) 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11명의 다른 항노진증약을 사용하여 1993년 위약시험과 대조 임상 시험(단독모임과 비교모임)을 수행한 것과 항노진증약 복용환자는 위약시험의 사용후 18개월과 24개월의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보인다. 12주의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 발생률은 27.86%의 항노진증약 치료환자에서 0.43%였으며 16.029명의 위약시험과 비교 환자에게서 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 현행은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 통 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약시험의 치료 환자에서 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결별할 수 없다. 항노진증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항노진증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항노진증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로도 사용된 모든 항노진증약에 대해서도 일관적임을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(나이)~100세에 따라 차가 나지는 않는다.
- 4) 국내 자립적 임상시험 보고자료(1989~2014년)를 분석한 결과, 임상사례가 보고된 다른 약물복용에서 발생한 임상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 임상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해명성과 다음의 임상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 정신장애: 5명
- 5) 국내 시판 후 임상시험 보고자료(1989~2015년 6월)를 토대로 살미라정보 분석. 평가 결과 새로 확인된 임상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해명성과 다음의 임상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 신경계: 미비(얼굴미비)

5. 일반적 주의

- 1) 환자 및 보호자에게 항노진증약이 우울증의 징후 및 증상의 발전(드러남) 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에서 이러한 증상 또는 행동이 발전(드러남)될 경우 즉시 의 료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
- 2) 이 약의 주요성은 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상 포진후 신경통 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었다. 다른 신경 병성 통증에 대한 유효성은 평가되지 않았다.
- 3) 운전 및 기계 사용에의 영향: 이 약은 어지러움 및 졸음을 유발할 수 있다. 환자들은 이 약이 환자들끼리 어떤 활동에 영향을 주는지(대개 일기 적지)는 이 약을 복용하는 동안 운전 및 복잡한 기계의 조작 혹은 잠재적인 위험성이 있는 활동을 하지 않도록 권고되어야 한다.
- 4) 스티븐스-존슨증후군(SJS) 및 독성피피피사용체(TEN)를 포함하여 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피피피사용체(SCAR)에 의한 치료의 관련하여 국외에서 드물게 보고되었다. 차등 시 환자에게 징후와 증상을 알고 피부 반응을 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 인식하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.
- 6) 상호작용
 - 1) 항노진증약은 인체에서 거의 대사되지 않으며, 주로 미변화형태로 노로 배설된다(2%미만의 용량만이 대사체로 노에서 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 프레가발린과 페니티민, 카바마제핀, 빌프로판, 로자트린진, 가비펜틴, 로라제람, 옥시코돈, 에탄올 사이에는 임상적으로 연관성 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 로자트린진, 가비펜틴, 로라제람, 옥시코돈, 에탄올 하에, 이노제, 인슐린, 페노바르비탈, 티아기번 및 토리마메이트는 프레가발린의 클리어런스에 임상적으로 유의적인 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

- 3) 프레가발린과 노르에피스테론 및/혹은 에치닐에스테라디올과 같은 경구피임제의 병용에서는 상호간의 항정 상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 대조 임상시험에서, 프레가발린과 옥시코돈, 로라제람, 에탄올의 다복 병용에서는 호흡에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 프레가발린은 옥시코돈으로 인해 발생하는 인지력 및 운동기능의 감소에 영향을 미치지 않았다. 프레가발린은 에탄올 및 로라제람의 효과를 증가시킬 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 병용하여 시, 하부소화기계 기능 감소에 들어, 장애세 증, 무력, 폐쇄성, 변비와 관련된 사례가 보고된 바 있다.
- 7) 고령의 자립자에서 약력학적 상호작용에 대한 연구는 행하여지지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 1) 임부: 임부를 대상으로 프레가발린을 투여한 적절한 자료는 제한적이다. 임신 중 프레가발린 노출에 대한 2,700건 이상을 포함 하는 관찰연구자료(테마코, 핀란드, 노르웨이 및 스웨덴에서 행정 및 의료기록부의 정기적인 수집 데이터에서 프레가발린 노출에 따른 주요 선천성기형, 부정적인 출생결과 및 출생 후 비정상적인 신장발달 결과의 위험성을 추정하였다.
 - 주요 선천성기형: 첫 삼분기(임신 초기 3개월 이내)에 항노진증약을 노출된 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타 분석에서, 보정된 유병률(aPRs) 및 95% 신뢰구간(CI)은 1.13(0.97~1.33)으로 통계적으로 유의한 증가는 관찰되지 않았다.
 - 출생 결과: 항노진증약을 노출된 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 사산(aPRs=1.72, 95% CI 1.02~2.91) 및 임신기(보태) 작은 영아(SGA, aPRs=1.21, 95% CI 1.01~1.44) 항목을 제외하고는 저체중 출생, 산소 낮은 아포(Apoe) 점수 및 소두증의 위험성은 통계적으로 유의한 증가는 나타나지 않았다.
 - 출생 후(신장장애): 항노진증약을 노출된 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 조영력 결핍(과일-원형증상(AD-D), 디제스트(AD-D), 디제스트(AD-D)의 보정된 위험비(결과)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.

- 임부 유해하게 나타날 결과(산신, SGA, AD-D)는 충분히 않은 예후와 관련된다는 것을 고려하여 신중하게 해석해야 한다. 통 물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 산모에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하 고는 임부에 투여하지 않는다. 기형(영양)가능성 있는 영아에 투여시 효과적인 피임법을 실시한다.
- 2) 수유부: 프레가발린은 수유부의 모유 중으로 이행한다. 영아(적어도)에 대한 프레가발린의 안전성은 밝혀지지 않았으며, 프레 가발린을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 영아(적어도)에 대한 모유수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 모유수유를 중단할지 또는 프레가발린 투여를 중단할지 결정해야 한다.

8. 고령자(노인)에 대한 투여 (만 65세 이상)
 - 고령자(노인에서 연령(나이)에 따라 프레가발린의 클리어런스는 감소하는 경향이 있다. 프레가발린의 경우 클리어런스의 감소는 고령에 따른 크레아티닌 클리어런스의 감소와 연관된다. 연령(나이)에 따라 프레가발린 투여를 중단할지 결정해야 한다.

9. 과량투여시의 대처
 - 시판 후 조사에서, 프레가발린의 과량투여 시 관찰된 가장 흔한 이상반응은 정동장애, 졸린, 혼돈 상태, 우울증, 통유, 안전부절 이었다. 발작도 보고되었다. 프레가발린을 과량 투여 시, 일반적인 보조요법(supportive measures) 및 필요하다면 해독투여가 필요하다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
 - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
 - 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 약용물동성시험 정보
 - 시험약 프레가발린캡슐75밀리그램(고려제약주)과 대조약 리리카캡슐75밀리그램(프레가발린)(한국화이자제약주)을 2X2 교차시험으로 각 캡슐을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 프레가발린의 농도를 측정한 결과, 비교 평가항목(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로써 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24hr} (µg · hr/mL)	C _{max} (µg /mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	리리카캡슐75밀리그램 (프레가발린) (한국화이자제약주)	13.12±1.47	2.486±0.686	1.00 (0.33~2.00)	6.20±0.64
시험약	프레가발린캡슐75밀리그램 (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 0.9689 ~ 1.1433	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}; 평균값±표준편차; T_{max}; 중앙값(범위), n=38)
 AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선면적적분
 C_{max}: 최고혈중농도, T_{max}: 최고혈중농도 도달시간, t_{1/2}: 단일 소실 반감기
 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차이 90% 신뢰구간

12. 약의약품동성시험기준 제 7조 제 2항에 따라, 시험약 프레가발린캡슐 75밀리그램, 50밀리그램, 150밀리그램 및 300밀리그램 (고려제약주)은 대조약 프레가발린캡슐 75밀리그램(고려제약주)과의 비교용물동성시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용물 동성이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학동등성을 입증하였다.

12. 1) 전신성 안전성 자료
 - 1) 동물이 대한 약력학적 안전성시험결과 프레가발린은 임상적으로 연관된 용량에서 내약성에 대한 내성이 약한 것 으로 나타났다. 약 및 원소이에 대해 실시한 반복투여 독성시험에서 활동성, 활동성 및 운동성조와 같은 중추신경 계에 대한 영향이 관찰되었다. 임상 초기 추적 용량에서의 인체 평균 노출의 5배 이상에 해당하는 용량에 장기간 노출된 고령의 albino 랫드에서 말미암출 빈도의 증가가 관찰되었다.

- 2) 프레가발린은 마우스, 랫드, 혹은 토끼에서 태아독성을 유발하지 않았다. 랫드 및 토끼에서의 태아독성은 인체 투여용량 보다 상당히 높은 고용량에서 노출된 경우에만 나타났다. 출생 직후에 대한 독성시험에서, 프레가발린은 인체 최고 추적 용량의 2배 이상의 용량에 노출시킨 랫드의 태아에서 발달독성을 나타내지 않았다.
- 3) 프레가발린은 in vitro 및 in vivo 시험의 결과로 볼 때 유독성을 나타내지 않았다.
- 4) 프레가발린은 랫드 및 마우스를 대상으로 2년 발암성 시험을 실시하였다. 인체 추적 최고용량인 1일 600mg에서의 평균 인체 노출과 비교하여 24배의 노출에 해당하는 용량에 노출된 랫드에서 중앙은 관찰되지 않았다. 또한 평균 인체 노출 용량과 비슷한 용량에 노출된 마우스에서 중앙인도의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나, 고용량의 노출에서 혈관종양 빈 도의 증가가 관찰되었다. 마우스에서 프레가발린으로 유도된 중앙용성의 기간은 혈소판 변화 및 내피세포증식과 연관된 비유전적인 기전이었다. 단기간 및 제한된 시간간의 임상자료는 근거로 랫드 및 인체에서는 혈소판 변화가 나타나지 않 았다. 따라서, 이것과 연관된 인체에서의 위험성의 증가는 없다.
- 5) 어린이(Juvenile)에게서 나타낸 독성의 증가는 성인 랫드에서 관찰된 것과 질적으로 다르지 않았으나, 태아 랫드에서 좀더 예하되었다. 치료용량의 노출에서, 혈동증, 이차 및 성징에 대한 약간의 변화(일시적인 체중증가, 예체중의 중 추신경계 이상증후군의 증가)가 있었다. 발정주기에 대한 효과는 인체 치료노출의 5배에서 관찰되었다. 인체 치료 노출의 2 배 이상의 용량에 1~2주 동안적용(남성 비임용/여성 동등임용)기간의 노출된 랫드에서 신경행동/기전에 대한 영 향이 관찰되었다. 인체치료노출의 2배 이상의 용량으로 1~2주 동안 노출된 어린 랫드에서 청각능력감소의 감소가 나타 났다. 9주 동안 노출된 수컷은 이러한 효과보다 이상 관찰되었다.

- 저장방법: 기밀용기, 실온(15~30°C)보관. (사용기간: 제조일로부터 36개월)
- 포장단위: 30캡슐/병
- 첨부서류: 최종 개정일: 2023년 02월 09일
- 본 약품들은 우수약품 제조관리기준(GMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오스된 약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
- 부작용 보고 및 피해구제 신청: 한국약물안전관리센터(1644-6223)

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
 ※ 사용연도 첨부문서를 꼭 읽어보십시오.
 ※ 기타 문의사항은 의·약사와 상의하거나 당사의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.
 ※ 첨부서류 최종 개정일 이후의 변경사항은 http://www.nicepharma.com에서 확인하실 수 있습니다.



고려제약주식회사
 경기도 이천시 신둔면 원곡로 69-10