

- 이 약을 사용하기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중	
스타레탐정250mg : 레비티라세탐(LSP)	250mg
첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크 동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소의 우지)	
스타레탐정500mg : 레비티라세탐(LSP)	500mg
동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소의 우지)	
스타레탐정1000mg : 레비티라세탐(LSP)	1000mg
동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소의 우지)	

[성상]
스타레탐정250mg : 파란색의 타원형 필름코팅정제
스타레탐정500mg : 노란색 타원형의 필름코팅정제
스타레탐정1000mg : 흰색의 타원형 필름코팅정제

[효능·효과]
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(4세 이상)
- 소아 근대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근대성 발작의 치료(12세 이상)
- 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(12세 이상)
레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.

[용법·용량]
필름코팅정제와 액제는 경구투여 하며 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다.
1일 용량은 1일 2회 균등한 용량으로 나누어 투여한다.
레비티라세탐 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.

단독요법
성인 및 16세 이상의 청소년
초시량은 1일 2회, 1회 250mg으로 시작하여, 2주 후 1일 2회, 1회 500mg으로 증량 투여하도록 한다. 임상적 반응에 따라, 2주마다 1일 500mg(1회 250mg, 1일 2회씩 증량할 수 있으며, 최대투여량은 1일 3000mg(1일 2회, 1회 1500mg)이다.

부가요법
1.부분발작
성인(18세 이상)및 체중이 50kg이상인 청소년(12~17세)
이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1000mg(1회 500mg, 1일 2회씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대균형용량은 1일 3000mg)이다.

4세~11세의 소아 및 체중이 50kg 미만의 12~17세의 청소년
초시량은 1일 2회, 1회 10mg/kg으로 시작한다.
임상적 반응과 내약성에 따라 1일 60mg/kg(1회 30mg/kg, 1일 2회까지 증량할 수 있으며 용량변경은 2주마다 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회) 초과하여 증량 혹은 감량해서는 안된다. 유효한 최저 용량을 복용한다. 체중이 50kg 이상인 소아의 용량은 성인 용량과 같다.

소아와 청소년을 위한 권장용량은 아래 표와 같다.

체중	1일 용량		
	20mg/kg/일 (1일2회)	40mg/kg/일 (1일2회)	60mg/kg/일 (1일2회)
15 ~ 20kg ^{a)}	300mg ~ 400mg/일 [1회 150~200mg씩 1일 2회]	600mg ~ 800mg/일 [1회 300~400mg씩 1일 2회]	900mg ~ 1,200mg/일 [1회 450~600mg씩 1일 2회]
20.1 ~ 40kg	500mg/일 [1회 250mg, 1일 2회]	1,000mg/일 [1회 500mg, 1일 2회]	1,500mg/일 [1회 750mg, 1일 2회]
40.1 ~ 50kg ^{a)}	1,000mg/일 [1회 500mg, 1일 2회]	2,000mg/일 [1회 1,000mg, 1일 2회]	3,000mg/일 [1회 1,500mg, 1일 2회]

^{a)} 체중이 20kg 이하인 소아의 경우, 100mg/mL 경구용 액제로 치료를 시작하는 것이 권장된다.
^{b)} 체중이 50kg 이상인 소아와 청소년의 용법 : 용량은 성인과 동일하다.

2. 소아 환자에서의 근대성 발작(12세 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(12세 이상)
성인(18세 이상) 및 체중이 50kg이상인 청소년(12~17세)
이 약은 1일 1,000mg(1일 2회, 1회 500mg)으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg(1회 500mg, 1일 2회씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg(1회 1,500mg, 1일 2회)까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

체중이 50kg 미만인 12~17세의 청소년
이 약은 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회)으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회)씩 증량하여 권장 1일 용량인 60mg/kg(1회 30mg/kg, 1일 2회)까지 증량한다. 1일 60mg/kg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자
레비티라세탐 투여시 신기능과 관련하여 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량 조정은 아래 표를 참조한다.

표를 이용하여 환자에 환자의 크레아티닌 청소율(C_{Cr}, mL/min/1.73m²)이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dL) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$C_{Cr} = \frac{[140 - (이연령)] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dL)}} \quad (\times 0.85 : \text{여성의 경우})$$

군	크레아티닌 청소율 (mL/min)	1회 용량	용법
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)
말기신장질환 투석환자 ^{a)}	-	500 ~ 1,000mg	1일 1회 ^{b)}

^{a)} 투여 첫해에는 초기투여용량 750mg의 투여가 권장된다.
^{b)} 투석 후, 250~500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$C_{Cr} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{? \text{ (cm)} \times Ks}{\text{혈청크레아티닌(mg/dL)}}$$

Ks = 0.45 (세미만 영아) : Ks = 0.55 (13세미만 소아 및 청소년 여성)
Ks = 0.7 (청소년 남성)
신장배를 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(0.10~0.30 mL/kg) 1일 2회
경증	50~80	10~20mg/kg(0.10~0.20 mL/kg) 1일 2회
중등증	30~50	5~15mg/kg (0.05~0.15mL/kg) 1일 2회
중증	< 30	5~10 mg/kg (0.05~0.10mL/kg) 1일 2회
말기신장질환 투석환자	-	10~20mg/kg(0.10~0.20 mL/kg) 1일 1회 ^{a)}

^{a)} 투여 첫해에는 15 mg/kg(0.15mL/kg)의 부하용량투여가 권장된다.
^{b)} 투석 후, 5~10 mg/kg(0.05~0.10mL/kg)의 추가용량 투여가 권장된다.

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

6. 소아
경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 부족으로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다.
4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다.
주사제는 16세 미만의 소아에 대해 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

7. 노인(65세 이상)
신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.
[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 자살충동과 자살행동
항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 약화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 항간질약을 처방받은 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 시 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 자살의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 신경정신과적 이상반응
- 부분발작
성인 - 이 약은 피로, 두통, 두도 협조운동장애, 3 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킨다. 졸음, 무력증, 협조운동장애는 이 약 투여 후 첫 4주 이내에 가장 빈번히 발생하였다.
소아 - 레비티라세탐을 투여한 소아환자에 있어, 이 약은 졸음, 피로, 행동이상성을 나타내었다.
1차성 전신 강직-간대 발작
이 약은 1차성 전신 강직-간대발작이 있는 6세 이상의 환자에게 행동학적 장애와 관련이 있었다.

3) 투약 중단
이 약을 포함한 간질치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 체중이 50kg이상인 청소년은 500mg을 1일 2회 매 2~4주마다 단계적으로 줄여 나간다. 소아의 경우, 용량 감소는 매 2주마다 1일 2회 10mg/kg을 초과해서는 안된다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분이나 다른 피롤리딘 유도체 또는 다른 구성성분에 과민 반응이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) 레비티라세탐을 투여받은 환자에서 자살, 자살 시도 및 자살 상상이 보고되었다. 우울 및/또는 자살 상상의 증상은 이는 경우 처방자에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 한다.
2) 신장애 환자에 이 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요할 수 있다. 중증의 간장애 환자에서는 용량 선택 전에 신기능 평가가 권장된다(용법·용량 참조).
3) 이 약은 황색호선색염(황색 FCF, Sunset Yellow FCF)을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에게는 신중히 투여한다. (스타레탐정250mg에 한함)

4. 이상반응
1) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 약화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종이 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험단독모임과 부가시험을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 발생률은 27.86명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약투여 환자에게는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 한 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 42건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론짓는 수 없다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험 증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 있었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 적응용량과 사용법들을 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

2) 신경정신과적 이상반응
(1) 부분발작
- 성인
졸음, 피로, 위약대조시험에서 이 약을 투여한 성인환자는 14.8%, 위약투여환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었다. 3,000mg/day까지 용량변동은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 약 4,000mg/day를 투여받은 환자의 45%가 졸음을 나타내었으며, 0.3%가 졸음으로 심각한 이상반응을 나타내었다. 졸음 때문에 약물투여를 중단한 환자는 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%였다.(위약군 각각 0.7%, 0.9%)
레비티라세탐 투여환자 중 0.3%는 졸음 때문에 입원했다. 국내에서 실시된 조절가능한 부분발작 발현 간질시험에 대상으로 이 약을 투여한 비대조 3상 임상시험(n=100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 위약군 비대조 임상시험(n=154)이므로 보고된 발현률(18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐 투여군의 14.7%, 위약군의 9.1%에서 무력증이 보고되었으며, 각각 0.8%, 0.5%가 무력증으로 시합을 중단했으며, 용량을 감소한 환자는 각각 0.5%와 0.2%였다. 협조운동장애는 이 약 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 협조운동실조 등의 협조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 중단했다(위약군 0%). 레비티라세탐 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 협조운동장애 때문에 용량을 감소했다. 이 약 투여환자 중 1명은 1종의 운동실조증이 악화되어 입원했다. 행동이상 위약대조시험에서 전신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐 투여환자 중 2명(0.3%)이 입원했고, 약물투여를 중단했다. 정신병과 관련된 2개 이상반응은 약물 투여 후 첫 주 내에 발생하였고, 약물 중단 후 1~2주에 나타났다. 환자와 관련된 2개 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 약물투여를 유지하는 동안 2~7일 내에 해결되었다. 정신병적 투여증상을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 약물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다. 레비티라세탐 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정도마, 이완증, 우울, 감정적 불안정성, 적개성, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%). 이들 환자 중 1/20인이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 레비티라세탐 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였고 이상반응은 각각 0.2%, 0.5%, 레비티라세탐 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원했다(위약군 0.2%). 레비티라세탐 투여환자 중 4명(0.5%)이 자살을 시도했다(위약군 0%). 이 환자들에서 1명이 자살하였고 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 약물을 중단하거나 용량을 감소하지 않았다. 이 이상반응은 환자가 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에 발생하였다.

- 소아

졸음, 피로: 소아를 대상으로 한 이중 맹검, 위약대조시험에서 이 약을 투여한 소아 환자는 22.8%, 위약투여한 환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었고, 본 임상시험의 목적은 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 예는 없었다. 이 약 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여환자 3.1%에서 졸음으로 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 0.9%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다. 행동이상: 레티라세탐 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 운동장애, 신경과민, 신경통, 인지장애 등 행동 증상을 경험했다. (위약군 18.6%). 레티라세탐 투여환자 중 1명이 자살관념을 경험했다.

	이 약 투여군	위약투여군
적개심	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	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) 가장 흔하게 보고된 정신적 이상반응이었으며 위약을 투여한 환자의 2.4%와 비교하여 이 약을 투여한 환자에서는 6.3%로 발생했다. 또한 비정신병적 행동장애(비정상적인 행동, 흥분, 공격성, 행동 장애 및 흥분성으로 보고됨)가 위약을 투여한 환자에서는 3.6%로 보고되었으나 이 약을 투여한 환자에서는 11.4%로 나타났다. 이 약을 투여하고 비정신병적 행동장애를 나타낸 환자 중 한명이 공격성으로 인하여 탈락되었다. 비정상 병적 기분장애(하향, 무감동, 우울, 기분 변화, 과민, 두려움, 자살 관념, 슬픈 감정으로 보고됨)이 위약 투여군에서는 8.3%로 보고되었으나 이 약 투여군에서는 12.7%로 나타났다. 이러한 이상반응으로 인하여 이 약의 투약을 중단하거나 감소한 환자는 없었다. 이 약을 투여한 환자 1명에서 자살 관념이 나타났다. 환자 1명에서 이 약의 용량을 줄이는 것이 필요한 정도의 양상적 행동이 나타났다. 비정신병적 행동장애가 수반되는 다양한 형태의 일차성 전신 간질 환자를 대상으로 한 장기전, 공개시험에서 19.2% 중 2명의 환자에서 정신병과 유사한 행동이 나타났다. 그 중 한 증례에서 한창과 자살 생각이 특이한 행동장애가 나타나 이 약의 투약을 중단하였다. 다른 증례에서는 기저질환인 정신분열병이 악화되었고 이로 인하여 약물투여를 중단하지는 않았다.

3) 임상시험에서 보고된 유사현

레티라세탐은 3,000명 이상의 환자 및 환자에 투여되었다. 10,233건의 간질환자가 대조 임상연구에 참여하였다. 경구제로 성인 부분발작환자를 대상으로 실시된 임상시험으로부터 얻은 통합 안전성 자료에 의하면, 이 약을 투여한 46,944환자(42.2%)에서 이상반응을 경험하였다. 중대한 이상반응은 이 약을 투여한 2,494(위약군 2.0%)에서 나타났다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음, 무력증, 피로, 두통, 운동장애, 떨림, 균형 장애, 주의력 장애, 기억 손상. 이 약의 단독요법 환자 49.8%가 적어도 한 가지의 약물과 관련된 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로와 졸음이었다.

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 졸음, 적개심, 신경과민, 감정의 불안정성, 초조, 근육통, 두통, 불면, 신경통이었다. 성인보다 소아에서 더욱 빈번하게 발생한 행동이상 및 정신병적 이상반응을 제외하고 소아 환자에서의 안전성 결과는 성인에서의 안전성 결과와 일치하였다(38.6% vs 18.6%). 그러나, 상대적 위험은 성인과 비교해 매우 낮았다.

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. 장기투여환자(N=1148)동안 1개월~4세 소아에서 가장 빈번한 이상반응은 신경과민(7.9%), 경련(7.2%), 졸음 (6.6%), 정신운동 과활성(3.3%), 수면 장애 (3.3%), 공격성(3.3%)이었다. 1개월~4세의 소아 환자에서의 안전성 결과는 4~16세 소아에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.

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

1) 1차성 전신 강직-간대 발작을 가진 특발성 전신성 간질 환자(4~65세를 대상으로 실시된 연구에서 레티라세탐 투여 환자는 환자의 39.2%와 위약 대조군 환자의 23.8%가 치료와 관련된 것으로 판단되는 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로였다.

성인과 소아에서 실시된 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도는 아래와 같다.

임상시험에서 보고된 이상반응			
발현부위	이상반응	빈도	
일반 장애 및 투여부위상태 (administration site condition)	무력증, 피로	≥1/10(매우 빈번한)	
	졸음	≥1/10(매우 빈번한)	
신경계 질환	기억상실, 조화운동불능, 경련, 어지러움, 두통, 운동장애, 떨림, 균형 장애, 주의력 장애, 기억 손상	≥1/100, (1/10(빈번한)	
	초조, 우울, 감정적 불안정성/기분의 요동, 적개심/공격성, 불면, 신경통/과민성, 인지장애, 비정상적 사고	≥1/100, (1/10(빈번한)	
정신과 질환	복통, 설사, 소화불량, 구역, 구토	≥1/100, (1/10(빈번한)	
대상 및 영양 이상	식욕부진, 체중 증가, 토파리메이트와 병용하는 경우 식욕부진의 위험이 높음	≥1/100, (1/10(빈번한)	
귀 및 미로 질환	현훈(어지러움)	≥1/100, (1/10(빈번한)	
안과 질환	복시, 흐린 시력	≥1/100, (1/10(빈번한)	
근골격 및 결합조직 질환	근육통	≥1/100, (1/10(빈번한)	
상해, 중독, 및 procedural complications(절차상합병증)	우발적 성태	≥1/100, (1/10(빈번한)	
감염	감염, 비인두염	≥1/100, (1/10(빈번한)	
호흡기, 흉부, 세로칸(종격동) 질환 (mediastinal disorders)	기침의 증가	≥1/100, (1/10(빈번한)	
피부 및 피하 조직질환	발진, 습진, 가려움증	≥1/100, (1/10(빈번한)	
혈액 및 림프계 질환	혈소판감소증	≥1/100, (1/10(빈번한)	

4) 사후 후조사에서 보고된 이상반응

사후 후조사에서 신경계 및 정신과 질환 유해사례가 가장 빈번하게 보고되었다. 위의 임상시험에서 보고된 이상반응 이외에 추가로 사후 후조사를 통해 보고된 이상반응은 아래와 같다.

발현부위	이상반응
신경계 질환	감각이상,무도무정위운동증, 이상운동증
정신과 질환	이상행동, 분노, 불안, 착란, 환각, 정신증 장애, 자살, 자살기도, 자살관념
위장관 질환	체중감소
간담도 질환	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대상 및 영양 이상	체중 감소
피부 및 피하 조직 질환	독성피부괴사 융해(TEN), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 다형홍반, 탈모(몇몇 경우, 이 약 중단 후 회복됨)
혈액 및 림프계 질환	백혈구감소증, 호중구감소증, 변형구감소증(몇몇 경우에서 골수 억제를 동반함)이 확인됨)

제조사:현대약품주식회사

충청남도 천안시 동남구 동서면 잔다리길 55

1212

5. 일반적주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 위용증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정형적 기원과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행위 또는 자해충동과 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료진으로에게 보고할 수 있도록 한다.

2) 현재까지 나와 있는 임상자료에 의하면, 소아에 대해 성장이 사춘기에 대한 영향은 없었다. 그러나, 장기 투여 시, 학습장애, 자라, 성장, 내분비기능, 사춘기 및 기타 능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.

6. 상호작용

대신 상호작용에 대한 생체의 자료에서 이 약은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대혈 농도도 이상에서 이 약과 두 대제제의 CYP450 isoform, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 이 약은 생체의 발포성산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 이 약은 혈장단백질에 결합하지 않고 부피에 순환하므로 (단백결합률 <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, 프라마이돈)의 상호작용은 위약대조시험에서 이 약과 이들 간질치료제의 혈중농도를 측정할 결과, 이 약은 기존 간질치료제의 혈중농도에 영향을 미치지 않았고, 간질치료제도 이 약의 약동학에 영향을 주지 않았다.

2) 경구용피임약: 이 약의 2회, 1회 500mg은 경구용피임약(0.03mg 에타닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스테트)와 약동학, 약력형성으로의 양도, 프로게스테론 농도에 영향을 주지 않았고 피임의 효력도 유지시켰다. 경구용피임약의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

3) 다제요법: 이 약의 1회 2회, 1회 1000mg은 1회 0.25mg의 다제요법의 약동학 및 약력학(EEG)에 영향을 미치지 않았으며, 다제요법의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

4) 외마린: 이 약의 2회, 1회 1000mg은 R- 및 S-외마린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에 도 영향을 주지 않았다. 외마린의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

5) 프록세타민: 신소재와 분해 약제제인 프록세타민을 1회 480, 1회 500mg 투여했을 때 이 약의 약동학을 변화 시키지 않았다. 대제제인 ucb L057의 C_{ssmax}는 프록세타민 종사제 약 2배가 되었고, 노약자 미변화제를 배출된 약물의 비율은 같았다. UCB L057의 신클리어런스는 60% 감소하였는데 UCB L057의 경쟁적인 세로닌 분해 억제와 관련 있는 것 같다. 프록세타민에 대하여 이 약의 영향은 연구되지 않았다.

6) 소아에 대한 약동학적 연구

성인에서 실시된 약동학적 연구와 일치하며, 60mg/kg/day까지 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유약하게 약 물상호작용에 대한 강력한 증거는 없었다. 4~17세의 간질을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 후향 적으로 평가한 결과, 레티라세탐을 부가요법으로 투여시, 병용 투여된 카바마제핀과 발프로산에 대한 항상상태 의 혈중농도에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 그러나, 자료에 의하면, 효소를 유도하는 간질치료제는 소아에서 레티라세탐의 클리어런스를 22%까지 증가시키는 것으로 나타났다.

7) 기타

이 약물의 흡수에 대한 재산재의 영향에 대한 자료는 없으며, 음식물에 의해 흡수 정도에 영향을 받지 않으나, 흡수율은 약간 감소한다. 알코올과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

7. 일반 및 수유부에 대한 투여

1) 일반

임부에 대한 충분한 연구가 시행되지 않았으므로, 이 약의 태아에 대한 위험보다 임부에 대한 유익성이 성하한 경우에만 태어난 후 사용해야 한다. 다른 간질치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 레티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 3개월 동안 더 뚜렷하게 나타났다(임신 전 농도의 60%) 한편, 복통증인 간질치료제에 대한 양적 영향을 나타내지 않을 수 있으며, 이로 인해 일부 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 중단할 지 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 약제를 투여하여야 한다. 주사제는 16세 미만의 소아에 대한 안전성 - 유효성이 확립되지 않았다.

9. 노인에 대한 투여

임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명이다. 고령자와 젊은이들 사이에서 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자에게 대한 이 약의 효능은 충분히 평가되지 않았다.

16명의 고령자(61~88세)가 10일 동안 1회 2회 단회 및 반복 경구투여 했을 때 연령과 관련된 약동학적 차이를 보이지 않았다. 이 약은 신장을 통해 배설되는 것으로 알려졌다. 이 약에 대한 이상반응의 위험은 신장에 환자에서 더 높을 수 있다. 고령자는 신기능이 감소되었기 때문에 신중하게 용량을 선택해야 한다.

10. 운전 또는 기계작업 능력에 대한 영향

운전이나 기계작업능력에 미치는 영향에 대한 임상 시험은 실시되지 않았다. 개개인의 민감도가 차이가 있을 수 있으므로 어떤 환자의 경우 졸음이 다른 중추신경관통 증상을 경험할 수도 있는데, 특히 이 약물의 치료 초기 또는 약 용량을 중단할 경우 나타날 수 있다. 그러므로, 운전 또는 기계 조작 등의 작업에 종사하는 경우는 주의가 필요하다. 그 급속 운전이나 기계작업 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장된다.

11. 과량투여시의 증상과 처치

1) 인체에 대한 과량 투여 시 징후, 증상 및 실험실적 결과: 레티라세탐 과다복용에서 졸음, 초조, 공격성, 의식저하, 호흡저하와 혼수가 관찰되었다.

2) 과량투여에 대한 처치: 급성 과량 투여 후 구토나 위세척을 통해 흡수되지 않은 약물을 제거해야 한다. 레티라세탐에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여의 처치는 대증적으로 할 필요가 있는 것이 좋다. 투약기 주출 효율은 레티라세탐에 대해 60%이고 일치, 대사산물에 대해 74%이다.

12. 기타

1) 동물시험에서, 이 약은 인체 치료용량과 유사하지만 그 이상의 용량에서 독성이 발생했다. 임신과 수유중인 쥐에 렐트에 대한 투여는 350mg/kg/day에서 경한 태아몰락시상과 출생 후, 후에서 신생아의 성장이 저해되었고, 1800mg/kg/day에서는 신생아 사망률이 증가하였고, 신생아의 행동이상도 관찰되었으나 모독작용은 없었다. 4.7년 발육기간 동안 임신 초기에 대한 약물은 600mg/kg/day 이상에서 배태아 사망률 및 경한 태아 골격성숙의 발현이 증가되었고, 1800mg/kg/day에서는 태아 투여를 감소시켰고 태아기후 발현을 증가시켰다. 200mg/kg/day에서는 발육에 영향을 주지 않았다. 모독작용은 1800mg/kg/day 용량에서 관찰되었다. 4.7년발육기간 동안 임신한 랫트에 투여했을 때, 3600mg/kg/day에서 태아체중이 감소했고, 태아 골격 변이의 발현은 증가했다. 발육에 영향을 주지 않는 용량은 1200mg/kg/day였다. 본 실험에서 모독작용에 대한 증거는 없었다. 세 번째 임신과 수유 기간동안 랫드에 약물을 투여할 때, 1800mg/kg/day당량까지 발육 또는 maternal effect에 이상반응을 야기시키지 않았다.

2) 유효성 대조군을 음식물 속에 레티라세탐 50, 300, 1800mg/kg/day를 함께 104주 동안 투여했다. 치료용량은 mg/m² 기준으로 사람의 권장치량(평균인 MR-D) 3000mg의 6배에 해당한다. 따라서 전신적인 노출(AUC/D)는 사람보다 약 6배에 달한다. 유효성 실험결과는 증가를 없었다. 마우스를 대상으로 음식물과 함께 레티라세탐 60, 240, 960mg/kg/day를 8주 동안 투여했다(대조용량은 mg/m² 또는 노출을 기준으로 MR-D의 2배에 해당한다). 비록 발암성의 증가는 없었지만, 적정용량에 대해 연구되지 않았기 때문에 발암성 반응의 가능성에 대해 충분히 평가되지 않았다.

3) 중국 햄스터 ovary(HOFPRT locus assay) Ames test나 생체외 포유동물 세포에서 이 약은 돌연변이를 유발시키지 않았다. 또한 중국 햄스터 난소세포의 세포분열 중기 염색체의 생체외 분석과 Ames test나 세포사멸에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 이 약의 4-가분해산물 및 주대사제(ucb L057)는 Ames test나 생체외 마우스 림프세포 시험에서 돌연변이를 유발시키지 않았다.

4) 수컷과 암컷의 수컷 및 생체내 랫드에 1800mg/kg/day 용량까지 투여했을 때 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다(mg/m² 또는 노출을 기준으로 MR-D의 6배에 해당한다).

13. 적응증의 주의

1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

[포장단위] 30, 120정

[저장방법] 기밀용기, 실온(약 30°C)보관

* 이 약은 물과 함께 복용하십시오.

* 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

* 오용을 막고, 품질을 보호, 유지하기 위해서 다른 용기에 넣지 마십시오.

* 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여 주십시오.

* 이 약을 어떻게 올바르게 알레르기 증상발현, 발적, 가려움이 나타날 경우에는 투약을 중지하고 의사 또는 약사의 상 의하십시오.

* 이 제제의 내용에 대한 문헌의 구인하여 사용설명서에 표기된 제품문자로 문하여 주십시오.

* 이 사용설명서 개정권한2012년 11월 이후 변경된 내용은 현대약품 홈페이지

(http://www.hyundaipharm.co.kr)나 제품문의처(080-024-5525)에서 확인하실 수 있습니다.

☎ 제품문의처 : ☎ 080-024-5525

사용설명서 개정년월 : 2012. 11.

