



리리카® CR
(프레가발린)
PAA216114

리리카® CR
(프레가발린)
PAA216114

전문 의약품



리리카® CR 서방정 82.5 mg, 165 mg, 330 mg (프레가발린)

VIATRIS LYRICA® CR Extended Release Tablet 82.5 mg, 165 mg, 330 mg (pregabalin)

[제품약품의 분량]

- 82.5mg: 1 정 (1158.75 mg) 중,
- 유효성분: 프레가발린 (EP) ~~~~~ 82.5 mg
- 첨가제(단일요소): 황색 2호
- 1일 첨가제: 클리존에스알, 크로스포비돈, 산화폴리메틸렌, 카보머호모폴리머, 스테아르산그네슬, 오파드라이 II 파란색 (85F105027)

- 165 mg: 1 정 (1158.75 mg) 중,
- 유효성분: 프레가발린 (EP) ~~~~~ 165 mg
- 첨가제: 클리존에스알, 크로스포비돈, 산화폴리메틸렌, 카보머호모폴리머, 스테아르산그네슬, 오파드라이 II 베이지색 (85F170009)

- 330 mg: 1 정 (1158.75 mg) 중,
- 유효성분: 프레가발린 (EP) ~~~~~ 330 mg
- 첨가제: 클리존에스알, 크로스포비돈, 산화폴리메틸렌, 카보머호모폴리머, 스테아르산그네슬, 오파드라이 II 분홍색 (85F140030)

[상징]
82.5 mg: 밝은 파란색의 아몬드형인 필름코팅 서방정
165 mg: 연한 주황색의 아몬드형인 필름코팅 서방정
330 mg: 분홍색의 아몬드형인 필름코팅 서방정

[효능·효과]
성인에서 말초 신경병증성 통증의 치료

[용법·용량]

이 약은 1일 1회 저녁 식사 후 투여한다. 이 약은 통풍로 삼켜야 하며, 쪼개거나 으개거나 씹어서는 안 된다. 이 약은 주로 신장으로 배설되므로, 신기능이 저하된 환자에 대해서는 용량이 조절되어야 한다. (3. 신기능 장애환자) 항 창고) 만약 저녁식사 후 1시간 이내에 이 약을 복용하는 것을 잊은 경우, 취침 전 간식을 섭취하고 이 약을 복용하도록 권고한다. 만약 취침 전 이 약을 복용하는 것을 잊은 경우, 아침식사를 하고 이 약을 복용하도록 권고한다. 만약 아침식사를 하고 이 약을 복용하는 것을 잊은 경우, 통상적인 복용 시간, 즉 저녁식사 후 이 약을 복용하도록 권고한다. 이 약은 시작용량으로 1일 1회 165 mg을 투여할 수 있다. 개개 환자에서의 반응과 내약성에 근거하여 3일 내지 7일 후에 1일 1회 330 mg까지 조정할 수 있다. 필요하지만, 이후 7일 간격으로 1일 최대 660 mg까지 조정할 수 있다.

1. 리리카캡슐에서 리리카CR서방정으로 전환

리리카캡슐에서 리리카CR서방정으로 전환 시, 전환하는 날에 리리카캡슐의 아침 용량을 처방된 대로 복용하고 저녁 식사 후 리리카CR서방정 투여를 시작한다.

리리카캡슐 총 1일 투여량 (1일 2회 또는 3회 투여)	리리카CR서방정 투여량 (1일 1회)
75 mg/일	82.5 mg/일
150 mg/일	165 mg/일
225 mg/일	247.5 mg/일
300 mg/일	330 mg/일
450 mg/일	495 mg/일
600 mg/일	660 mg/일

- a. 247.5 mg= 3×82.5 mg 정 1일 1회 투여
- b. 495 mg= 3×165 mg 정 1일 1회 투여
- c. 660 mg=2×330 mg 정 1일 1회 투여
- d. '리리카 캡슐' 허가사항 참조

2. 투여의 중단

환자의 임상적 경과에 따르면, 이 약의 투여를 중단할 경우, 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 점진적으로 중단하여야 한다.

3. 신기능 장애환자

크레아티닌 클리어런스가 30 mL/min 미만 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 이러한 환자는 리리카캡슐을 투여받아야 한다. 용량 의존적 이상반응을 고려하였을 때, 프레가발린이 주로 신장으로 배설되므로 신기능이 저하된 환자에서는 용량을 조절한다. 신장애 환자에게서의 용량 조절은 크레아티닌 클리어런스에 근거한다 [표 2].

일일 용량표를 사용하여 위와서는 환자의 크레아티닌 클리어런스(mL/min)가 필요하다. 크레아티닌 클리어런스(mL/min)는 Cockcroft-Gault 식을 사용하여 혈청 크레아티닌(mg/dL)으로부터 추정할 수 있다.

$$\text{크레아티닌 클리어런스(mL/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{체중 (kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌농도(serum creatinine, mg/dL)}}$$

*여성의 경우 위의 계산식에서 체중 대신 0.85를 곱한다.

그 다음, 효능·효과에 근거하여 정상 신기능(CLcr≥60 mL/min) 환자에서의 총 1일 권장용량을 결정한 후, [표 2]를 참조하여 신기능에 따라 용량을 조정한다.

예) 이 약 투여를 시작할 정상 신기능(CLcr≥60 mL/min)의 대상포진 후 신경통 환자는 프레가발린 1일 1회 165 mg을 투여한다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 50 mL/min인 신장애 환자는 1일 1회 82.5 mg을 투여한다.)

[표 2] 신기능에 근거한 이 약의 권장용량

크레아티닌 클리어런스(CLcr) (mL/min)	프레가발린 1일 총 투여용량 (mg/일)				투여방법
≥60	165	330	495 ^a	660 ^b	1일 1회
30-60	82.5	165	247.5 ^c	330	1일 1회
<30 또는 혈액투석	리리카캡슐 투여				

- a. 495 mg= 3×165 mg 정 1일 1회 투여
- b. 660 mg=2×330 mg 정 1일 1회 투여
- c. 247.5 mg=3×82.5 mg 정 1일 1회 투여

4. 간기능 장애환자

간기능 장애환자에서의 용량조정은 필요치 않다.

5. 소아 및 청소년 환자

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

6. 고령자(만 65세 이상)

신기능이 저하된 고령자의 경우에는, 용량 감소가 필요할 수도 있다.

[사용상의 주의사항]

- 경고
 - 1) 자율신경증에 복합된 환자에서 자율성통 또는 자율성행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항진정증약을 치료받은 환자는 자율성통 또는 자율성통, 우울증과 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.
 - 2) 항진정증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료가된 동안의 자율성통과 자율성행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항진정증약 처방시 환자의 치료가된 동안 자율성통 또는 자율성행동과 치료될 질병과의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다른 약제와의 투여하지 및 것

1) 프레가발린 또는 이 약의 성분과 교반한 환자

3. 다른 환자에서 신중히 투여할 것

- 당뇨환자: 최근 프레가발린의 투여로 제당이 증가된 당뇨병 환자는 혈당감각제의 용량 조정이 필요할 수 있다.
- 혈관부종을 포함한 과민반응이 시판 후 경험에서 보고된 바 있다. 만약, 입수후 및 상기도 부종과 같은 혈관부종의 증상이 나타난 경우에는 즉시 프레가발린을 중단해야 한다.
- 고령자: 프레가발린의 투여는 고령의 환자에서 우연한 형태의 반동을 증가시킬 수 있는 어지러움 및 졸음과 연관되었다. 시판 후 조사에서 의식 상실, 혼돈, 정신 장애가 보고된다. 따라서 이 약의 잠재적인 효과에 약해해질 때까지 주의하도록 환자에게 주지시켜야 한다.
- 시판 후 경험에서, 프레가발린을 투여한 환자에서 일시적 시야흐림과 시력의 다른 변화가 보고되었다. 프레가발린의 중단으로 이러한 증상이 사라지거나 개선될 수 있다.
- 프레가발린을 보조제로서 투여하여 발작을 조절한 후 프레가발린을 단독요법으로 투여하기 위해 병용중인 항진정증약을 중단한 경우에 대한 자료는 충분치 않다.
- 프레가발린을 단기간 또는 장기간 치료하되 중단한 후에, 일부 환자에서 불면증, 두통, 구역, 불안, 설사, 인공물유사증후군, 안절부절, 우울, 행동, 발작, 다양한 뇌 기능 또는 말초혈관 질환이 없는 환자에 대한 단기 시험에 의하면, 고혈압이나 울혈성심부전 같은 심혈관계 합병증과 말초성 부종 사이에 명백한 관련이 나타나지 않았다. 증상의 율혈성심부전 환자에 대한 자료가 충분치 않으므로 이러한 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.
- 10) 이 약과 아민유사 진통제를 병용투여 시, 중추신경계 억제 위험성이 있으므로 주의한다. 아민유사 진통제 사용자에게 대한 관찰연구에서, 이 약과 아민유사 진통제를 병용투여하는 환자에서 아민유사 진통제 단독투여시 보다 아민유사 진통제 관련 사망의 위험이 더 높았다 (보장된 오즈비 (aOR): 1.68, 95%신뢰구간: 1.19-2.38).
- 11) 이 약 사용과 관련하여 중증 호흡 억제와 보고되었다. 호흡기 장애, 호흡기 또는 신장계 질환, 신장 장애 및 고령자는 이러한 중증 이상 반응을 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 이러한 환자에게는 용량 조정이 필요할 수 있다.
- 12) 기침/염/폐렴: 임신 첫 삼분기(임신 초기 3개월 이내)에 이 약을 투여 시 태아에게 주요 선천성 기형이 발생할 수 있다. 이 약은 신장에 대한 유약이며 태아에 대한 잠재적 위험성을 명확하게 상하지 않는 한 임부에 투여하지 않는다. 기침 여성에 투여 시 효과적인 피임법을 사용해야 한다(3. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

- 이 약에 대한 임상시험
 - 1) 대상포진 후 신경통에 대한 대조 임상시험
 - 12건의 이중눈가림, 위약-대조, 무작위배정 협회 임상시험이 대상포진 후 신경통 환자를 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>
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, 35명의 시험대상자(4.4%)는 중증으로 인한 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, 35명의 시험대상자(4.4%)는 중증으로 인한 이상반응을 경험했다. 가장 높은 빈도로 보고된 이상반응은 어지러움, 졸음 및 말초부종이었다.

기관계 선호용어	단일맹검 단계			이중맹검 단계		
	이 약 [N=601] n (%)	이 약 [N=208] n (%)	위약 [N=205] n (%)	이 약 [N=601] n (%)	이 약 [N=208] n (%)	위약 [N=205] n (%)
귀 및 미로						
현훈	31 (3.9)	2 (1.0)	1 (0.5)			
눈						
시아호림	30 (3.7)	1 (0.5)	0			
복시	8 (1.0)	1 (0.5)	0			
위장관						
구강건조	30 (3.7)	1 (0.5)	0			
구강건조	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 (4.5)	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	2 (0.2)	2 (1.0)	0			
바이러스성 위장염	3 (0.4)	2 (1.0)	0			
경사						
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			
근육계 및 결합조직						
통풍증	8 (1.0)	3 (1.4)	3 (1.5)			
관절염	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)			
관절염	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)			
편두통	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)			
점막성피부염	0	2 (1.0)	0			

2) 리리카캡슐에서의 이상반응

- 임상시험
 - 리리카캡슐의 임상시험(대상환자는 12,000명 이상)의 환자들에게 약물이 투여되었으며, 이 중 7,000명 이상의 환자들은 이중맹검, 위약-대조 임상시험에 참여한 환자들이었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 졸음이었다. 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 시험법들의 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: ≥1/10
 - 흔하게: ≥1/100, <1/10
 - 흔하지 않게: ≥1/1000, <1/100
 - 드물게: <1/1000

이래의 표에 기재된 이상반응은 기재질환 및/또는 병용약물과 연관되어 나타날 수도 있다.

기관계(SOC)	이상반응
감염	코인두염
혈액 및 림프계	
흔하지 않게	중성구감소증
대사 및 영양	
흔하지 않게	식욕증가
흔하지 않게	식욕부진, 저혈당
정신계	
흔하지 않게	혼돈, 방향감각장애, 자각과민성, 우울, 다행관, 성격소실, 불면증
흔하지 않게	이인증, 상감이상증, 안절부절, 초조, 기분불조, 감정장애, 감정소실, 적절한 용어 찾기의 어려움, 환각, 비정상적인 꿈, 성격 증가
드물게	공황발작, 억제불능, 무감동
신경계	
매우 흔하게	어지러움, 졸음
흔하지 않게	실신, 운동불조이상, 편두통장애, 기억상실, 주의력 장애, 기억력 장애, 떨림, 구음장애, 감각이상, 감각저하, 진전, 졸음증
흔하지 않게	인지력장애, 안절부절, 구진발, 언어장애, 근대성근경련, 반사저하, 운동이상, 정신운동성 과민, 재취상지저림, 자각과민, 작열감, 활동장애, 실신
드물게	혼미, 운동저하증, 후각이상, 미각소실, 탈가장애
눈	
흔하지 않게	시아호림, 복시
흔하지 않게	간접시 상실(주변시력상실), 시야장애, 시야결손, 광시증, 안구건조, 안구충만, 시력감소, 안구통증, 눈노리, 눈물분비증가, 안구 자극
드물게	신동, 진동시, 시야의 심도인지 변화, 사시, 시야 밝음(brightness)
귀 및 미로	
흔하지 않게	현훈
흔하지 않게	청각과민증
상장계	
흔하지 않게	1도 발성차단, 반역, 동성서맥
드물게	동성반역, 동성부정맥
혈관계	
흔하지 않게	지혈할, 고혈압, 혼조, 안면홍조, 말초 냉증
호흡기계	
흔하지 않게	호흡곤란, 비출혈, 기침, 비출혈, 비염, 코골이
드물게	인후건조, 비강건조
말초 근육	조음 억제
소화기계	
흔하지 않게	구토, 복부팽만, 변비, 구강건조, 고혈(변기)
흔하지 않게	타액분비장애, 역류성식도역류, 구강감각 저하
드물게	복수, 연하곤란, 체장장애
피부 및 피하조직	
드물게	발한, 구진상 발진, 두드러기
드물게	식욕불
근골격계 및 결합조직	
흔하지 않게	근육경련, 관절통, 통풍증, 사지통증, 자궁경부경련
흔하지 않게	관절염, 근육통, 근육연축, 목의 통증, 근육경직
드물게	환원근경직
신장 및 비뇨기계	
흔하지 않게	배뇨장애, 요실금
드물게	요관상, 신부전
생식기계 및 유방	
흔하지 않게	발기부전, 사정장애, 성기능장애, 월경통
드물게	무월경, 유방통, 유방분비물, 유방비대
전신이상 및 투여부위	
흔하지 않게	말초부종, 부종, 보형이상, 냉아침, 취한노면, 느낌이상, 피로
흔하지 않게	흉부조임감, 전신부종, 통증, 발열, 오한, 무력, 갈증
경사	
흔하지 않게	체중증가
흔하지 않게	알라닌 아미노트랜스페라제(ALT) 증가, 혈청 크레아틴 포스포키나제 증가, 아스파테이트 아미노트랜스페라제(AST) 증가, 혈당 증가, 혈소판 수치 감소, 혈중 알칼리 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: 안면부종, 가려움, 드물게: 스티븐스-존스 증후군, 독성피부괴사증후군
- 신장 및 비뇨기계: 흔하지 않게: 안면부종, 가려움, 드물게: 스티븐스-존스 증후군, 독성피부괴사증후군
- 신장 및 비뇨기계: 드물게: 사지부
- 생식기계 및 유방: 드물게: 여성성염증
- 전신이상 및 투여부위: 흔하지 않게: 관대
- 반도발열의 증상, 아나필락시스 유사 증상, 피부점막약화증후군 (스티븐스-존스 증후군), 다형성반이 나타날 수 있으므로 잘 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.
- 신경계: 시판 후 조사 결과
- 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,926명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 0.96%(195명/3,926명, 2022년)로 보고되었다. 이 중 리리카캡슐과 인과관계로 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.30% (1,699명/3,926명, 2262년)이었다. 용량이 1.73%(689명/3,926명, 672년)로 가장 많았고, 어지러움 1.71%(67명/3,926명, 672년), 구강건조 0.55%(21명/3,926명, 212년), 부종 0.31%(12명/3,926명, 122년), 체중 0.18%(7명/3,926명, 72년), 구토, 말초부종이 각각 0.13%(5명/3,926명, 52년), 떨림, 경련약제가 각각 0.10%(4명/3,926명, 42년)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 무력, 보형이상
- 정신계: 성격소실, 수면장애, 불면증
- 신장계: 통풍증, 구강염, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
- 소화기계: 변비, 위장장애, 발만
- 신장 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
- 생식계: 유방: 발기부전
- 대사 및 영양: 저혈당, 식욕증가
- 눈: 복시, 시야흐림
- 귀 및 비뇨기관: 귀울림
- 피부 및 피하조직: 안면부종, 피부발진
- 감사: 혈당과민증, 체중증가

이 중 리카 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련약물 0.10%(4명/3,926명, 42년), 위장장애, 구열림, 수면장애, 피부발진, BUN증가, 혈변이 각각 0.03%(1명/3,926명, 12년)으로 보고되었다. 중대한 유해사례와 인과관계에 상관없이 2명에서 32건(대상양증, 위장장애, 폐렴) 보고되었다.

신장애 환자에게 유해사례 발현율은 15.71%(11명/709명, 142년)로 높게 보고되었고, 이 중 리리카캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.00%(7명/709명, 102년)로 관찰되었다.

(3) 국내에서 재사용을 위하여 4년 동안 6,179명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 0.96%(595명/3,926명, 2022년)로 보고되었다. 이 중 리리카캡슐과 인과관계로 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.30% (1,699명/3,926명, 2262년)이었다. 용량이 1.73%(689명/3,926명, 672년)로 가장 많았고, 어지러움 1.71%(67명/3,926명, 672년), 구강건조 0.55%(21명/3,926명, 212년), 부종 0.31%(12명/3,926명, 122년), 체중 0.18%(7명/3,926명, 72년), 구토, 말초부종이 각각 0.13%(5명/3,926명, 52년), 떨림, 경련약제가 각각 0.10%(4명/3,926명, 42년)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 무력, 보형이상
 - 정신계: 성격소실, 수면장애, 불면증
 - 신장계: 통풍증, 구강염, 감각이상, 기억력장애, 주의력 장애
 - 소화기계: 변비, 위장장애, 발만
 - 신장 및 비뇨기계: BUN증가, 요실금, 배뇨곤란
 - 생식계: 유방: 발기부전
 - 대사 및 영양: 저혈당, 식욕증가
 - 눈: 복시, 시야흐림
 - 귀 및 비뇨기관: 귀울림
 - 피부 및 피하조직: 안면부종, 피부발진
 - 감사: 혈당과민증, 체중증가
- 이 중 리카 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 경련약물 0.10%(4명/3,926명, 42년), 위장장애, 구열림, 수면장애, 피부발진, BUN증가, 혈변이 각각 0.03%(1명/3,926명, 12년)으로 보고되었다. 중대한 유해사례와 인과관계에 상관없이 2명에서 32건(대상양증, 위장장애, 폐렴) 보고되었다.
- 신장애 환자에게 유해사례 발현율은 15.71%(11명/709명, 142년)로 높게 보고되었고, 이 중 리리카캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.00%(7명/709명, 102년)로 관찰되었다.
- (3) 국내에서 재사용을 위하여 4년 동안 6,179명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 0.96%(595명/3,926명, 2022년)로 보고되었다. 이 중 리리카캡슐과 인과관계로 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.30% (1,699명/3,926명, 2262년)이었다. 용량이 1.73%(689명/3,926명, 672년)로 가장 많았고, 어지러움 1.71%(67명/3,926명, 672년), 구강건조 0.55%(21명/3,926명, 212년), 부종 0.31%(12명/3,926명, 122년), 체중 0.18%(7명/3,926명, 72년), 구토, 말초부종이 각각 0.13%(5명/3,926명, 52년), 떨림, 경련약제가 각각 0.10%(4명/3,926명, 42년)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 무력, 보형이상
 - 정신계: 성격소실,

임상적으로 중요한 변화를 일으키지 않았다.
9) 리리카겔술과 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. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부: 일부를 대상으로 프레가발린을 투여한 적절한 자료는 제한적이다.
임신 중 프레가발린 노출에 대한 2,700건 이상을 포함하는 관찰연구자료(임마코, 핀란드, 노르웨이 및 스웨덴에서 행정 및 의료가목부의 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 항뇌전증약을 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 보절된 유행률(aPRs) 및 95% 신뢰구간(CI)은 1.13(0.97-1.33)으로 통계적으로 유의한 증가가 관찰되지 않았다.
· 출생 결과: 항뇌전증약을 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 사산 (aPRs=1.72, 95 % CI 1.02-2.91) 및 임신기간보다 적은 양어(SGA, aPRs=1.21, 95 % CI 1.01-1.44) 항박을 제외하고는 지체중 출생, 조산, 낮은 아르기(Apgar)점수 및 소두증의 위험성은 통계적으로 유의한 증가를 나타내지 않았다.
· 출생 후 신경발달 결과: 항뇌전증약을 비노출군 대비 프레가발린 노출군에 대한 표준 메타분석에서, 주의력 결핍 과잉행동장애(ADHD), 지체스펙트럼 장애(ASD) 및 지적장애(ID)의 보절된 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.
통틀을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 산모에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하고는 일부에 투여하지 않는다. 가임여성에 투여 시 효과적인 피임법을 실시해야 한다 (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조).
2) 수유부: 프레가발린은 수유부모유 중으로 이행된다. 양어에 대한 프레가발린의 안전성은 밝혀진바 없으므로 프레가발린을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 양어에 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 경우 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, 경요, 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-5 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 물질들에서의 결과는 α-5 아단위와의 결합이 동물에서 프레가발린의 통각억제 및 항발작 효과와 관련 있을 수 있다는 점을 시사한다. 신경 손상 동물모델에서, 프레가발린이 핵산-1 전-통각 (pronociceptive) 신경전달물질의 칼슘 의존적 방출을 감소시키는 것으로 나타났으며, 이는 α-6 부위를 포함한 칼슘채널 수송(trafficking)을 방해 및/또는 칼슘의 흐름을 감소시킴으로써 나타날 수 있다. 이외에도 신경손상 및 만성 통증 동물 모델을 통한 증가는 프레가발린의 통각억제 활성이 척수 내 통증 전달을 조절하는 뇌간에서 유래한 항행성 노르아드레날린 및 세로토닌성 경로와의 상호작용을 통해 매개될 수 있음을 시사한다.
프레가발린은 억제성 신경전달물질인 GABA의 구조 유도제이나 GABA-, GABA_A 또는 벤조디아제핀 수용체와 직접 결합하지 않고, 배양 뉴런에서 GABA에 대한 반응을 확증시키지 않으며, 컷트 뇌의 GABA 농도를 변화시키거나 GABA 흡수 또는 분해에 급성 영향을 주지 않는다. 그러나 배양 뉴런에서 지속적인 프레가발린의 적용은 GABA 수송 단백질의 통각억제 및 발도를 증가시키고 가령적 GABA 흡수 비율을 증가시킨다. 프레가발린은 나트륨 채널을 차단하지 않고, 이온 통로에서 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 48-72 시간사이에 달성된다.
리리카겔술을 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 리리카겔술 75 mg 1일 2회 투여시의 항정상태 약동학

	리리카CR서발정 1일 1회 투여	리리카겔술 1일 2회 투여
N	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 ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	29.4 (17)	31.5 (18)
C _{min} (μg/mL)	0.44 (24)	0.59 (25)

참고: AUC₀₋₂₄, C_{max}, C_{min}에 대한 기하평균 (%CV); T_{max}에 대한 중앙값 (범위).
약어: AUC₀₋₂₄=투여 후 24시간까지의 AUC; C_{min}=최고혈중농도; C_{max}=최저혈중농도; N=피험자 수; T_{max}=최고혈중농도 도달시간.

<흡수>
이 약은 소장 및 근위부 결정에서 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 최고혈중농도는 약 8-10시간 내에 도달되며 AUC는 리리카겔술과 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 흡수와 및 흡수정도는 유사하다.
이 약이 800-1,000 칼로리 (탄수화물 50%, 단백질 20%, 지방 30%)의 아침식사 후 투여된 경우, 최고혈중농도는 약 12시간 내에 도달되며 AUC는 리리카겔술과 용량별로 비교했을 때, 약 93%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 절반이 분포용적은 약 0.5 L/kg이다. 프레가발린은 혈액뇌장벽(BBB)에 큰 아이미노산 운반을 담당하는 수송체 1의 기질이다. 사람에게 대한 자료는 없지만, 프레가발린은 마우스, 컷트 및 원숭이의 혈액뇌장벽을 통과하는 것으로 나타났다. 또한, 프레가발린은 컷트의 태반을 통과하고 수컷 태아의 모유에 존재하였다.
<대사 및 배설>
프레가발린은 시험에서 거의 대사되지 않는다. 방사성표지 프레가발린의 투여 후, 투여량의 약 90%가 소변에서 미변화형태로 발견되었다. 소변에서 발견된 프레가발린의 주 대사산물인 N-메틸화 유도체는 투여량의 약 0.9%에 해당하였다. 비임상시험에서 프레가발린의 S-거울상이성질체는 마우스, 컷트, 토끼 또는 원숭이에서 R-거울상이성질체로 전환(라세미화)되지 않았다.
정상신기능을 가진 피험자에서 프레가발린은 평균 6.3 시간의 소실반감기를 가지며 미변화형태로 주로 신장배설을 통해 전신순환에서 제거된다. 절고 긴장한 피험자에서 평균 신장 청소율은 67.0-80.9mL/min으로 추정되었다. 프레가발린이 혈장단백에 결합하지 않으므로 이 청소율은 신세노라 재흡수와 관련있을 수 있다. 프레가발린의 배설은 크레아티닌 클리어런스에 거의 비례한다.

• 특수 집단에서의 약동학

<인종>

리리카겔술 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.

<신장에 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>

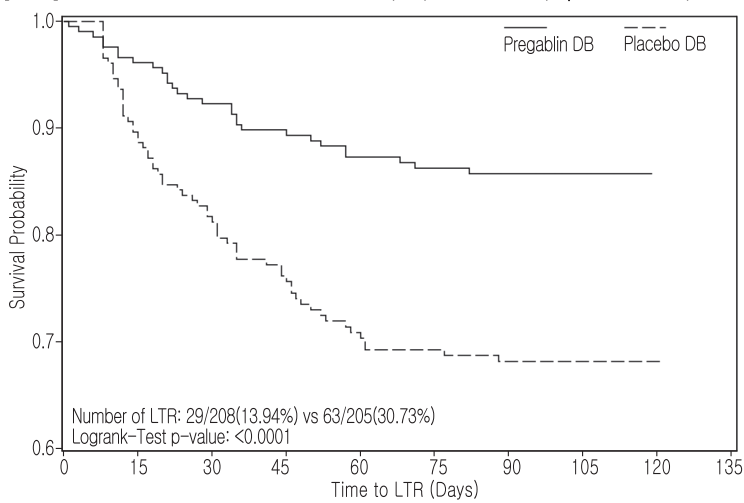
프레가발린의 경우 청소율은 연령 증가에 따라 감소하는 경향이 있다. 이 프레가발린 경우 청소율 감소는 연령-관련 크레아티닌 클리어런스 감소와 일관된다. 연령-관련 신기능이 저하된 환자에서 프레가발린의 투여용량 감소가 필요할 수 있다.
<소아>

소아환자에서 프레가발린의 약동학은 충분히 연구되지 않았다.
3) 임상시험 정보

(1) 대상표진 후 신경통 (임상시험 1224)

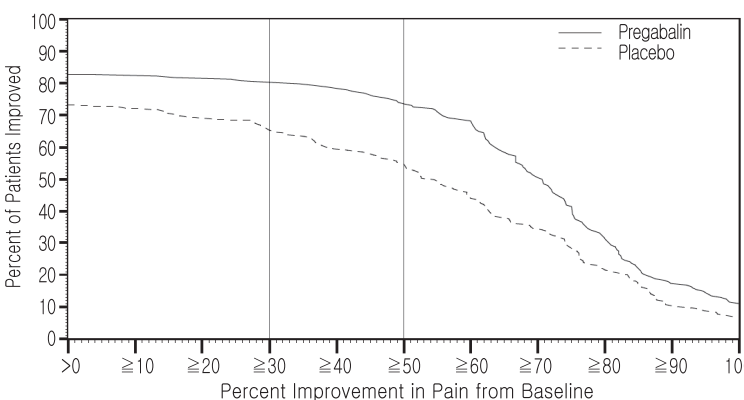
이 약의 말초 신경병증성 통증에 대한 유효성이 대상표진 후 신경통(PHN)을 대상으로 이 약과 위약을 비교한 무작위배정, 철회 임상시험으로부터 확립되었다. 19주의 무작위배정 철회 임상시험에서 이 약의 1일 투여량 82.5 mg, 165 mg, 247.5 mg, 330 mg, 495 mg, 660 mg이 위약과 비교되었다. 크레아티닌 클리어런스가 30-60 mL/min인 환자는 6주의 단일맹검, 용량 일정 단계에서 82.5 mg부터 165 mg, 247.5 mg, 330 mg까지 적정되었다. 크레아티닌 클리어런스가 60 mL/min 이상인 환자는 165 mg 부터 330 mg, 495 mg, 660 mg까지 적정되었다. 단일맹검 단계에서 통증은 50% 감소한 환자 5명(15명)으로, 이중 2명은 통증이 완전히 사라졌다. 치료에 반응한 환자 6명은 단일맹검 단계에서 확정한 투여량 또는 위약으로 이중맹검 투여단계에서 무작위배정되었다. 환자는 무작위배정 후 최대 3개월 동안 평가 받았다.
① 치료 반응 소실(Loss of Therapeutic Response, LTR) 도달 시간
LTR은 단일맹검 베이스라인(대비 일상생활에서 경험하는 통증의 감소 정도가 30% 미만인 때로 정의되었다. 반응자는 6주 단일맹검 원로 시험에 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)이 13주 투여를 완료하였고, 위약투여는 78%(160/205명)의 환자가 종료했다.
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.

[그림 1] 대상표진 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 매우 측정한 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 6.830)였고 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)

이중노는, 위약-대조, 무작위배정, 철회 임상시험에서 섬유근육통 치료에 대한 이 약의 유효성 임증을 실패하였다.
(3) 성인 부분발작환자에서 보조요법 (임상시험 1194)
이중노는, 위약-대조, 무작위배정, 임상시험에서 성인 부분발작환자에 대한 보조요법으로서 이 약의 유효성 임증을 실패하였다.
4) 특성시험 정보
(1) 통틀에 대한 안전성 악리시험 결과 프레가발린은 임상적으로 연관된 용량에서 내약성이 양호한 것으로 나타났다. 컷트 및 원숭이에 대해 실시한 반복투여 특성시험에서 활동감소, 활동증가 및 운동실조와 같은 중추신경계에 대한 영향이 관찰되었다. 최대관장용량에서의 인체 평균 노출의 5배 이상에 해당되는 용량에 노출된 컷트에서 중앙의 abino 컷트에서 약리학적인 인도의 증가가 관찰되었다.
(2) 프레가발린은 마우스, 컷트, 혹은 토끼에서 레지독성을 유발하지 않았다. 컷트 및 토끼에서의 대자독성은 인체 투여용량보다 상당히 높은 고용량에 노출된 경우에만 나타났다. 출생 전후에 대한 특성시험에서, 프레가발린은 최대관장용량의 2배 이상의 용량에 노출시킨 컷트의 태지에서 발달독성을 나타내었다.
(3) 프레가발린은 in vitro 및 in vivo 시험의 결과로 볼 때 유전독성을 나타내지 않았다.
(4) 프레가발린은 컷트 및 마우스를 대상으로 2년 발암성 시험을 실시하였다. 최대관장용량인 1일 600mg에서의 평균 인체 노출과 비교하여 24배의 노출에 해당하는 용량에 노출된 컷트에서 중앙은 관찰되지 않았다. 또한, 평균 인체 노출용량과 비슷한 용량에 노출된 마우스에서 중앙 인도의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나 고용량의 노출에서 발암작용 빈도의 증가가 관찰되었다. 마우스에서 프레가발린으로 유도된 중앙 형성의 기전적 혈소판 변화 및 내피세포증식과 연관된 비유전적인 기전이었다. 단기간 및 제한된 평가간의 임상자료들은 근거로 컷트 및 인체에서는 혈소판 변화가 나타나지 않았다. 따라서, 이것과 연관된 인체에서의 위험성의 증가는 없다.
(5) 어린 (juvenile) 컷트에서 나타난 독성의 종류는 성인 컷트에서 관찰된 것과 질적으로 다르지 않았으나, 태자 컷트에서 좀 더 예민하였다. 치료용량의 노출에서, 활동증가, 이갈이 및 성장에 대한 약간의 변화(일시적인 체중증가 억제)등의 중추신경계 임상증후의 증가가 있었다. 발정주기에 대한 효과는 인체 치료노출의 5배에서 관찰되었다. 치료용량 노출의 2배 이상의 용량에 1-2주 동안(정각 불만 반응)/5주 동안(학술/기억) 노출된 컷트의 태지에서 신경통등/인체에 대한 영향이 관찰되었다. 치료용량 노출의 2배 이상의 용량으로 1-2주 동안 노출된 어린 컷트에서 정각불만반응의 감소가 나타났다. 9주 동안 노출된 후에는 이러한 효과가 더 이상 관찰되지 않았다.

[포장단위]

82.5 mg, 165 mg, 330 mg, 30정/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1° C-30° C) 보관

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매자에게 한하여 교환하여 드리오나 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

- 1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2. 포장에 기록된 사용기한에 유의하고 사용기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
- 3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고하고, 첨부문서를 보관한다.

※부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국약물의안전관련원(1644-6223), 피해구제 상담 전용 : (14-3330)

설명서작성년월일: 2018.07.18
설명서개정년월일: 2024.05.01
K12403-1

[제조사]
제조사:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, 독일
수입자:
비아트리스코리아㈜
서울특별시 중구 세종대로 14 비동 15층

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지 (<http://www.viatris.co.kr>)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

VIATRIS							
Description		Lyrica_CR 82.5mg_165mg_330mg_30_PP OUTSERT LYRICA CR 82.5/165/330mg KR		Date: 07 Nov 23	Time: 07:00		
Component Type	Leaflet	Site Barcode/ DataMatrix	PAA216114	No. of colours	1	Page Count	2 of 2
Affiliate Item Code	3235016	Viatris SAP No.	400567697/400567700; 400567701	Colours	Black		
Superseded Affiliate Item Code	2968271	Vendor Job No.	109376759/0106	Non-Print Colours	Keyline		
TrackWise/GLAMS Job No.	3235016	Artwork Proof No.	2	Equate CMYK with			
MA No.	21,22,23	Client Market	South Korea	Main Font	Gulim, Malgun	Body Text Size	7 pt
Supplier SAP No.	N/A	Barcode Info	N/A	Dimensions	299 x 704 mm	Min Text Size used	7 pt
New Supplier Code	PAA216114	3D Render ID	N/A	Keyline/Drawing No.	003000009474_2_299x704_head to head_v1_FVID1419902		
Superseded Supplier Code	PAA202391						
Packing Site/Printer	Pfizer Manufacturing Freiburg (Freiburg - DE)						
Sign-offs							
V3 MAY 2023							