3

5
6

페라넬® 정 2mg 8mg 4mg 10mg 6mg 12mg
3018317-0

전문의약품

KGMP 적격업체 제품

페라넬® 정 2mg 8mg 4mg 10mg 6mg 12mg

페람파넬(미분화)

■원료약품의 분량 : 1정 중
- 페라넬정 2mg :
  - 유효성분: 페람파넬(미분화)(별규) ······························ 2.00mg
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 주황색(03B630039), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈
- 페라넬정 4mg :
  - 유효성분 : 페람파넬(미분화)(별규) ······························ 4.00mg
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 빨간색(03B650016), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈
- 페라넬정 6mg :
  - 유효성분: 페람파넬(미분화)(별규) ······························ 6.00mg
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 분홍색(03B640062), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈
- 페라넬정 8mg :
  - 유효성분 : 페람파넬(미분화)(별규) ······························ 8.00mg
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 자주색(03B600007), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈
- 페라넬정 10mg :
  - 유효성분 : 페람파넬(미분화)(별규) ······························ 10.00mg
  - 첨가제(타르색소) : 청색2호(인디고카르민) 알루미늄레이크
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 초록색(03B610034), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈
- 페라넬정 12mg :
  - 유효성분 : 페람파넬(미분화)(별규) ······························ 12.00mg
  - 첨가제(타르색소) : 청색2호(인디고카르민) 알루미늄레이크, 황색5호(선셋옐로우 FCF) 알루미늄레이크
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 파란색(03B605012), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈

■성상
- 페라넬정 2mg : 주황색의 원형 필름코팅정
- 페라넬정 4mg : 빨간색의 원형 필름코팅정
- 페라넬정 6mg : 분홍색의 원형 필름코팅정
- 페라넬정 8mg : 자주색의 원형 필름코팅정
- 페라넬정 10mg : 초록색의 원형 필름코팅정
- 페라넬정 12mg : 파란색의 원형 필름코팅정

■효능 · 효과

1. 단독요법
   - 부분발작 : 뇌전증 환자의 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(만 4세 이상)
2. 부가요법
   - 부분발작 : 뇌전증 환자의 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(만 4세 이상)
   - 일차성 전신 강직–간대발작 : 특발성 전신성 뇌전증(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 일차성 전신 강직–간대발작의 치료(만 7세 이상)

■용법 · 용량 :

이 약은 음식과 관계없이 1일 1회 취침 전에 복용하며, 씹거나, 부수거나, 분할하지 않고 충분한 물과 함께 통째로 삼킵니다.

1. 단독요법
   1) 부분발작 : 만 4세 이상
   이 약의 치료는 1일 2mg 투여에서 시작합니다. 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유지 용량인 1일 4mg에서 8mg까지 증량하며, 필요시 최대 1일 8mg까지 증량할 수 있습니다.
2. 부가요법
   1) 부분발작 : 만 4세 이상
   이 약의 치료는 1일 2mg 투여에서 시작합니다. 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유지 용량인 1일 4mg에서 8mg까지 증량하며, 필요시 최대 1일 12mg까지 증량할 수 있습니다.
   2) 일차성 전신 강직–간대발작 : 만 7세 이상
   이 약의 치료는 1일 2mg 투여에서 시작합니다. 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유지용량인 1일 8mg까지 증량하며, 필요시 최대 1일 12mg까지 증량할 수 있습니다.

용량조절

투여용량은 최소 2주 간격으로 1일 2mg씩 조절합니다.

페람파넬의 반감기를 감소시키지 않는 약물을 병용 투여받고 있는 환자의 경우에는 최소 2주 간격으로 1일 2mg씩 용량을 조절합니다. 페람파넬의 반감기를 감소시키는 약물(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀 등)을 병용 투여받고 있는 환자의 경우에는 최소 1주 간격으로 1일 2mg씩 용량을 조절합니다('6. 상호작용'항 참조).

이 약의 투여를 중단할 때에는 용량을 서서히 감소시킵니다('5. 일반적 주의'항 참조).

치료기간 중 이 약을 복용하지 못한 경우에는 그 기간에 따라 다음과 같이 복용합니다.
- 1회 복용하지 못한 경우 : 페람파넬의 긴 반감기를 고려하여, 추가 복용하지 않고 다음의 예정된 투여 시기에 복용합니다.
- 2회 이상 연속하여 복용하지 못하였지만 그 기간이 반감기의 5배 미만인 경우 : 최종 투여 용량에서 치료를 재시작하는 것을 고려합니다.
- 연속하여 반감기의 5배 이상의 기간 동안 복용하지 못한 경우 : 초기 투여용량에서 용량을 재적정합니다.

반감기의 5배에 해당하는 기간은 페람파넬의 대사를 유도하는 항뇌전증약을 복용하지 않는 경우 3주, 이러한 약물을 복용하는 경우 1주에 해당합니다.

신장애 환자

경증의 신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않습니다. 중등증 또는 중증의 신장애 환자 또는 혈액투석을 받고 있는 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

간장애 환자

경증 및 중등증 간장애 환자의 경우 반감기가 길어지고 노출이 증가하므로 용량 조절이 필요합니다. 초회 투여 용량은 1일 2mg으로 하고, 최소 2주 간격으로 1일 2mg씩 증량합니다. 최대 권장 용량은 경증 간장애 환자의 경우 1일 6mg, 중등증 간장애 환자의 경우 1일 4mg으로 하며, 다른 환자와 마찬가지로 환자의 임상반응과 내약성에 따라 용량을 조절합니다. 중증의 간장애 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약으로 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 합니다. 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련됩니다. 따라서 처방자는 항뇌전증약 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려합니다('5. 일반적 주의'항 참조).

2) 정신계 및 행동 장애

공격성, 적대감, 과민성, 분노, 살해충동과 위협을 포함한 정신계 및 행동 장애가 보고되었으며, 이러한 반응은 정신과 병력, 공격성 행동 이력이나 적대감 및 공격성과 관계된 약물의 병용투여와 무관하게 발생하였습니다. 이 약을 복용하는 동안 및 복용을 중단한 후 환자에게서 이러한 반응이나 기분, 행동, 인격 변화가 관찰되는 경우에는 즉시 의사와 상의하도록 보호자나 간병인을 교육하여야 합니다('5. 일반적 주의'항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 페람파넬 또는 이 약의 구성 성분에 과민반응 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당–갈락토오스 흡수장애(glucose–galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 고령자에게 투여 시 낙상의 위험성이 증가하므로 주의합니다.
2) 약물남용력이 있는 환자의 경우에는 이 약 사용에 주의하며, 이 약의 남용 징후에 대하여 환자를 모니터링합니다.
3) CYP3A를 유도하거나 억제하는 약물의 병용 투여를 시작하거나 중단하는 경우, 환자의 내약성과 임상반응을 면밀히 모니터링합니다. 특히, CYP3A를 유도하는 항뇌전증약(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀 등)의 병용 투여 시 주의합니다('6. 상호작용'항 참조).
4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다(12mg만 해당).

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

부분발작 환자를 대상으로 실시한 모든 통제되거나 통제되지 않은 임상시험에서 1,639명의 피험자가 이 약을 투여 받았으며, 이 중 1,147명은 6개월 동안, 703명은 12개월 이상 이 약을 투여 받았습니다.

일차성 전신 강직–간대발작 환자를 대상으로 실시한 통제되거나 통제되지 않은 임상시험에서 114명의 환자가 이 약을 투여 받았으며, 이 중 68명은 6개월 동안, 36명은 12개월 이상 이 약을 투여 받았습니다.

투여중단의 원인이 된 이상반응 :

부분발작에 대한 통제된 3상 임상시험에서 이상반응으로 인한 투여 중단율은 위약 및 이 약 1일 4mg, 8mg, 12mg 투여군에서 각각 1.4%, 1.7%, 4.2%, 13.7%로 나타났습니다. 투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응(전체 페람파넬 투여군의 1% 이상에서 발생하고 위약군보다 더 많이 나타난 경우)은 어지러움과 졸음이었습니다.

일차성 전신 강직–간대발작에 대한 통제된 3상 임상시험에서 이상반응으로 인한 투여 중단율은 위약 및 이 약 8mg 투여군에서 각각 1.2% 및 4.9%로 나타났습니다. 투여중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응(전체 페람파넬 투여군의 2% 이상에서 발생하고 위약군보다 더 많이 나타난 경우)은 어지러움이었습니다.

2) 이상반응 일람표

아래 표에는 이 약의 모든 임상시험 안전성 데이터베이스를 바탕으로 확인된 이상반응들을 신체 기관 분류 및 빈도에 따라 기술하였습니다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 표현하였습니다 : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000에서 <1/1,000), 빈도불명(가용한 자료로부터 추정할 수 없음).

각 빈도 범주에서는 중대성이 감소하는 순으로 이상반응들을 나열하였습니다.

신체 기관 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
대사 및 영양 장애		식욕 감소 식욕 증가		
정신계 장애		공격성 분노 불안 혼돈상태	자살충동 자살시도	
신경계 장애	어지러움 졸음	운동실조 구음장애 평형장애 과민성		
눈 장애		복시 흐린시야		
귀 및 미로 장애		현훈		
위장관 장애		오심		
피부 및 피하조직 장애				호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS 증후군)* 스티븐스–존슨 증후군(SJS)*
근골격 및 결합조직 장애		등통증		
전신 장애		보행장애 피로		
검사		체중 증가		
부상, 중독 및 시술 후 합병증		낙상		

*: '5. 일반적 주의'항 참조

3) 소아 환자

이 약에 노출된 부분발작 및 일차성 전신 강직–간대발작 환자 196명의 청소년에 대한 임상시험 데이터베이스를 바탕으로 판단할 때 청소년에서의 전반적인 안전성 프로파일은 공격성(성인보다 청소년에게 조금 더 빈번하게 관찰됨)을 제외하고 성인과 유사하였습니다.

다기관, 공개 연구에서 페람파넬에 노출된 180명의 소아 대상의 임상시험 데이터베이스를 기반으로, 소아에서의 전반적인 안전성 프로파일은 청소년 및 성인의 연구와 비교하여 소아 연구에서 졸음, 과민성, 공격성 및 초조가 자주 관찰된 것을 제외하고는 청소년과 성인에서 확립된 것과 유사하였습니다.

소아에서 가용한 자료에서 성장과 몸무게, 키, 갑상선 기능, 인슐린유사성장인자–1(insulin–like growth factor–1(IGF–1)) 수준, 인지(Aldenkamp–Baker neuropsychological assessment schedule[ABNAS]로 평가), 행동(Child Behavior Checklist [CBCL]로 평가), 정교한 손조작기능(Lafayette Grooved Pegboard Test [LGPT]로 평가)을 포함한 발달 파라미터에 임상적으로 유의한 영향을 시사하지 않았습니다. 그러나 학습, 지능, 성장, 내분비 기능, 사춘기 및 가임기 소아에 대한 장기적 영향[1년 이상]은 아직 알려지지 않았습니다.

4) 외국의 시판 후 사용경험

다음의 이상반응은 이 약의 시판 후 사용에서 보고되었습니다.
- 호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS 증후군)을 포함한 중증 피부 이상반응(S–CARs)('5. 일반적 주의'항 참고)

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,354명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 32.62%(1,094/3,354명, 총 1,376건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다. 허가된 용법 · 용량(용량 조절기간, 조절단위 등) 항에 따라 투여되지 않은 경우 이상사례 발현율이 다소 높게 보고되었습니다(44.04%, 85/193명).

		인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.51%(17/3,354명, 17건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 7.87%(264/3,354명, 287건)
드물게 (0.1% 미만)	신경계 장애	어지러움, 평형 장애, 넘어짐 발작, 뇌 병증	기억 이상, 인지 장애, 유연, 지각 이상, 머리 떨림, 진정, 실신, 넘어짐 발작, 감각 저하, 정신 이상, 정신 운동 활동 과다, 운동 완만, 뇌혈관 사고, 의식 저하 수준, 주의력 장애, 체위성 어지러움, 몽롱 상태, 뇌병증, 간질, 전신 긴장–간대 발작, 근긴장 저하증, 간대성 근경련, 신경계 장애, 군집 발작
	정신 장애	자살시도, 공격성, 혼돈 상태, 급성 정신병, 환청, 정신 상태 변화	수면 장애, 환각, 섬망, 급성 정신병, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 이갈이, 약물 의존, 반향 언어, 환시, 혼합 환각, 부적절한 정동, 간헐적 폭발성 장애, 정신 상태 변화, 부정적 사고, 정신병적 장애, 안절부절, 조현병, 수면 발작
	전신 장애 및 투여 부위 병태	–	발열, 상태 악화, 병감(권태), 흉부 불편감, 부종, 열감, 종창, 얼굴 종창, 한랭감, 통증, 말초 종창
	위장관 장애	–	복통, 설사, 복부 불편감, 변비, 상복부 통증, 입 궤양 형성, 구역질, 입 건조, 위염, 타액 과다 분비
	피부 및 피하 조직 장애	–	탈모증, 두드러기, 여드름, 식은땀, 마찰성 두드러기
	눈 장애	–	눈 통증, 눈물 분비 증가, 시력 저하, 눈 피로
	임상 검사	–	체중 감소, 간 기능 시험 증가, 혈소판 수 감소
	감염 및 기생충 감염	뇌염	연조직염, 만성 B형 간염, 뇌염
	생식계 및 유방 장애	–	발기 기능 장애, 월경 장애, 성 기능 장애
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	–	호흡 곤란, 비폐색
	혈관 장애	–	기립성 저혈압, 말초 냉감
	근골격 및 결합 조직 장애	–	근골격 경직, 근육통
	심장 장애	–	두근거림
	손상, 중독 및 시술 합병증	–	입 손상
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	빈혈
	임신, 산후기 및 주산기 상태	자연 유산	자연 유산
	사회 환경	–	누워만 지내는
때때로 (0.1~5% 미만)	신경계 장애	–	두통, 발작, 과다 수면, 기면, 진전
	정신 장애	–	불면, 환청
	전신 장애 및 투여 부위 병태	–	무력증, 이상한 느낌, 약물 이상 반응
	위장관 장애	–	구토, 소화 불량
	피부 및 피하 조직 장애	–	발진, 소양증
	근골격 및 결합 조직 장애	–	근육 쇠약

5. 일반적 주의

1) 자살충동

여러 적응증으로 인해 항뇌전증약을 투여받는 환자들에서 자살충동 및 자살행동이 보고되었습니다. 항뇌전증약의 무작위 배정, 위약대조 임상시험에 대한 메타 분석 결과, 자살충동 및 자살행동의 위험성이 약간 증가하였습니다. 이 위험성에 대한 메커니즘은 아직 알려지지 않았으며, 관련 자료들에서 이 약의 위험성 증가에 대한 가능성을 배제할 수 없습니다.

따라서 환자(소아 및 성인)들의 자살충동 및 자살행동의 징후를 모니터링하고, 징후에 따라 적절한 치료를 고려하여야 합니다. 자살충동, 자살행동의 징후가 나타나는 경우 의사와 상의하도록 환자 및 간병인을 교육하여야 합니다.

2) 공격성

이 약을 투여받은 환자들에서 공격적이고 적대적인 행동이 보고되었습니다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자들의 경우, 투여용량이 증가함에 따라 공격성, 분노, 과민성이 더 빈번하게 보고되었습니다. 보고된 사례들의 대부분은 경증 또는 중등증이었으며, 자연스럽게 또는 용량 조절을 통하여 회복되었습니다. 그러나 일부 환자(페람파넬 임상시험에서 1% 미만)에서 타인을 해하려는 생각, 신체적 폭력 또는 위협적인 행위가 보고되었습니다. 이러한 증상들이 발생할 경우 이 약의 용량을 감량하고, 증상이 심각할 경우 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다. 환자와 보호자는 기분이나 행동 양상에서 현저한 변화가 감지될 경우 즉시 의사와 상의하도록 교육받아야 합니다.

3) 다른 약물과의 병용

(1) 호르몬성 피임제

1일 12mg 투여 시 이 약은 프로게스테론을 함유한 호르몬성 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로, 비호르몬성 피임법을 추가하는 것이 권장됩니다('6. 상호작용'항 참조).

(2) CYP3A를 유도하는 항뇌전증약

CYP3A 효소를 유도하는 항뇌전증약(페니토인, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀)을 병용하는 환자들의 경우 그렇지 않은 항뇌전증약을 병용하는 환자에 비하여 페람파넬을 고정 용량으로 추가한 이후 반응률이 낮았으므로, 효소를 유도하는 항뇌전증약과 그렇지 않은 항뇌전증약을 전환하는 경우 환자의 반응을 면밀히 모니터링하여 개인의 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 2mg씩 증량 또는 감량이 필요할 수 있습니다('6. 상호작용'항 참조).

(3) 기타 cytochrome P450 유도제 또는 억제제

Cytochrome P450 유도제 또는 억제제를 부가하거나 중단하는 경우, 페람파넬의 혈중 농도가 감소하거나 증가할 수 있으므로 환자들의 내약성과 임상적 반응을 면밀히 모니터링 하여 용량을 조절합니다('6. 상호작용'항 참조).

4) 치료 종료

이 약은 반동성 발작 가능성을 최소화하기 위하여 서서히 중단하는 것이 바람직합니다. 그러나 반감기가 길고 이로 인하여 혈중 농도가 느리게 감소하므로, 이상반응 등 반드시 필요한 경우에는 이 약을 감량 없이 중단할 수 있습니다.

5) 신경계 장애

이 약은 어지러움이나 졸음을 유발할 수 있으므로, 운전이나 기계 조작 능력에 영향을 줄 수 있습니다. 이 약이 운전, 복잡한 기계 조작, 또는 기타 위험할 수 있는 활동에 영향을 미치는지 확인되기 전까지 이러한 활동을 피하는 것이 권장됩니다.

6) 중증 피부 이상반응(SCARs)

이 약의 치료와 관련되어 생명을 위협하거나 또는 치명적일 수 있는 호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS 증후군)과 스티븐스–존슨 증후군(SJS)을 포함한 중증 피부 이상반응(SCARs)이 보고되었습니다(빈도 불명; '4. 이상반응'항 참조).

처방 시 환자는 피부 반응에 대한 증상 및 징후에 대해 교육받아야 하며, 면밀히 모니터링되어야 합니다.

호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS 증후군)의 증상은 전형적으로 발열, 다른 장기 침범과 관련된 발진, 림프절 병증, 간 기능 검사 이상, 호산구증가가 포함되나 이에 국한되지는 않습니다. 발진이 분명하지 않더라도 발열이나 림프절 병증과 같은 과민증의 조기 증상이 나타날 수 있음을 알아 두는 것이 중요합니다.

스티븐스–존슨 증후군(SJS)의 증상은 전형적으로 10% 미만의 피부 박리(표피 괴사/수포), 홍반성 피부(융합성), 넓은 파종 또는 큰 홍반(융합성)에서 급속한 진행과 통증성 비정형 표적과 같은 병변 및/또는 자색 반점, 2개 이상의 점막의 수포성/미란성 침범이 포함되나 이에 국한되지는 않습니다.

이러한 반응을 암시하는 징후와 증상이 나타나면, 이 약은 즉시 중단하여야 하며 적절한 대체 치료가 고려되어야 합니다.

환자가 이 약을 사용하여 SJS 또는 DRESS 증후군과 같은 중대한 반응을 보이면 그 환자에게 이 약의 치료를 다시 시작해서는 안 됩니다.

7) 간독성

이 약과 다른 항뇌전증약을 병용했을 때 간독성 사례(주로 간 효소 증가)가 보고되었습니다. 간 효소 상승이 관찰되면 간 기능의 모니터링을 고려해야 합니다.

6. 상호작용

이 약은 cytochrome P450 또는 UGT 효소의 강력한 유도제 또는 억제제로 간주되지 않습니다. 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었습니다.

1) 호르몬성 피임제

건강한 여성에게 이 약을 1일 12mg, 21일간 반복투여한 후 복합 경구피임제(에티닐에스트라디올 0.03mg, 레보노르게스트렐 0.15mg)를 투여하였을 때, 레보노르게스트렐의 C_{max} 및 AUC 수치가 각각 40%만큼 감소되었습니다. 에티닐에스트라디올의 AUC는 이 약 12mg의 영향을 받지 않은 반면, C_{max}는 18%만큼 감소하였습니다. 따라서 이 약 12mg/일 용량을 필요로 하는 여성들에 있어 호르몬성 프로게스테론을 함유한 피임제의 유효성이 감소될 가능성을 모니터링하여야 하며, 신뢰할 만한 다른 피임법(자궁 내 피임기구(IUD), 콘돔)을 추가적으로 사용하여야 합니다.

이 약 4mg 및 8mg 투여 시에는 경구피임제의 노출도에 영향을 미치지 않았고, 경구피임제가 이 약의 노출에 미치는 영향도 없었습니다.

2) 다른 항뇌전증약

임상시험에서 이 약과 다른 항뇌전증약 사이의 잠재적인 상호작용을 평가하였습니다. 청소년 및 성인의 부분발작 환자에 대한 3건의 3상 임상시험을 통합한 집단 약동학 시험에서 다른 항뇌전증약의 약동학에 대한 이 약(1일 최대 12mg)의 영향을 평가하였습니다. 건강한 시험대상자에 대한 20건의 1상 임상시험(이 약 최대 36mg), 소아, 청소년 및 성인의 부분발작 또는 일차성 전신 강직–간대발작 환자에 대한 1건의 2상 임상시험과 6건의 3상 임상시험(이 약 1일 최대 16mg)을 통합한 다른 집단 약동학 분석에서 병용한 항뇌전증약의 페람파넬의 청소율에 대한 영향을 평가하였습니다. 이러한 상호작용이 약물의 평균 정상 상태 농도에 미치는 효과를 아래 표에 요약하였습니다.

병용한 항뇌전증약	병용한 항뇌전증약이 이 약의 농도에 미치는 영향	이 약이 병용한 항뇌전증약의 농도에 미치는 영향
카르바마제핀	3배 감소	10% 미만의 감소
클로바잠	영향 없음	10% 미만의 감소
클로나제팜	영향 없음	영향 없음
라모트리진	영향 없음	10% 미만의 감소
레비티라세탐	영향 없음	영향 없음
옥스카르바제핀	2배 감소	35% 증가[1]
페노바르비탈	20% 감소	영향 없음
페니토인	2배 감소	영향 없음
토피라메이트	20% 감소	영향 없음
발프로산	영향 없음	10% 미만의 감소
조니사미드	영향 없음	영향 없음

[1] 활성 대사체인 모노히드록시카르바제핀은 평가하지 않았습니다.

(1) 부분발작 환자 및 일차성 전신 강직–간대발작 환자의 집단 약동학 분석 결과에 따르면, 이 약의 청소율(total clearance)은 대사 효소의 유도제로 알려진 카르바마제핀(3배), 페니토인(2배) 및 옥스카르바제핀(2배)과 병용 투여하였을 때 증가하였습니다. 치료 시 상기의 약물을 새롭게 병용하거나 병용 투여를 중단할 때에는 이러한 영향을 고려하여야 합니다. 클로나제팜, 레비티라세탐, 페노바르비탈, 토피라메이트, 조니사미드, 클로바잠, 라모트리진 및 발프로산은 이 약의 청소율에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았습니다.

(2) 부분발작 환자의 집단 약동학 분석에서 이 약은 평가된 가장 높은 용량(1일 12mg)에서 클로나제팜, 레비티라세탐, 페노바르비탈, 페니토인, 토피라메이트, 조니사미드, 카르바마제핀, 클로바잠, 라모트리진 및 발프로산의 청소율에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았습니다.

(3) 페람파넬은 옥스카르바제핀의 청소율을 26% 감소시켰습니다. 옥스카르바제핀은 세포질 환원효소에 의해 활성 대사체인 모노히드록시카르바제핀으로 빠르게 대사되는데, 페람파넬이 모노히드록시카르바제핀의 농도에 미치는 영향은 확인되지 않았습니다.

페람파넬은 병용하는 다른 항뇌전증약의 종류와 관계없이 임상효과에 따라 투여됩니다.

3) 이 약이 CYP3A 기질에 미치는 영향

건강한 성인에게 이 약을 1일 1회 6mg씩 20일간 반복투여한 후 미다졸람을 투여하였을 때, 미다졸람의 노출도(AUC)가 13% 감소되었습니다. 이 약의 고용량 투여 시 미다졸람 또는 더 민감한 CYP3A 기질의 노출이 더 많이 감소할 수 있는 가능성을 배제할 수 없습니다.

4) cytochrome P450 유도제가 이 약에 미치는 영향

리팜피신, 성요한풀(St. John's wort)과 같은 강력한 cytochrome P450 유도제는 이 약의 농도를 감소시킬 수 있으므로 유의합니다.

5) cytochrome P450 억제제가 이 약에 미치는 영향

건강한 성인에게 CYP3A4 억제제인 케토코나졸을 1일 1회 400mg씩 10일간 반복투여한 후 이 약 1mg을 투여하였을 때, 이 약의 노출도(AUC)는 20% 증가하였고, 반감기가 58.4시간에서 67.8시간으로 15% 연장되었습니다.

케토코나졸보다 반감기가 긴 CYP3A 억제제와 병용투여되거나, 억제제가 더 긴 치료기간 동안 투여되었을 경우에는 이 약에 미치는 영향이 증가할 가능성을 배제할 수 없습니다. 다른 cytochrome P450 아형의 강한 억제제들 또한 이 약의 농도를 증가시킬 가능성이 있습니다.

6) 레보도파

건강한 성인에게 이 약을 1일 1회 4mg씩 19일간 반복투여한 후 레보도파를 투여하였을 때, 이 약이 레보도파의 AUC 및 C_{max}에 미치는 영향은 관찰되지 않았습니다.

7) 알코올

건강한 성인을 대상으로 하는 약력학적 상호작용시험에서 이 약이 운전 능력과 같은 각성 및 주의가 필요한 작업에 미치는 영향이 알코올 자체의 영향에 부가적 또는 상가적으로 나타났습니다.

이 약을 1일 12mg씩 반복 투여하였을 때 분노, 혼돈, 우울증의 정도가 증가되었고(Profile of Mood State 5–point rating scale을 사용하여 평가), 이러한 영향은 이 약을 다른 중추신경계 억제제와 병용했을 경우에도 나타날 수 있습니다.

8) 소아환자

상호작용 시험은 성인에서만 수행되었습니다. 만 12세 이상의 청소년 환자와 만 4세에서 11세의 어린이에 대한 집단 약동학 분석 결과, 성인과 비교하여 유의한 차이는 나타나지 않았습니다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임여성

명백하게 필요하지 않는 한 피임하지 않는 가임여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 이 약은 프로게스테론을 함유한 호르몬성 피임제의 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서, 추가적인 비호르몬성 형태의 피임법이 권고됩니다('5. 일반적 주의' 및 '6. 상호작용'항 참조).

2) 임부

임신 중 이 약을 복용하는 것은 권장되지 않습니다. 비임상시험에서 최기형성은 나타나지 않았으나 랫트의 모체 독성 용량에서 배아독성이 관찰되었으며, 임부에게 이 약을 투여한 사례는 제한적입니다.

3) 수유부

수유 중인 랫트에 대한 연구에서 이 약 및/또는 그 대사체가 유즙으로 분비되었습니다. 이 약이 사람에서도 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으나, 신생아 및 영아에 대한 위험을 배제할 수 없습니다.

따라서, 수유가 신생아 및 영아에게 주는 유익성과 이 약 치료가 수유부에게 주는 유익성을 고려하여, 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 합니다.

4) 생식능력

이 약이 사람의 생식능력에 영향을 미치는지 여부는 확인되지 않았습니다.

랫트에 대한 생식능력 연구에서 암컷의 경우 고용량(30mg/kg)에서 발정주기가 연장되거나 불규칙함이 관찰되었습니다. 그러나 이러한 변화는 생식능력과 초기 배아발생에 영향을 미치지 않았습니다. 수컷의 생식능력에는 영향을 미치지 않았습니다.

8. 고령자 및 소아에 대한 투여

1) 고령자

뇌전증에 대한 이 약의 임상시험에서 만 65세 이상의 시험대상자가 충분히 포함되지 않아, 고령자에서의 반응이 만 65세 미만의 성인과 유사한지 여부를 판단할 수 없습니다.

뇌전증이 아닌 다른 적응증에 대한 이중눈가림 임상시험에서 이 약을 투여받은 만 65세 이상의 시험대상자 905명에 대한 안전성 정보를 분석한 결과, 이 약의 안전성 프로파일에는 연령으로 인한 차이가 없는 것으로 나타났습니다.

고령자의 경우 여러 종류의 약을 투여받을 가능성이 높으므로, 약물 상호작용을 고려하여 신중하게 투여합니다.

2) 소아

부분발작 치료요법에 대해서 만 4세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았습니다. 특발성 전신성 뇌전증 환자의 일차성 전신 강직–간대발작의 부가요법에 대해서 만 7세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았습니다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약을 36mg까지 투여한 소아 환자와 300mg까지 투여한 성인 환자에서 의도적 또는 우발적 과량투여의 시판 후 사례가 있었습니다. 관찰된 이상반응에는 정신 상태 변화, 초조, 공격적 행동, 혼수 및 의식 저하 수준이 포함되었습니다. 환자들은 후유증 없이 회복되었습니다.

2) 과량투여시 처치

이 약의 과량투여 시 사용할 수 있는 특정한 해독제는 없습니다. 과량투여 시의 치료는 활력 징후 모니터링과 임상 경과 관찰을 포함한 일반적인 지지요법이 권장됩니다. 신장 청소율이 낮으므로 강제이뇨, 투석 또는 혈액관류와 같은 특정 중재적 시술은 유용하지 않을 것으로 보입니다.

이 약의 긴 반감기를 고려할 때, 과량투여로 인한 영향은 연장될 수 있습니다.

10. 적용상의 주의

이 약은 분할선이 없어 정확하게 분할할 수 없으므로, 환자는 반드시 전체 용량을 복용할 수 있도록 정제를 씹거나 분쇄하지 않고 통째로 삼켜야 합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 합니다.
2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않아야 합니다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 합니다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 페라넬정6밀리그램(페람파넬)[환인제약㈜]과 대조약 파이콤파필름코팅정 6밀리그램(페람파넬)[한국에자이(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 50명의 혈중 페람파넬을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-312hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	파이콤파필름코팅정 6밀리그램(페람파넬) [한국에자이(주)]	9,185±2,783	174.3±37.3	0.75 (0.50~2.00)	117.81±58.58
시험약	페라넬정6밀리그램 (페람파넬) [환인제약㈜]	9,003±3,284	172.2±47.8	1.00 (0.50~4.00)	103.64±44.87
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9231~ 1.0035	log0.9037~ 1.0397	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=50)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 페라넬정2밀리그램(페람파넬), 페라넬정4밀리그램(페람파넬), 페라넬정8밀리그램(페람파넬), 페라넬정10밀리그램(페람파넬) 및 페라넬정12밀리그램(페람파넬)[환인제약㈜]은 대조약 페라넬정6밀리그램(페람파넬)[환인제약㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

13. 기타

1) 남용 가능성 : 약물 남용 이력이 있는 성인에게 이 약 8, 24, 36mg 대비 알프라졸람(1.5, 3mg) 및 케타민(100mg 경구투여)과 남용가능성을 비교하는 임상시험이 수행되었습니다(이 약의 치료용량범위 : 4~12mg). 이 약 24 및 36mg 투여 시 '이상행복감'(euphoria)이 케타민 100mg 및 알프라졸람 3mg과 유사하게 보고되었고, '감정고조'(high)는 알프라졸람에 비하여 유의적으로 높고 케타민과는 유사하였습니다. 케타민 100mg에 비하여 이 약은 모든 용량에서 약물 선호도(drug liking)나 재복용 의사(take drug again)는 유의적으로 낮았고, 24 및 36mg에서 음성반응(bad drug effect)은 높았습니다. '진정'(sedation)은 이 약 24 및 36mg 투여 시 알프라졸람 3mg과 유사하고 케타민 100mg보다 높게 나타났습니다.
2) 의존성 : 이 약이 금단 증상을 일으킬 가능성은 충분히 평가되지 않았습니다.

■저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■포장단위
- 페라넬정 2mg ······························ 30정, 90정
- 페라넬정 4mg ······························ 30정, 90정
- 페라넬정 6mg ······························ 30정, 90정
- 페라넬정 8mg ······························ 30정, 90정
- 페라넬정 10mg ······························ 30정, 90정
- 페라넬정 12mg ······························ 30정, 90정

® = 등록상표

■제품문의처 : 고객상담전화(080–405–1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품 부작용 신고 · 피해구제 상담 : 1644–6223, 피해구제 상담 전용 : 14–3330

※ 이 첨부문서 개정일자(2023년 7월 11일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080–405–1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2023.07.11
3018317–0

■제조판매원 환인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50