

- ※ 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.
※ 투석 후, 250~500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$CL_{Cr} (ml/min/1.73 m^2) = \frac{키 (cm) \times ks}{\text{혈청크레아티닌}(mg/dl)}$$

$$ks = 0.45 \text{ (1세미만 영아)} ; ks = 0.55 \text{ (13세미만 소아 및 청소년 여성)}$$

$$ks = 0.7 \text{ (청소년 남성)}$$

신장애헌을 가진 소아 및 50kg미만의 청소년 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량 및 용법
정상	> 80	10~30mg/kg 1일 2회
경증	50~80	10~20mg/kg 1일 2회
중등증	30~50	5~15mg/kg 1일 2회
중증	< 30	5~10 mg/kg 1일 2회
말기신질환투석환자	-	10~20mg/kg 1일 1회 [※]

- ※ 투여 첫째날에는 15 mg/kg의 부하용량투여가 권장된다.
※ 투석 후, 5~10 mg/kg의 추가용량 투여가 권장된다.

5. 간장애 환자

경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조정이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지용량을 50% 감량하는 것이 좋다.

6. 소아

주사제는 16세 미만의 소아에 대해 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.
4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다.

경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 불충분으로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다.

7. 노인(65세 이상)

신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

① 자살충동과 자살행동
환간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 환간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 대하여 모니터링되어야 한다. 환간질약을 처방받는 기간과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 환간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

② 신경정신과적 이상반응

부분발작

성인 - 이 약은 1) 졸음, 피로, 2) 협조운동장애, 3) 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킨다. 졸음, 무력증, 협조운동장애는 이 약 투여 후 첫 4주 이내에 가장 빈번히 발생하였다.

소아 - 케프라정제를 투여한 소아환자에 있어, 이 약은 졸음, 피로, 행동이상을 나타내었다.

1차성 전신 강직-간대 발작

이 약은 1차성 전신 강직-간대발작이 있는 6세 이상의 환자에서 행동학적 장애와 관련이 있다.

③ 투약 중단

이 약을 포함한 간질치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 체중이 50kg이상의 청소년은 500mg을 1일 2회 매 2~4주마다 단계적으로 줄여나간다. 소아의 경우, 용량 감소는 매 2주마다 1일 2회 10mg/kg를 초과해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 않 것

1) 이 약의 구성분이나 다른 피롤리온 유도체 또는 다른 구성성분에 과민 반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 레비티라세탈을 투여받은 환자에서 자살, 자살 시도 및 자살 상상이 보고되었다. 우울 및/또는 자살 상상의 증상이 있는 경우 처방자에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 한다.
2) 주사제는 바이알 당 0.313mmol(7.196mg)의 나트륨을 함유한다. 저염식이요법 중인 환자는 고려해야 한다.

3) 신장애 환자에 이 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요할 수 있다. 중증의 간장애 환자에서는 용량 선택 전에 신기능 검사가 권장된다(용법용량 참조).

4. 이상반응

① 환간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 환간질약을 사용하여 1997년의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 환간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 환간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서는 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수 없다. 환간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험성은 약물치료를 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 분석

[원료약품 및 그 분량] 1바이알(5mL)중

주성분 - 레비티라세탈(염류).....500mg
첨가제 - 초산나트륨 산수화물(EP)
염화나트륨(EP)
벤조산(EP)
주사용수(EP)

[성상] 무색 투명한 액이 든 유리 바이알 주사제

[효능·효과]

레비티라세탈 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.

1. 단독요법

처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)

2. 부가요법

- 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)
- 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(16세 이상)
- 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy)환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(16세 이상)

[용법·용량]

레비티라세탈 치료는 정맥 또는 경구 투여로 시작할 수 있다.

경구에서 정맥 또는 그 반대로 투여경로를 바꾸는 경우, 용량적정 없이 바로 투여할 수 있으며, 1일 총 투여량 및 투여횟수는 동일하게 유지하여야 한다.

주사제는 정맥으로만 투여하며 반드시 투여 전에 희석되어야 한다. 투여용량을 100mL의 배합가능한 희석제로 희석하고, 15분간 정맥주입한다.(표1 및 사용상의 주의사항 중 '3. 적 용량의 주의 할 참조)

(표1) 케프라주의 조제 및 투여

투여량	투여 용량	희석제 용량	주입시간	투여횟수	1일 총 투여량
250mg	2.5mL(1/2 바이알)	100mL	15분	1일 2회	500mg/일
500mg	5mL(1 바이알)	100mL	15분	1일 2회	1000mg/일
1000mg	10mL(2 바이알)	100mL	15분	1일 2회	2000mg/일
1500mg	15mL(3 바이알)	100mL	15분	1일 2회	3000mg/일

레비티라세탈을 4일을 초과하여 정맥 투여한 경험은 없다.

필름코팅정과 액제는 경구투여 하며 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

1일 용량은 1일 2회 균등한 용량으로 나누어 투여한다.

● 단독요법

• 성인 및 16세 이상의 청소년

초회량은 1일 2회, 1회 250mg으로 시작하여, 2주 후 1일 2회, 1회 500mg으로 증량 투여하도록 한다. 임상적 반응에 따라, 2주마다 1일 500mg(1회 250mg, 1일 2회)씩 증량할 수 있으며, 최대투여량은 1일 3000mg(1일 2회, 1회 1500mg)이다.

● 부가요법

1. 부분발작

• 성인(18세 이상) 및 청소년(16세 이상)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주마다 4주마다 1일 1000mg(1회 500mg, 1일 2회)씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대 권장용량은 1일 3000mg이다.

2. 소아 환자에서의 근간대성 발작(16세 이상)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 연구되지 않았다.

3. 1차성 전신 강직-간대 발작(16세 이상)

• 성인(18세 이상) 및 청소년(16세 이상)

이 약은 1일 1,000mg(1일 2회, 1회 500mg)으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg(1회 500mg, 1일 2회)씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg(1회 1,500mg, 1일 2회)까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자

레비티라세탈 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조정은 아래 표를 참조한다.

표를 이용하여 위와서 환자의 크레아티닌 청소율(CL_{Cr}, mL/min) 값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - 나이][연령] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}} \quad (\times 0.85 : \text{여성의 경우})$$

신장애헌을 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min)	1회 용량	용 법
정상	> 80	500~1,500mg	1일 2회(12시간간격)
경증	50~80	500~1,000mg	1일 2회(12시간간격)
중등증	30~50	250~750mg	1일 2회(12시간간격)
중증	< 30	250~500mg	1일 2회(12시간간격)
말기신질환투석환자 [※]	-	500~1,000mg	1일 1회 [※]

된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냈다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

2) 신경진상학적 이상반응

(1) 부분발작

• 성인

출름, 피로: 위약대조시험에서 이 약을 투여한 성인환자는 14.6%, 위약투여환자는 8.4%에서 출름이 보고되었다. 3000mg/day까지 용량반응은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 이 약 4,000mg/day를 투여받은 환자의 45%가 출름을 나타냈으며, 0.3%가 출름으로 심각한 이상반응을 나타냈다. 출름 때문에 약물투여를 중단한 환자는 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%였다.(위약군 각각 0.7%, 0.9%)

케프라징 투여환자 중 0.3%는 출름 때문에 입원했다. 국내에서 실시된 조절불가능한 부분발작 발현 간질환자를 대상으로 이 약을 투여한 비대상 3상 임상시험(n=100) 결과, 출름의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 외국의 비대상 임상시험(n=154)에서 보고된 발현율(18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 케프라징 투여군의 14.7%, 위약군의 9.1%에서 무력증이 보고되었으며, 각각 0.8%, 0.5%가 무력증으로 시험을 중단했으며, 용량을 감소한 환자는 각각 0.5%와 0.2%였다. 혈조운동실조: 이 약 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 혈조운동실조 등의 혈조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 케프라징 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 중지했다.(위약군 0%). 케프라징 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 혈조운동장애에 입원하여 용량을 감소했다. 이 약 투여환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했다.

행동이상: 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 케프라징 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 케프라징 투여환자 중 2명(0.3%)이 입원했다. 약물투여를 중지했다. 정신병과 관련된 2개 이상반응은 약물 투여 후 첫 주 내에 발생하였고 약물 중단 후 1~2주 내에 사라졌다. 환각과 관련된 2개 다른 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 약물투여를 유지하는 동안 2~7일 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 약물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다. 케프라징 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 강박관념, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개성, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%). 이들 환자 중 1/201사이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 케프라징 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 케프라징 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원하였다(위약군 0.2%). 케프라징 투여환자 중 4명(0.5%)이 자살을 시도했다(위약군 0%). 이 환자를 중 1명이 자살하였고 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 약물을 중단하거나 용량을 감소하지 않았다. 이 이상반응은 환자가 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에 발생하였다.

• 소아

출름, 피로: 소아를 대상으로 한 이중 맹검, 위약대조시험에서 이 약을 투여한 소아 환자는 22.8%, 위약투여환자는 11.3%에서 출름이 보고되었다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었다. 출름으로 인해 치료를 중단한 예는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여환자 3.1%에서 출름으로 인해 용량이 감소되었다.

무력증: 이 약을 투여한 소아환자 8.9%에서 위약투여 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었다. 무력증으로 치료를 중단한 환자는 없었으나 이 약 투여 소아 환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.

행동이상: 케프라징 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 강박관념, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개성, 운동과동성, 신경과민, 신경증, 인격장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 18.6%). 케프라징 투여환자 중 1명이 자살관념을 경험했다.

	이 약 투여군	위약투여군
적개성	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
출름	3.0%	1.0%

정신적 및 비정신적 이상반응으로 인해 이 약 투여환자 중 총 3.0%, 위약투여환자 4.1%가 치료를 중단했다. 이 약 투여환자 10.9%, 위약투여환자 6.2%가 중단 또는 용량감소와 관련된 행동 증상을 경험했다.

(2) 1차성 전신 강직-간대 발작

1차성 전신 강직-간대발작이 있는 특발성 전신 간질환자를 대상으로 한 이중맹검, 대조시험에서 흥분성(irritability)이 가장 흔하게 보고된 정신적 이상반응이었으며 위약을 투여한 환자의 2.4%와 비교하여 이 약을 투여 환자에서는 6.3%로 발생하였다. 또한 비정신병적 행동장애(비정신적 행동, 흥분, 공격성, 행동 장애) 및 흥분성으로(과도한) 위약을 투여한 환자에서는 3.6%로 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서는 11.4%로 나타났다. 이 약을 투여하고 비정신병적 행동장애를 나타낸 환자 중 한명이 공격성으로 인하여 탈락되었다. 비정신병적 기분장애(화병, 무감동, 우울, 기분 변화, 기분 돌요, 거부증, 자살 관념, 슬픈 감정으로(과도한) 위약 투여환자에서는 3%로 보고되었지만 이 약 투여군에서는 12.7%로 나타났다. 이러한 이상반응으로 인하여 이 약의 투여를 중단하거나 강령한 환자는 없었다. 이 약을 투여한 환자 1명에서 자살 관념이 나타났다. 환자 1명에서 이 약의 용량을 줄이는 것이 필요한 정도의 망상적 행동이 나타났다.

비정신병적 행동장애가 수반되는 다양한 형태의 일차성 전신 간질 환자를 대상으로 한 중간 단, 공개시험에서 192명 중 2명의 환자에서 정신병과 유사한 행동이 나타났다. 그 중 한 증례에서 환청과 지각 상각이 특징인 행동장애가 나타나 이 약의 투여를 중지하였다. 다른 증례에서는 기저질환인 정신분열병이 악화되었고 이로 인하여 약물투여를 중단하지는 않았다.

(3) 임상시험에서 보고된 유해사례

레비티라세탐은 3,000mg 이상의 피험자 및 환자에 투여되었다. 1,023명의 간질환자가 대조 임상시험에 참여하였다

• 경구투여 성인 부분발작환자를 대상으로 실시된 임상시험으로부터 얻은 통합 안전성 자료에 의하면, 이 약을 투여한 46.4%(위약군 42.2%)에서 이상반응을 경험하였다. 중대한 이상반응은 이 약을 투여한 2.4%(위약군 2.0%)에서 나타났다(가장 빈번하게 보고된 이상반응은 출름, 무력증, 이 지리리움). 통합 안전성 분석에서, 명백한 용량-반응관계는 없었다. 그러나 이상반응과 관련된 중추신경계의 발현 및 중증도는 사이이 지름에 따라 감소하였다.

• 이 약의 단독요법 환자의 49.8%가 적어도 한가지의 약물과 관련된 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로와 출름이었다.

• 부분발작을 가진 소아(4~16세)에서 실시된 임상자료에 의하면, 이 약을 투여한 55.4%의 환자에서 이상반응을 경험하였다.(위약군 40.2%) 이중 중대한 이상반응은

0.0%였다(위약군 1.0%). 소아 모집단에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 출름, 적개성, 신경과민, 감정적 불안정성, 초조, 식욕부진, 무기력, 두통이었다. 성인보다 소아에서 더욱 빈번하게 발생한 행동이상 및 정서장애 이상반응을 제외하고 소아 환자에서의 안전성 결과는 성인의 안전성 결과와 일치하였다(38.6% vs 18.6%). 그러나, 상대적 위험은 성인과 비교할 때 유사하였다.

• 부분발작을 가진 소아(1개월~4세)에서 실시된 임상자료에 따르면 이약을 투여한 환자의 21.7%, 위약을 투여한 환자 7.1%에서 이상반응을 경험하였다. 이중 중대한 이상반응은 없었다. 장기추적시험 (N01148)동안 1개월~4세 소아에서 가장 빈번한 이상반응은 신경과민(7.9%), 경련(7.2%), 출름 (6.6%), 정신운동 과활성(3.3%), 변변 장애(3.3%), 공격성(3.3%)이었다. 1개월~4세의 소아 환자에서의 안전성 결과는 4~16세 소아에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

• 간대상 근경련 발작을 가진 성인과 청소년(12~65세)에서 실시된 임상시험에서, 이 약을 투여한 33.3%에서 이상반응을 경험하였으며(위약군 30.0%) 이들은 약물과 관련된 이상반응으로 판단되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통과 출름이었다. 간대상 근경련 발작을 가진 환자에서 이상반응 발생 예수는 성인 부분발작환자에서의 이상반응 발생 예수보다 낮았다.(33.3% vs 46.4%).

• 1차성 전신 강직-간대 발작을 가진 특발성 전신성 간질 환자(4~65세)를 대상으로 실시된 연구에서 케프라징 투여군 환자의 39.2%와 위약 대조군 환자의 29.8%가 치료와 관련한 것으로 판단되는 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로였다.

• 성인과 소아에서 실시된 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도는 아래와 같다.

발현부위	이상반응	빈도
일반 정예 및 투여부위상태 (administration site condition)	무력증, 피로	≥1/10(매우 빈번함)
신경계 질환	출름	≥1/10(매우 빈번함)
정신과 질환	기억상실, 조울운동불능, 경련, 어지러움, 두통, 운동과동성, 떨림, 근육경직, 주의력 장애, 기억손상	≥1/100, (1/10(빈번함))
정신과 질환	초조, 우울, 감정적 불안정성(기분의 요동, 적개성/공격성, 불면, 신경과민/과민성, 인격장애, 비정상적 사고)	≥1/100, (1/10(빈번함))
위장 질환	복통, 설사, 소화불량, 구토, 구두	≥1/100, (1/10(빈번함))
대사 및 영양 이상	식욕부진, 체중 증가, 토사, 메스꺼움과 병용하는 경우 식욕 부진의 위험이 높음	≥1/100, (1/10(빈번함))
귀 및 미로 질환	현훈(어지러움)	≥1/100, (1/10(빈번함))
안과 질환	복시, 흐린 시력	≥1/100, (1/10(빈번함))
신경계 및 결합조직 질환	근육통	≥1/100, (1/10(빈번함))
심혈, 중독, 및 procedural complications (절차상합병증)	우발적 상태	≥1/100, (1/10(빈번함))
간염	간염 비인독염	≥1/100, (1/10(빈번함))
출혈기, 흉부, 세로막(중격동) 질환 (mediastinal disorders)	기침의 증가	≥1/100, (1/10(빈번함))
피부 및 피하 조직 질환	발진, 습진, 가려움증	≥1/100, (1/10(빈번함))
혈액 및 림프계 질환	혈소판감소증	≥1/100, (1/10(빈번함))

4) 시간 후 조사에서 보고된 이상반응

시간 후 조사에서 신경계 및 정신과 질환 유해사례가 가장 빈번하게 보고되었다. 위 임상시험에서 보고된 이상반응에 의해 추가로 시간 후 조사를 통해 보고된 이상반응은 아래와 같다.

발현부위	이상반응
신경계 질환	감각이상, 무도무위운동증, 운동이상증
정신과 질환	이상행동, 분노, 불안, 착란, 환각, 정신운동 장애, 자살, 자살기도, 자살관념
위장관 질환	창상염
간담도 질환	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대사 및 영양 이상	체중 감소
피부 및 피하 조직 질환	독성피부괴사 용해(TEN), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 다형홍반, 탈모(몇몇 경우, 이 약 중단 후 회복됨)
혈액 및 림프계 질환	백혈구감소증, 호중구감소증, 범혈구감소증 (몇몇 경우에서 골수 억제제를 동반함 확인됨)

5. 임상적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 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 의료전문자에게 보고 할 수 있도록 한다.

2) 현재까지 나와 있는 임상자료에 의하면, 소아에 대해 성당 및 사춘기에 대한 영향은 없었다. 그러나, 장기 투여 시, 학습능력, 지능, 성장, 내분비기능, 사춘기, 기암 능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.

6. 상호작용

대사적 상호작용에 대한 생체의 자료에서 이 약은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대혈중농도 이상에서 이 약과 주 대체제는 CYP450 isozyme, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 이 약은 생리적 발효로산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 이 약은 혈장단백질에 결합하지 않고 독력계 수환율에도 (단백결합율 10%), 단백질결합부위에 경쟁하는 다른 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으킬 것 같지 않다.

1) 다른 간질치료제: 이 약과 기존의 간질치료제 (페니토인, 카바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 라모트리진, 가바펜틴, 프리미돈)와의 상호작용은 위약대조임상시험에서 이 약과 이들 간질치료제의 혈중농도를 측정한 결과, 이 약은 기존 간질치료제의 혈중농도에 영향을 미치지 않았고, 간질치료제도 이 약의 약동학에 영향을 주지 않았다.

- 2) 경구용피임약 : 이 약(1일 2회, 1회 500mg)은 경구용피임약(0.03mg 에티닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스트렐)의 약동학, 황체형성호르몬의 약동학, 프로게스테론 농도에 영향을 주지 않았고 피임의 효력도 유지시켰다. 경구용피임약의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 3) 디곡신 : 이 약(1일 2회, 1회 1000mg)은 1일 0.25mg의 디곡신의 약동학 및 약력학(ECG)에 영향을 미치지 않았다. 디곡신의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 4) 와파린 : 이 약(1일 2회, 1회 1000mg)은 R- 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에에도 영향을 주지 않았다. 와파린의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 5) 프로베네시드 : 신세노관 분비 억제제인 프로베네시드를 1일 4회, 1회 500mg 투여했을 때 이 약의 약동학을 변화시키지 않았다. 대사제인 ucb L057의 C_{max}는 프로베네시드 존재 시 약 2배가 되었고, 노에서 미변화체로 배출된 약물의 비율은 같았다. ucb L057의 신클리어런스는 60% 감소하였는데 ucb L057의 경장적인 세노관 분비억제와 관련 있는 것 같다. 프로베네시드에 대한 이 약의 영향은 연구되지 않았다.
- 6) 소아에 대한 약동학적 연구
성인에서 실시된 약동학적 연구와 일치하며, 60mg/kg/day까지 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유의적인 약물상호작용에 대한 광범한 증거는 없었다. 4~17세의 간질을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 후향적으로 평가한 결과, 레비티라세탐을 부가요법으로 투여시, 병용 투여된 카바미제핀과 발프로산에 대한 항정상태의 혈장농도에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 그러나, 자료에 의하면, 효소를 유도하는 간질치료제는 소아에서 레비티라세탐의 클리어런스를 22%가량 증가시키는 것으로 나타났다. 용량 조절은 필요하지 않다.
- 7) 기타
이 약물의 흡수에 대한 제산제의 영향에 대한 자료는 없으며, 음식물에 의해 흡수 정도에 영향을 받지 않으나, 흡수율은 약간 감소한다. 알코올과의 상호작용에 대한 자료는 없다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 임부
임부에 대한 충분한 연구가 시행되지 않았으므로, 이 약의 태아에 대한 위험보다 임부에 대한 유익성이 상회한다고 판단될 때에만 사용해야 한다.
다른 간질치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 3개월 동안 더 뚜렷하게 나타난다.(임신 전 농도의 60%)
한편, 복용중인 간질치료제를 중단하는 경우, 절혈의 약화를 유발할 수 있으며, 이로 인해 임부 및 태아에게 해를 끼칠 수 있다.
- 2) 수유부
이 약은 모유를 통해 배설되며 수유 중에 유아의 중대한 이상반응에 대한 잠재성 때문에 모유 수유는 권장되지 않는다. 따라서 수유부에 있어 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지, 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.
8. 소아에 대한 투여
경구용 제제는 1개월 미만 영아에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다.
4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다.
추시자는 16세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다.
9. 노인에 대한 투여
임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명이다. 고령자와 젊은이를 사이에서 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자들에 대한 이 약의 효과는 충분히 평가되지 않았다.
16명의 고령자(61~88세)에 10일 동안 1일 2회 단회 및 반복 경구투여 했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이가 있을 수 있으므로, 어떤 환자의 경우 출혈이나 다른 중추신경관련 증상을 경험할 수도 있는데, 특히, 이 약물의 치료 초기 또는 약물 용량을 증강할 경우 나타날 수 있다. 그러므로, 운전 또는 기계 조작 등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요하다. 급속적, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장된다.
10. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향
운전이나 기계조작능력에 미치는 영향에 대한 임상 시험은 실시되지 않았다. 개인의 민감도가 차이가 있을 수 있으므로, 어떤 환자의 경우 출혈이나 다른 중추신경관련 증상을 경험할 수도 있는데, 특히, 이 약물의 치료 초기 또는 약물 용량을 증강할 경우 나타날 수 있다. 그러므로, 운전 또는 기계 조작 등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요하다. 급속적, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장된다.
11. 과량투여시의 증상과 처치
- 1) 인체에 대한 과량 투여 시 징후, 증상 및 실험실적 결과: 케프과 과다복용에서 졸음, 초조, 공격성, 의식저하, 호흡저하와 혼수가 관찰되었다.
- 2) 과량투여에 대한 처치: 급성 과량 투여 후 구토나 위세척을 통해 흡수되지 않은 약물을 제거해야 한다. 레비티라세탐에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여의 처치는 대증적이고 혈액투석을 포함하는 것이 좋다. 투석기 추출 효율은 레비티라세탐에 대해 60%이고 일차 대사산물에 대해 74%이다.
12. 기타
- 1) 동물시험에서, 이 약은 인체 치료용량과 유사하거나 그 이상의 용량에서 독성이 발생했다. 임신과 수유중인 암컷 랫트에 대한 투여는 350mg/kg/day 이상에서 경미한 태아골격이상과 출생 전후에서 신생아의 성장이 지체되었고, 1800mg/kg/day에서는 신생아 사망률이 증가하였고, 신생아의 행동이상이나 관찰되었으나 모자독성은 없었다. 기관 발생기간 동안 임신 토끼에 대한 약물 투여는 600mg/kg/day 이상에서 배태자 사망률 및 경미한 태아 골격이상의 발현률이 증가되었고, 1800mg/kg/day에서는 태아 체중을 감소시켰고 태아기형 발현률을 증가시켰다. 200mg/kg/day는 발육에 영향을 주지 않았다. 모자독성은 1800mg/kg/day 용량에서 관찰되었다. 기관발생 기간동안 임신한 랫트에 약물을 투여했을 때, 3600mg/kg/day에서 태아제동이 감소했고, 태아 골격 변이의 발현은 증가했다. 발육에 영향을 주지 않는 용량은 1200mg/kg/day였다. 또 실험에서 모자독성에 대한 증거는 없었다. 세 번째 임신과 수유 기간동안 랫트에 약물을 투여할 때, 1800mg/kg/day용량까지 발육 또는 maternal effect에 이상반응을 야기시키지 않았다.
- 2) 랫트를 대상으로 음식물 속에 레비티라세탐 50, 300, 1800mg/kg/day를 함께 104 주 동안 투여했다. 최고용량은 mg/m² 기준으로 사람의 경장최대용량인(MRHD) 3000mg의 6배에 해당된다. 따라서 전신적인 노출(AUC)도 사람보다 약 6배에 달한다. 랫트 실험결과 발암성의 증거는 없었다. 마우스를 대상으로 음식물과 함께 레비티라세탐 60, 240, 960mg/kg/day를 80주 동안 투여했다(최고용량은 mg/m² 또는 노출을 기준으로 MRHD의 2배에 해당된다). 비록 발암성의 증거는 없었지만, 적정용량에 대해 연구되지 않았기 때문에 발암성 반응의 가능성에 대해 충분히 평가되지 않았다.
- 3) 중국 햄스터 ovary/HGPRT loss assay의 Ames test나 생체외 포유동물 세포에

서 이 약은 돌연변이를 유발시키지 않았다. 또한 중국 햄스터 난소세포의 세포분열 주기 억제제의 생체외 분석과 생체내 마우스 실험에서 암세포 이상을 유발하지 않았다. 이 약의 가수분해산물은 주대사체(ucb L057)는 Ames test나 생체외 마우스 림프종 시험에서 돌연변이를 유발시키지 않았다.

- 4) 수컷과 암컷의 수태 및 생식력은 랫트에 1800mg/kg/day 용량까지 투여했을 때 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다(mg/m² 또는 노출을 기준으로 MRHD의 6배에 해당한다).

13. 적용상의 주의

- 1) 케프과 주사액은 다음의 희석제와 항간질약과 물리적으로 배합 가능하고 배합시 상온(15~25℃)에서 PVC (polyvinyl chloride) 용기(bag)에서 보관할 때 최소 24시간 동안 화학적으로 안정하다.

희석제

- 염화나트륨(0.9%) 주사액(KP, USP)
락트산 링거주사액(Lactated Ringer's injection)
덱스트로스 5% 주사액 (USP)

다른 항간질약

- 로라제팜
디자페뎀
발프로산나트륨

위에 언급되지 않은 항간질약과의 물리적 배합 가능 여부는 확인되지 않았다.

- 2) 투여 전 육안으로 케프과 주사 바이알 내에 불용성 이물과 변색여부를 검사하고 불용성 이물이 있거나 변색된 제품은 사용하지 않는다.
3) 주사액은 1회용이며, 사용하고 남은 액은 버린다.
4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
5) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

【저장방법】 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기한】 직접용기에 별도 표시

【포장단위】 10바이알

- ※ 구입시 사용 유효기간이 경과하였거나 변질, 변색, 오염 또는 파손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
- ※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여 주십시오.
- ※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.
- ※ 첨부문서를 읽고 의약품과 함께 보관하여 주십시오.
- ※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자 분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.
- ※ 의약품에 관한 문의는 소비자 상담전화 080-531-0001로 하여 주시기 바랍니다.
- ※ 의약품의 상세 정보 및 이 첨부서 작성일 이후 변경된 정보는 자사 홈페이지(www.ucbkorea.co.kr) 또는 이디드레(ezdrug.klda.go.kr) 의약품 정보에서 확인하실 수 있습니다.
- ※ 오용을 막고 품질의 보전을 위해 다른 용기에 바꾸어 넣지 말고, 두껍게 꼭 닫아보관하십시오.

설명서 작성일 : 2011년 8월 22일



제조의회사
UCB pharma S.A.
Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium



수입자
한국유씨비제약(주)
서울특별시 서초구 서초대로 314
TEL. 02)534-3580



제조사
Patheon Italia S.p.A.
110 Via Stucchi, 1-20052 Monza(MI), Italy



판매자
유한양행
서울특별시 동구구 노랑로 74