

※ 의약품을 사용하기 전 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

전문 의약품

프라펙솔[®] 서방정 0.375mg / 0.75mg / 1.5mg
(프라미펙솔염산염일수화물)

- 【원료약품의 분량】** 1정 중
- 프라펙솔서방정 0.375mg
 - 유효성분 : 프라미펙솔염산염일수화물(EP) 0.375mg
(프라미펙솔로서 0.26mg)
 - 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히프로멜로오스
 - 프라펙솔서방정 0.75mg
 - 유효성분 : 프라미펙솔염산염일수화물(EP) 0.75mg
(프라미펙솔로서 0.52mg)
 - 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히프로멜로오스
 - 프라펙솔서방정 1.5mg
 - 유효성분 : 프라미펙솔염산염일수화물(EP) 1.5mg
(프라미펙솔로서 1.05mg)
 - 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히프로멜로오스

【성 상】 흰색 또는 밝은 회색의 양면이 불룩한 원형 서방정 정제

【효능·효과】 특발성 파킨슨증 : 초기 파킨슨병 환자의 치료에 단독요법, 레보도파와 병용한 진행된 파킨슨병 환자의 병용요법

【용법·용량】

특발성파킨슨증

이 약은 1일 1회 같은 시간에 물과 함께 복용하되, 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고 전체를 복용한다. 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우, 이 약은 예정된 복용 시간 후 12시간만에 복용해야 한다. 12시간이 지나면, 잊은 복용은 빼고 다음 예정된 복용계획에 따라 복용해야 한다.

1. 신기능 정상 환자

1) 개시요법

주	총 1일 용량(mg)	용량(mg)
1	0.375	0.375
2	0.75	0.75
3	1.50	1.50

개시용량은 1일 총 0.375mg/day부터 점차 증량하되, 증량의 빈도는 5~7일 마다 1회 정도로 하며 이 보다 더욱 빈번히 증량하지 않는다. 점을 수 없는 이상반응이 나타나지 않는다면, 최고 치료용량까지 증량할 수 있다. 임상시험을 통해 권장되는 증가량은 다음과 같다. 이 이상의 증량이 필요할 경우 1주 간격으로 0.75mg씩 증량하여 1일 최대 4.5mg까지 증량할 수 있다. 이미 프라미펙솔 일반정을 복용 중인 환자의 경우 하룻밤 중에 레보도파의 감량을 고려해야 하는데, 이는 과도한 도파민성 자극을 피하기 위해 필요하다.

2) 유지요법

1회 투여용량은 1일 0.375mg부터 최대 4.5mg까지로 한다. 주요 임상시험에서 초기 및 진행된 파킨슨병 모두에서 용량 증량 시 1일 용량 1.5mg에서부터 유효성이 관찰되었으며, 환자에 따라서는 1.5mg보다 고용량에서 추가적인 치료효과를 보일 수 있다. 이 요법은 특히 레보도파 용량을 감량할 계획이 있는 진행된 파킨슨병 환자에 적용된다. 이 약을 레보도파와 병용하는 환자에서는 프라미펙솔의 용량 증가 및 유지요법 중에 레보도파의 감량을 고려해야 하는데, 이는 과도한 도파민성 자극을 피하기 위해 필요하다.

2. 신기능 장애 환자

프라미펙솔의 소실은 신기능에 따라 달라지며 개시요법일 경우 다음용량 계획이 제한된다;

신기능 상태	개시용량(mg)	최대용량(mg)
creatinine CL>50mL/min	1일 투여용량 및 투여빈도 조절 필요 없음.	
creatinine CL=30~50mL/min	2일 1회 0.375mg	1일 1회 2.25mg
creatinine CL<30mL/min	이러한 환자에 대한 이 약의 사용은 적절하게 연구된 바 없으므로, 프라미펙솔 일반정의 복용을 고려해야 한다.	

유지요법 중 신기능이 저하될 경우 신기능 감시항상을 따라 투약해야 한다.

3. 투여중단

이 약은 1일 용량이 0.75mg으로 감소될 때 까지 0.75mg/day 씩 감량하고, 이후에는 매일 0.375mg/day 씩 감량해야 한다.

【사용상 주의사항】

1. 경고

1) 갑작스런 수면 발생 또는 졸림 : 이 약을 투여 받은 환자에서(특히 파킨슨병을 앓고 있는 환자) 자동차 조작 등을 포함한 일상의 활동 중 졸도는 증상이 드물게 보고되었으며, 이로 인하여 때때로 자동차 사고가 발생되기도 하였다. 이런 환자들의 대다수는 이 약을 투여하는 동안 졸음을 보고하였지만, 일부 환자들은 과도한 졸음 같은 경고 징후가 전혀 없었고 잠들기 직전까지 깨어있었다고 믿고 있었다. 일부의 이러한 현상은 약을 치료 시작 후 1년까지 보고되었다.

1.5mg/day이상 용량을 투여 받은 환자에서 졸음은 빈번하게 나타난다. 많은 임상 전문가들은 환자에게 졸음에 대한 병력을 보고하지는 않았을 수 있지만, 일상 활동을 수행하는 동안 졸도는 현상이 나타나는 것은 항상 이전에 졸음이 있는 상태에 나타났다고 믿고 있다. 이런 이유로 특히 어떤 졸음 증상은 치료 시작 후를 잘 나타내기 때문에, 의사는 환자에게 졸린 상태나 졸음이 나타나지는데 대해 계속적으로 재평가해야 한다. 또한, 의사는 환자마다 특별한 활동을 하는 동안 졸린 상태나 졸음이 있었는지에 대해 직접적으로 질문을 받기 전에 졸린 상태나 졸음이 있었는지에 대해 인식하지 못할 수 있음을 알아야 한다.

이 약 투여 전에 환자에게 졸음 발현의 가능성을 알려주어야 하고 특히 진정제를 병용 투여하거나, 수면장애가 있을 때, 그리고 프라미펙솔의 혈장 농도를 상승시키는 약물(예:시메티딘)을 병용 투여하는 경우와 같이 이 약에 대한 위험을 상승시킬 수 있는 요인에 대해 질문하여야 한다. 졸음은 잠재적으로 심각한 영향을 미칠 수 있는 자주 일어나는 이상반응이므로 환자는 이 약이 환자의 정신 상태나 자동차 운전에 이상 반응을 미치는지의 여부에 대해 판단할 수 있을 정도로 될 때까지 자동차 운전이나 복잡한 기계의 작동을 하지 말아야 한다. 이 약으로 치료 중 만약 낮시간 졸음이 유익하게 증가한다면(나 대하나 식사 등의 활발한 일상 활동 중 졸도는 증상이 나타나면, 운전이나 잠재적 위험성이 있는 활동을 멈추고 의사와 상의해야 한다. 또한 용량의 감소나 이 약의 복용중단을 고려할 수도 있다. 용량 감소 시 졸음의 정도가 양파하 줄 아더라도, 용량감소가 일상 활동 중에 졸도는 현상을 근절시킬 것이라는 것을 확실하기에는 정보가 불충분하다.

2) 환각 : 환각과 혼돈은 파킨슨병 환자에게 도파민 효능제와 레보도파를 투여할 경우의 알려진 이상반응이다. 이 약의 투여로 환각(대부분 시각적)이 나타날 수 있고, 환각에 의하여 운동능력이 영향 받을 수 있으며, 특히 파킨슨병 환자 중 젊은 환자보다 노인에게 더 위험성이 높음을 환자에게서 알려주어야 한다. 환각의 경우 초기 파킨슨 환자로 단일 요법중인 환자보다 레보도파와 이 약을 병용투여 받는 진행된 파킨슨 환자에게서 더 자주 발생한다.

초기 파킨슨병에 대한 프라미펙솔 일반정의 세 개의 이중맹검 위약대조 임상시험에서 환각은 위약대조군에서는 2.6%(235명 중 6명)에서 관찰되었으며 프라미펙솔군에서는 9%(388명 중 35명)에서 관찰되었다. 진행된 파킨슨병에 대한 프라미펙솔 일반정의 네 개의 이중맹검 위약대조 시험에서 프라미펙솔과 레보도파를 병용 투여 했을 때는 환각이 위약대조군에서는 3.8%(264명 중 10명)에서 나타났으며, 프라미펙솔군에서는 16.5%(260명 중 43명)에서 관찰되었다. 프라미펙솔군에서 투여 중단을 초래할 정도의 중증도를 보이는 환각 발생률은 초기 파킨슨병 환자에서는 3.1%였고, 진행된 파킨슨병 환자에서는 2.7%였으며 위약대조군의 경우에는 두 집단 모두 0.4%였다.

이 약과 관련한 환각의 위험은 연령에 따라 증가하는 것으로 나타났다. 초기 파킨슨병 환자에서는 환각의 위험이 65세 이하의 피험자에서는 위약 대조군과 비교시 1.9배인데 반해, 65세 이상의 피험자에서는 위약대조군과 비교시 6.8배 높았다. 진행된 파킨슨병에서는 65세 이하의 피험자에서 위약대조군에 비해 3.5배 높은 환각에 대한 위험을 보였으나, 65세 이상의 피험자에서는 5.2배나 높았다.

3) 기립성 저혈압 : 임상시험 및 임상상황에 의하면, 도파민 효능제는 일반적으로 전신 혈압조절에 장애를 일으켜 기립성 저혈압을 나타낼 수 있으며, 이는 특히 중장시에 두드러진다. 또한, 파킨슨병 환자들은 기립성 저혈압에 대처하는 능력이 저하되어있는 것으로 나타났다. 이런 이유들로 인해, 도파민 효능제로 치료받는 파킨슨병 환자에 대해서는 기립성 저혈압의 징후 및 증상을 주의깊게 모니터링하고, 특히 부어혈을 증강하는 동안에는 더 주의를 기울여야 하며, 환자에게 이러한 위험을 알려주어야 한다.

프라미펙솔 일반정의 임상시험에서 정상 지혈자에서 명백한 기립성 효과가 있었음에도 불구하고, 임상적으로 유의한 기립성 저혈압의 발생률은 프라미펙솔군이 위약군 보다 더 높지 않은 것으로 보고되었다. 이 결과는 특히 파킨슨병에서 사용되었던 고용량 투여와 도파민 효능제 요법에 대한 과거 경험으로 볼 때 예상치 못한 결과이다.

이 결과가 프라미펙솔의 고유한 특성을 반영했을 수도 있으나, 시험의 조건과 임상시험에 등록된 모집단의 특성에 따라 설명될 수도 있다. 환자에게 매우 주의 깊게 약물의 용량을 적정하였으며, 투여를 시작하기 전에 활동성 심혈관 질환이나 유익한 기립성 저혈압이 있는 환자들은 제외되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 함유성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 신기능 장애 환자에게 투여시에는 용량을 감소하는 등 주의를 기울여야 한다.(용법·용량 참조. 이 약은 신장을 통해 배설된다.)
- 중증의 심혈관 질환자에게 투여 시에는 특히 투여 초기부터 혈압을 모니터링하는 등 신중히 투여해야 한다 (도파민성 약물의 투여로 기립성 저혈압의 위험이 증가될 수 있다).

4. 이상반응

1) 초기 파킨슨병 또는 진행된 파킨슨병 환자를 대상으로 프라미펙솔 서방정과 프라미펙솔 일반정의 안전성, 유효성 및 내약성을 비교한 2편의 이중맹검, 위약-대조 임상결과와 프라미펙솔 서방정과 프라미펙솔 일반정의 안전성 차이는 없었다.

2) 파킨슨병

이 약의 임상시험은 초기 파킨슨병 또는 진행된 파킨슨병 환자들을 대상으로 실시되었다. 이들 두 종류의 환자는 질환의 중증도나 지속기간에 관계없이 레보도파 병용 여부에서 차이가 있었다. 초기 파킨슨병 환자는 레보도파를 병용하지 않았으나 진행된 파킨슨병 환자는 모두 레보도파를 병용하였다. 이들 환자들에 대한 이상반응의 위험이 다를 수 있다.

(1) 초기 파킨슨병

초기 파킨슨병 환자에 대한 프라미펙솔 일반정의 3편의 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에 더 자주 나타난 가장 일반적인 이상반응(>5%)은 구역, 현기증, 졸음, 불면증, 변비, 무력증, 환각이었다.

이중맹검, 위약-대조 임상시험에 참여하여 이 약을 투여받은 초기 파킨슨병 환자 388명 중 약 12%가 이상반응에 의해 치료를 중단하였으며 위약 투여 환자는 235명 중 11%가 중단하였다. 치료를 중단시킨 일반적인 이상반응은 신경계 관련(환자프라미펙솔 3.1% vs 위약 0.4%) ; 현기증(프라미펙솔 2.1% vs 위약 1%) ; 졸음(프라미펙솔 1.6% vs 위약 0%) ; 후체외로 증후군(프라미펙솔 1.6% vs 위약 0.4%) ; 두통 및 혼란(프라미펙솔 각 1.2%, 1.0% vs 위약 0%) 그리고 소화기계 관련(구역(프라미펙솔 2.1% vs 위약 0.4%))이었다.

초기 파킨슨병 환자 임상시험에서 관찰된 이상반응 : 표 1에는 초기 파킨슨병 환자에 대한 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 발생한 약물에 의한 이상반응 중 이 약 투여환자의 >1%에서 보고되었고 위약군보다 빈번히 보고된 이상반응을 나타내었다. 이 임상시험에서 환자는 레보도파를 병용하지 않았다. 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등도였다.

일반 진로 환자의 특징 및 기타인자가 임상시험 참여 환자와 다르므로 일반 진로시 나타날 수 있는 이상반응을 이들 수치로 예측할 수 없다는 것을 알고 있어야 한다. 이와 유사하게, 여기 언급된 이상반응 빈도는 다른 약물, 용법 및 연구자가 실시한 다른 임상연구 결과와 비교할 수 없다. 그러나,

여기 언급된 수치는 약물 및 비약물 인자의 이상반응 발현율에 대한 상대적인 기여도를 예측하는데 어느 정도의 근거가 될 수 있다.

표 1. 초기 파킨슨병에 대한 프라미펙솔 일반정의 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 약물에 의한 이상반응*

신체/이상반응	프라미펙솔(N=388)	위약(N=235)
전신		
무력증	14	12
일반적 부종	5	3
피로	2	1
평가 불가능한 반응	2	1
발열	1	0
소화기계		
구역	28	18
변비	14	6
식욕감퇴	4	2
연하곤란	2	0
대사 & 영양		
말초 부종	5	4
체중감소	2	0
신경계		
현기증	25	24
졸음	22	9
불면증	17	12
환각	9	3
혼란	4	1
기억상실	4	2
지각감퇴	3	1
실조증	2	1
정좌불능	2	0
비정상적 사고	2	0
libido 감소	1	0
간대성근경련	1	0
특정 감각		
비정상적 시각	3	0
비뇨기계		
발기부전	2	1

* 임상시험중 또는 중단시 여러개의 이상반응을 보고할 수 있으므로 1명의 환자가 1개 이상의 이상반응 항목에 포함되었을 수 있다. 프라미펙솔 일반정을 투여받은 초기 파킨슨병 환자의 1% 이상에서 보고되었으나 위약군에서 유사하거나 또는 더 빈번히 보고된 이상반응은 감염, 우연한 상태, 두통, 통증, 진전, 오동, 졸도, 체위성 저혈압, 과민성, 우울증, 복통, 불안, 소화불량, 고창, 설사, 발진, 운동실조, 구갈, 추체외로 증후군, 다리 경련, 연속, 인두염, 부비강염, 발한, 비염, 오로 감염, 혈관확장, 독감증후군, 타액 증가, 치아질환, 호흡곤란, 기침 증가, 비정상적 결음결이, 빈뇨, 구토, 알레르기 반응, 고혈압, 소양증, 운동저하증, 크레이티닌포스포키나아제(CPK) 증가, 신경과민, 비정상적 꿈, 흉통, 목의 통증, 감각이상, 심계항진, 현기증, 목소리 변화, 결막염, 마비, 비정상적 원근조절, 이명, 복시, 미각왜곡이다.

초기 파킨슨병 환자에 대한 프라미펙솔 일반정의 용량-고정임상시험에서 용량을 15mg/day에서 6mg/day로 증량하면서 다음 이상반응의 빈도가 증가하였다. 체위성 저혈압, 구역, 변비, 졸음 및 건망증. 이들 이상반응의 발현 빈도는 이 약을 3mg/day 이상 투여할 경우 일반적으로 위약의 2배 이상이었다. 이 약 15mg/day에 의한 졸음은 위약과 유사하였다.

체위성 저혈압은 위약군과 비교했을 때 이 약 투여군에서 발현률이 더 많이 증가하지는 않았다. 그러나 환자 개개인으로 볼 때 체위성 저혈압은 이 약의 용량을 너무 빨리 증량하는 경우 치료 초기에 나타날 가능성이 있다.

(2) 진행된 파킨슨병

진행된 파킨슨병 환자에 대한 프라미펙솔 일반정의 4편의 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 이 약과 레보도파를 병용 받은 환자에 더 자주 나타난 가장 일반적인 이상반응(>5%)은 체위성(기립성) 저혈압, 운동이상증, 후체외로 증후군, 불면증, 여러저음, 환각, 우연적 상태, 비정상적 꿈, 혼란, 무력증, 졸음, 실조증, 비정상적 결음결이, 긴장형진, 구갈, 건망증, 빈뇨이었다.

이중맹검, 위약-대조 임상시험에 참여하여 이 약과 레보도파를 투여받은 진행성 파킨슨병 환자 260명 중 약 12%가 이상반응에 의해 치료를 중단하였으며 위약과 레보도파 투여 환자는 264명 중 16%가 중단하였다. 치료를 중단시킨 일반적인 이상반응은 신경계 관련(환자프라미펙솔 2.7% vs 위약 0.4%) ; 운동이상증(프라미펙솔 1.9% vs 위약 0.8%) ; 후체외로 증후군(프라미펙솔 1.5% vs 위약 4.9%) ; 지각감퇴(프라미펙솔 1.2% vs 위약 1.5%) ; 혼란(프라미펙솔 1.2% vs 위약 2.3%) 및 심혈관계 관련(기립성저혈압(프라미펙솔 2.3% vs 위약 1%)이었다.

진행성 파킨슨병 환자 임상시험에서 관찰된 이상반응 : 표 2에는 진행성 파킨슨병 환자에 대한 프라미펙솔 일반정의 이중맹검, 위약-대조임상시험에서 약물에 의한 이상반응 중 이 약 투여 환자의 >1%에서 보고되었고 위약군보다 빈번히 보고된 이상반응을 나타내었다. 이 임상시험에서는 레보도파를 병용하는 환자에 이 약 또는 위약을 투여하였다. 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등도였다.

일반 진로 환자의 특징 및 기타인자가 임상시험 참여 환자와 다르므로 일반 진로시 나타날 수 있는 이상반응을 이들 수치로 예측할 수 없다는 것을 알고 있어야 한다. 이와 유사하게, 여기 언급된 이상반응 빈도는 다른 약물, 용법 및 연구자가 실시한 다른 임상연구 결과와 비교할 수 없다. 그러나, 여기 언급된 수치는 약물 및 비약물 인자의 이상반응 발현율에 대한 상대적인 기여도를 예측하는데 어느 정도의 근거가 될 수 있다.

표 2. 진행성 파킨슨병에 대한 프라미펙솔 일반정의 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 약물에 의한 이상반응*

신체/이상반응	프라미펙솔(N=260)	위약(N=264)
전신		
우연적인 상태	17	15
무력증	10	8
일반적 부종	4	3
통통	3	2
피로	3	2
심혈관계		
기립성 저혈압	53	48
소화기계		
변비	10	9
구갈	7	3
대사 & 영양		
말초성 부종	2	1
CPK 증가	1	0
관절격계		
관절염	3	1
강련	2	0
혈액산염	2	0
근무력증	1	0
신경계		
운동이상증	47	31
추체외로 증후군	28	26
불면증	27	22
어지러움	26	25
환각	17	4
비정상적 꿈	11	10
혼란	10	7
졸음	9	6
실조증	8	7
비정상적 결음결이	7	5
긴장형진	7	6
기억상실	6	4
정좌불능	3	2
비정상적 사고	3	2
편집증 반응	2	0
환상	1	0
수면장애	1	0
호흡기계		
호흡곤란	4	3
비염	3	1
폐렴	2	0
피부 & 부속기관		
피부질환	2	1
특정 감각		
비정상적 원근조절(accomodation)	4	2
비정상적 시각	3	1
복시	1	0
비뇨기계		
빈뇨	6	3
오로감염	4	3
요실금	2	1

