

전문의약품	약효분류 : 113 항진제
-------	-------------------------------

레비큐어 정 250mg / 500mg / 1000mg (레비티라세탐)

【참조약품 및 구분】

레비큐어정500mg리그릴 1정 중

유효성분 : 레비티라세탐(USP) 250mg

참가제(등물유래성분) : 스티아르산나그네של기원등물: 소, 사용부위: 우지

기타 첨가제 : 에탄올, 오크드리이 흰색(03826796), 클로이드싱산하규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

레비큐어정500mg리그릴 1정 중

유효성분 : 레비티라세탐(USP) 500mg

참가제(등물유래성분) : 스티아르산나그네של기원등물: 소, 사용부위: 우지

기타 첨가제 : 에탄올, 오크드리이 흰색(03826796), 클로이드싱산하규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

레비큐어정1000mg리그릴 1정 중

유효성분 : 레비티라세탐(USP) 1,000mg

참가제(등물유래성분) : 스티아르산나그네של기원등물: 소, 사용부위: 우지

기타 첨가제 : 에탄올, 오크드리이 흰색(14-7000), 클로이드싱산하규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

【특성】 레비큐어정250mg리그릴 1정 : 흰색의 타원형 필름코팅제 / 레비큐어정500mg리그릴 2정 : 노란색의 타원형 필름코팅제 / 레비큐어정1000mg리그릴 : 흰색의 타원형 필름코팅제
【효능·효과】 1. 단독요법 : 환자 뇌파중으로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(에피) 이상12 부 기발생·기초 1차 뇌진전지표제 투여로 조절하여 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(에피) 이상 1. 소아·간질 선근원형 뇌전증(Juvenile Myoclonic Epilepsy) 환자의 근간질 발작의 치료(2세 이상·특발성 전신성 뇌전증(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직간대 발작의 치료(2세 이상·레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다)

【처방·용법】 용법코팅제와 약제는 경구투여 하서 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, 용량적립 없이 이비로 투여할 수 있으며, 1일 총투여량 및 투여횟수는 동일하게 유지하여야 한다.

단독요법 / 성인 및 16세 이상의 청소년 : 초회량은 1일 2회, 1회 250mg으로 시작하며, 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.

투여 기간 / 1.부분발작·선근원18세 이하의 체중이 50kg이상이면 청소년(12~17세) : 1일 500mg, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성 평가 후, 2주마다 1일 1000mg(1회 500mg, 1일 2회)씩 증량 혹은 가량할 수 있으며, 최대증량량은 1일 3000mg이다. 44~114세(소아 및 청소년) 16세 미만인 12~17세의 청소년 : 초회량은 1일 2회, 1회 10mg/kg으로 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라 1일 60mg/kg(1회 30mg/kg, 1일 2회)까지 증량할 수 있으며 용량변경은 2주마다 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회)초하여 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 (1일 2회)	40mg/kg/일 (1일 2회)	60mg/kg/일 (1일 2회)
15~20kg ^{*)}	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 ^{*)}	1,000mg/일 (1회 500mg, 1일 2회)	2,000mg/일 (1회 1,000mg, 1일 2회)	3,000mg/일 (1회 1,500mg, 1일 2회)

^{*)} 체중이 20kg 이하인 소아의 경우, 100mg/mL 경구용 액제로 치료를 시작하는 것이 권장된다.

^{*)} 체중이 50kg 이상인 소아와 청소년의 용량·용법은 성인과 동일하다.

2.소아 환자에서의 근간질 발작(12세 이상) / 이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 주마다 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 50kg(18세)이상 청소년(12~17세) : 이 약은 1일 1,000mg(1일 2회, 1회 500mg)으로 투여를 시작한다. 용량은 주마다 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. 체중이 50kg 미만인 12~17세의 청소년 : 이 약은 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회)으로 투여를 시작한다. 용량은 주마다 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.선진형 환자 / 레비티라세탐 환소이(신)기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량 조절은 아래 표를 참조한다. 표에 이용하여 위해서 환자의 크레아티닌 청소율(C_{Cr}(mL/min))을 필름하며, 만약에서는 노년 공명을 이용하여 크레아티닌(C_{Cr})의 수치로부터 얻을 수 있다.

$$\text{C}_{Cr}(\text{mL/min})=\frac{[140-\text{나}(\text{연령})]\times \text{체중}(\text{kg})}{72\times \text{혈청크레아티닌}(\text{mg/dl})}\times (0.85:\text{여성의 경우})\qquad \text{C}_{Cr}(\text{mL/min/1.73m}^2)=\frac{\text{C}_{Cr}(\text{mL/min})}{\text{체표면적(BSA, m}^2)}\times 1.73$$

신장예를 가진 성인의 용량 조절법		
군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m²)	1회 용량
정상	≥ 80	500~1,500mg
경증	50~79	500~1,000mg
중등증	30~49	250~750mg
중증	< 30	250~500mg
말기신질환(투석환자) ^{*)}		500~1,000mg

^{*)} 투여 치환제에는 30기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.

^{*)} 투석 후, 250~500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$\text{C}_{Cr}(\text{mL/min/1.73m}^2)=\frac{\text{키}(\text{cm})\times \text{소}(\text{kg)}}{\text{혈청크레아티닌}(\text{mg/dl})}\times \text{소}=0.45(11\text{세미만 영아}):\text{소}=0.55(13\text{세미만 소아 및 청소년 여성}):\text{소}=0.7(\text{청소년 남성})$$

신장예를 가진 소아 및 50kg미만의 청소년 환자의 용량 조절법		
군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m²)	1회 용량 및 용법
정상	≥ 80	10~30mg/kg(0.10~0.30mL/kg) 1일 2회
경증	50~79	10~20mg/kg(0.10~0.20mL/kg) 1일 2회
중등증	30~49	5~15mg/kg(0.05~0.15mL/kg) 1일 2회
중증	< 30	5~10mg/kg(0.05~0.10mL/kg) 1일 2회
말기신질환(투석환자)		10~20mg/kg(0.10~0.20mL/kg) 1일 2회 ^{*)}

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

5.간장애 환자 / 경증에서 중등증의 간장애 환자에게는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 산부전을 평가 컷가 할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율인 60mL/min/1.73m²미만인 경우 1일 유지량을 50% 감량하는 것이 좋다.

6.소아 / 경구용 제제는 안전성과 유효성 자료를 충분하므로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다. 44 이하의 소아에서의 정맥 투여는 적용되지 않으며 1개월 미만의 영아에서는 약제를 투여하여야 한다. 주사제는 16세 미만인 소아에 대해 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

7.노인(65세 이상) / 신기능이 약화된 노인 환자에게는 용량조절이 권장된다.

【사용상의 주의사항】

1.경고 / 1) 자살충동과 자살행동·환뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 환뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증과 유효성 자료를 충분하므로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다. 환뇌전증약을 처방받은 뇌전증과 다른 많은 질환은 그 자체가 이혼 및 자살, 치료가 긴 등의 자살충동과 자살행동을 유발성증과도 연관된다. 따라서 처방하는 뇌전증증약 처방 시 자살 의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료를 할병기간의 연신성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다. 2) 신경정신과적 이상반응 / 부분발작 :

에 추가로 사한 후 경험을 통해 보고된 이상반응은 아래와 같다.

발현부위	이상반응
신경계 장애	무도무양운동증, 운동이상증, 감각이상, 기면, 뇌졸중
정신계 장애	자살, 자살기도, 자살단념, 정신소 장애, 이상행동, 환각, 착각, 환청, 공황발작, 불안, 분노
위장관 장애	핵정염
간담도계 장애	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대사 및 영양장애	체중 감소, 자·투혈당증(hypoglycemia)
과부 및 폐하조직 장애	독성폐괴사증(중독 TEND), 스티븐스존슨 증후군(SSS), 다형홍반, 발진및 몇몇 경우, 이 약 중단 후 회복됨)
근골격계 및 결합조직 장애	근육 약화, 횡문근융해 및 혈청 CPK(Creatine phosphokinase) 증가 ^{*)}
혈액 및 림프조직 장애	백혈구감소증(중증) 경우에서 골수 약제를 동반하여 확인됨), 무혈구 감소, 백혈구 감소증, 호중구 감소증
면역계 장애	호산구 증가증(전신증상을 동반한 알레르기성 DRSSS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
신장 및 요로 장애	급성 신장 손상

^{*)}비·일본인 환자와 비교 시 일본인 환자에서 유병률이더 높음

5) 레비티라세탐 정제 및 약제의 국내 시판 후 조사 결과 / 국내에서 제1시범을 위하여 5년 동안 4,888명을 대상으로 실시한 사용성조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계의 상관성이 17.7%(303명/4,883명, 3.02%)이었고, 주된 유해사례는 체중 2.2%(103명/4,683명, 11.2), 경련 1.2%(56명/4,683명, 5.92), 이차저를 1.0%(45명/4,683명, 3.22), 두통 0.59%(27명/4,683명, 3.02%)이었다. 발현된 유해사례의 대부분이 중증 및 중등증이었다. · 이 약과 인과관계를 배제 할 수 없는 약물유해반응을 발현율은 7.23%(332명/4,683명, 4.62%)이었으며, 주된 약물유해반응은 체중 2.2%(103명/4,683명, 11.2), 경련 1.0%(45명/4,683명, 3.22), 이차저를 0.59%(45명/4,683명, 4.92), 두통과 과민성 각각 0.49%(24명/4,683명, 5.2%)이었다. · 중대한 유해사례에는 자살기도와 폐혈종이 각각 12명(보통)이었으며, 그 중 이 약의 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 유해사례는 자살기도 7건(보통)이었다. · 예외적인 못한 유해사례의 발현율은 0.3%(14명/4,683명, 2.02%)로써, 두근거림, 설사증, 운동장애, 충동증상, 정신운동지연, 부종, 입술염, 복부팽만, 위장관과 장애, 혈압하락, 두드러기, 폐혈종, 근골격계 장애, 목통증, 반노출, 호르몬장애 등이었다.

5.일반적투여 / 1) 환자 및 보호자에게 환뇌전증약이 우울증의 경우 및 중상의 발현 또는 약해, 비정상성 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상은 또 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문인에게 보고할 수 있도록 한다. 2) 현재까지 나타나는 임상자료에 의하면, 소아에 대한 정성 및 사용기에 대한 영향은 없었다. 그러나, 장기 투여 시, 학습능력, 지능, 성형, 내분비기능, 사춘기, 기립 능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.

6.상호작용 / 대사제 상호작용 다른 생체의 치료제에서 이 약은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대제증량도 이상에서 이 약과 주 투여제에는 CYP450 isoform, apolipoprotein hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 약제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 적용하지 않는다. 이 약의 약은 생체의 빌로프론산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 이 약은 혈당조절책에 결합하지 않고 단백질 순환하므로단백결합률(10%, 단백질결합률이 결합하여 다른 약제와 이상작용으로 유해한 상호작용을 일으킬 것이 없다. 1 다른 뇌전증치료제 : 이 약과 기존의 뇌전증치료제(페니토인, 카바마제핀, 발프로산, 페나브라비톨, 리도스테인, 가비페린, 프리미돈)와의 상호작용은 위약조임상시험에서 이 약과 이들 뇌전증치료제의 혈중농도를 측정하고, 이 약은 기존 뇌전증치료제와 혈중농도도 영향을 미치지 않았고 뇌전증치료제와 이 약의 약동학적 영향을 주지 않았다. 2 간경증과대용량 투여 : 이 약의 1일 2회, 1회 500mg은 경구용제인100mg 에피나비스트라달과0.15mg 케노보크르스텔의 약동학, 혈청혈청호르몬의 약동학, 프로크사테론 농도에 영향을 주지 않았고 과잉의 효력도 유사했다. 경구용제인약의 혈중은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다. 3) 다국산 : 이 약의1일 2회, 1회 1000mg은 1일 1.25mg의 다국산의 약역학 및 약력학(CG)에 영향을 미치지 않았으며, 다국산의 혈중은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다. 4) 와파린 : 이 약의1일 2회, 1회 1000mg은 R 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에도 영향을 주지 않았다. 와파린의 혈중은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다. 5) 크로세마이드 : 신노레온 분비 억제제인 프로세마이드를 1일 1회, 1회 500mg 투여했을 때 이 약의 약동학을 변화하지 않았다. 6) 다국산 및 uco L05와 C05m와 프로세마이드 증제에서 약제가 2배가 되었고, 노제이 비변환제로 배출된 약물과 비율은 같았다. uco L05와 신노레온에서는 0.6% 정도 상승하는 uco L05의 정맥적인 체노분변비율의 관련 있는 것 같다. 프로세마이드에 대한 이 약의 영향은 연구되지 않았다. 7) 마테트록사이드 : 레비티라세탐과 마테트록사이드의 병용투여는 마테트록사이드의 청소율을 감소시켜 혈중 마테트록사이드 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/증강시킨다고 매우 드물게 보고되었다. 두 약제를 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 마테트록사이드의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 7) 소아에 대한 약동학적 연구 : 성인에서 실시한 약동학적 연구와 일치하며, 60mg/kg(1일 2회) 용량에서 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유익하게 약물상호작용에 대한 명확한 증거는 없었다. 4~17세까지 뇌전증을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 유형적으로 평가한 결과, 레비티라세탐을 투여하였으므로투석 시, 병용 투여된 카바마제핀과발프로산에 대한 혈형상학적 혈중농도도 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 그러나, 약제와 약제, 효소를 유도하는 뇌전증치료제는 소아에서 레비티라세탐의 클리어언스를 22%까지 증가시키는 것으로 나타났다. 용량 정정은 필요하지 않다. 8) 기타 : 이 약물의 흡수에 대한 체내제의 영향에 대한 자료는 없으며, 음식물에 의해 흡수정도는 영향을 받지 않는다. 흡수율은 약간 감소된다. 알코올과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

7.임부 및수유부에 대한 투여 / 1)임부 : 임신 전행적 임신 관련 등록 연구의 시판 후 자료에서 임신 첫 9개월 동안 이 약을 단독요법으로 투여한 1,000명이 상의 여성에 대한 결과가 제시되었다. 전전적임부 이 자료는 중대한 신경성 기형에 대한 위험성에 대한 실제적인 증거를 제시하지는 않았다. 2)수유

성인 : 이 약은 1) 졸음, 피로, 2)합조운동장애, 3) 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킨다. 4) 졸음, 무력증, 협조운동장애는 이 약투여 후 첫 4시간 내에 가장 빈번히 발생하였다. 소아·레비티라세탐을 투여한 소아환자에게 있어, 이 약은 졸음, 피로, 행동이상을 나타내었다. 1차성 전신 강직·간대 발작 : 이 약을 1차성 전신 강직·간대발작이 있는 여아 이상의 환자에게 행동학적 장애와 관련이 있었다. 3) 투석 중단 : 이 약을 포함한 뇌전증치료제는 혈액 인도가 증가되는 신장제제를 희소화하기 위해 혈전적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 체중이 50kg이상이면 청소년은 500mg을 1일 2회, 2~4주마다 1일제적으로 줄여간다. 소아의 경우, 용량 감소는 매 주마다 1일 2회 10mg/kg을 초과해서는 안된다.

2.다른 환자에는 투여하지 말 것 / 1) 이 약의 주성분이나 다른 필름코팅 유도제 또는 다른 구강정형에 관한 위험이 있는 환자

3.다른 환자에는 신중히 투여할 것 / 1) 레비티라세탐을 투여받은 환자에게 자살, 자살 시도 및 자살 상상이 보고되었다. 우울 및/또는 자살 상상의 증상은 어떤 경우 사형에 의해 즉시 보고하도록 환자에게 권고하여라. 2) 신장애 환자에서 이 약을 투여하는 경우 우울증으로 필요할 수 있다. 중등증 간장애 환자에서는 용량 정제에 신기능 감사가 권장된다대용량용량 참조. 3) 혈구감소신증후군감소증, 무혈구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈혈구감소증 증가 레비티라세탐 투여와 관련되어 있다고 알려져 있으며 알레르기성 투여가시에서 나타난다. 중대한 무력감, 발열, 체질성 감염 또는 응고장애를 경험한 환자의 경우 정혈구수 감사가 권고된다.4) 이상반응용 4시간 후 수렴된 이상반응 참조

4.환자에서는 신장기능을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 약해 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11증의 다른 환뇌전증약을 사용하며 186명의 위약약도 임상 시험(다국산)과 부기반응을 분석한 결과 환뇌전증약 복용환자는 위약 투약환자와 비교 시 약제의 자살충동 또는 자살충동 위험을 보였다. 12주와 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발현율은 27.86%의 환뇌전증약 치료환자에서 0.4%(증가) 또는 16.02%의 위약 투약환자에서는 0.2%(증가)이다. 이는 치료받은 333명 환자 중 18명은 자살 충동 또는 자살행동을 보인 것을 의미한다. 5) 약물 치료 효과에 있어 4인자의 실효성이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 해수기나 후투여에 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 환뇌전증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물투여를 시작 후 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 다부분의 임상시험에서 중요 이 상을 추적할 수 없으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11증의 환뇌전증 약에서 관찰되었다. 다양한 작용기전과 사용법으로 가진 환뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사후인 모든 환뇌전증약에 대해서도 위험합성이 있음을 나타낸다. 2 위험합성은 분석된 임상시험에서 연례5~100세에 따라 차이가 나지 않는다. 2) 신경정신과적 이상반응 (1) 부반발과·성인 / 졸음, 피로 : 위약조임상시험에서 이 약을 투여받은 성인환자는 14.8%, 위약투약환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었다. 3000mg/day까지 용량증가는 명백하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 이 약 4,000mg/day를 투여받은 환자의 49%가 졸음을 나타내었으며, 0.3%가 졸음으로 인한 이상반응을 나타내었다. 졸음은 관련된 약물투여를 중단한 환자에서 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%(증가)(위약은 각각 0.7%, 0.8%) 레비티라세탐 투여한 환자 중 3.0%의 졸음 때문에 입원했다. 국내에서 실시한 정맥주거능한 부분발작 발현 뇌전증증약에 대상으로 이 약을 투여한 피내조 300명(18세 이상)에서 1,000 결과, 졸음의 발현빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 위국산 피내조 임상시험(n=154)에서 보고된 발현율(18.6%)보다 유의하게 높았다.

4) 또한 레비티라세탐 투여군과 17.7%, 위약군과 8.1%에서 무력증이 보고되었다으며, 각각 0.8%, 0.5%가 무력증으로 시합을 중단했으며, 용량을 감소 한 환자는 각각 0.5%와 0.2%였다. 혈조증상증에 : 이 약 투약환자는 총 3.4%가 운동실조증, 이형성 보크 증후, 혈조운동실조증 등의 혈조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약조임상시험에서 레비티라세탐 투약 환자에서 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 중지했다(위약군 0.6%). 레비티라세탐 투여 군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 혈조운동장애에 대한 용량을 감소했다. 이 약 투약환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했다. 혈동이상 : 위약조임상시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐 투약환자 중 2명(0.3%)이 입원했고 약물투여를 중지했다. 정신병과 관련한 2개 이상반응은 위약 투여 후 첫 주 내에 발생하였고, 약물 중단 후 1~2주에 사라졌다. 환자와 관련된 2개 다른 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 약물투여를 중지하는 동안 2~7월 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고 이 약 투여하는 동안 46일 내에 해결되었다. 레비티라세탐 투약환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감동증, 불안증, 우울, 감정적 불 안정성, 적대성, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약환자 6.2%). 임상 환자 중 1/201명이 첫 주 이내에 이 약과 같은 이상반응을 경험하였다. 레비티라세탐 투약환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소했다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐 투약환자 중 0.8%가 심한행 행동적 이상반응을 나타내어 입원했고(위약군 0.2%). 레비티라세탐 투약환자 중 48%(59%)이 자살을 시도했다(위약군 0%), 이 환자들 중 1명이 자살해하고 나머지 58명의 환자는 이 이상반응 때문에 약물을 중단하거나 병원을 입원하지 않았다. 이 이상반응은 환자기 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에도 발생하였다. 소아 / 졸음, 피로 : 소아를 대상으로 한 임상 평가, 위약조임상시험에서 이 약을 투여한 소아 환자는 22.8%, 위약투약환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었다. 9) 임상시험의 설계에는 용량으로 효제를 정확하게 평가 할 수 없다. 졸음으로 인해 치전을 중단한 예는 없었다. 이 약 투여한 환자에서 3.0% 및 위약투약환자 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 투약 소아 환자의 3.0% 및 위약 투약환자 0.7%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다. 행동이상 : 레비티라세탐 투약환자의 총 3.8%가 초조, 불안, 감동증, 불안증, 우울, 감정적 불 안정성, 적대성, 운동과다증, 신경과민, 신경증, 인격장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 1.8%). 레비티라세탐 투약환자 중 1명이 자살충동을 경험했다.

이 약 투여군		위약투여군
작업	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	3.0%	1.0%

정신적 및 비정신적 이상반응으로 인해 이 약 투약환자 중 3.0%, 위약투약환자 4.1%가 치료를 중단했다. 이 약투약환자 10.9%, 위약투약환자 6.2%가 중단 또는 용량조임과 관련한 행동 증상을 경험했다. 12) 1차성 전신 강직·간대 발작 / 1차성 전신 강직·간대발작이 있는 특별한 전신 뇌전증환자를 대상으로

이 약 투여군		위약투여군
작업	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	3.0%	1.0%

성 위험을 완전히 배제할 수는 없다. 여러 뇌전증치료제의 병용요법은 단일요법보다 선천성 기형 위험성이 높게 나타나므로, 단일요법을 고려하여 한 다동용제에서 선택성제에 나타나다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면, 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다. 다른 뇌전증치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 9개월 동안 더 뚜렷하게 나타났다(임산 전 농도의 65%) 한편, 복용중인 뇌전증치료제를 중단하는 경우, 질혈의 약해를 유발할 수 있으며, 이로 인해 일부 및 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 2) 수유부 : 이 약은 모유를 통해 배설되여 수유 중에도 유의 중대한 이상반응에 대한 잠재성 때문에 모유 수유는 권장되지 않는다. 3) 소아 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것, 이 약투여를 중단할지를 결정하여라.

8.소아에 대한 투여 / 경구용 제제는 1개월 미만 영아에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다. 4세 이하의 소아에서의 정맥 투여는 적용되지 않으며 1개월 미만의 영아에서는 약제를 투여하여야 한다. 주사제는 16세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다.

9.노약에 대한 투여 / 임상시험에 참여한 성인 이상 환자는 34명이었다. 고령자와 젊은 이들 사이에 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자들에 대한 이 약의 효과는 충분히 평가되지 않았다. 18명의 고령환자 · 88세에 10월 동안 1일 2회 및 반복 경구투여 했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이를 보이지 않았다. 이 약은 신장을 통해 배출되는 것으로 알려졌고, 이 약에 대한 이상반응의 위험은 신장애 환자에게 더 높을 수 있다. 고령자는 신기능이 감소되었기 때문에 신장장애 용량을 선택해야 한다.

10.운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향 / 운전이나 기계조작능력에 미치는 영향에 대한 임상 시험은 실시되지 않았다. 체계적인 민감도가 차이가 있을 수 있으므로 어떤 환자도 경구용 졸음이나 다른 중추신경장애 증상을 경험할 수도 는데, 특히, 이 약물의 치료 효과 또는 약물의 용량을 조절할 경우 나타날 수 있다. 그러므로 운전 또는 기계 조작 등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요하다. 급격, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 파하도록 권장된다.

11.폐광투여시의 증상과 처치 / 1)인체에 대한 과광 투여 시 징후, 증상 및 실험적 결과 : 레비티라세탐 과부독에서 졸음, 초조, 공격성, 의식저하, 호출저하와 혼수기 관찰되었다. 2) 과광투여에 대한 처치 : 과광 투여 후 투구토 유발제를 물에 흡수하지 않은 약물을 제거해야 한다. 레비티라세탐에 대한 특별한 해독제는 없다. 과광 투여의 처치는 다중제약이 혈투석제를 포함하는 것이 좋다. 투석기 투출 효율은 레비티라세탐에 대해 60%이고 일차 다제신장애에 대해 74%이다.

12.기타 / 1) 동물시험결과 : 이 약은 인해 치료량용량 유사하거나 그 이상의 용량에서 독성이 발생했다. 임신과 수유중인 암컷 켓트에 대한 투여는 300mg/kg 이상에서 경미한 대아결손이상과 출생 전 · 후에서 태아와의 생장이 저지되었고, 1000mg/kg 이상에서는 생장이 사망률로 저지되었고, 신생아의 생장시기에 관찰되는 이상작용은 없었다. 2) 간독성 평가 동물 임상 시험에 토끼에 대한 약물 투여는 600mg/kg/day 이상에서 배설사 사망을 및 경미한 태아 골격이상을 발현하여 중/중되었다. 1800mg/kg/day에서는 태아 체중을 감소시키고 태아기형 발현율을 증가시켰다. 200mg/kg/day는 발육에 영향을 주지 않았다. 모자극량은 1800mg/kg/day 중독에서 관찰되었다. 2) 기형발생 기간동안 임신한 켓트에 약물을 투여했을 때, 3000mg/kg/day에서 태아배설기 간 감소되고 태아 골반의 중증에는 중/중했다. 발육의 영향은 주지 않은 병용(1800mg/kg/day) 또는 노출을 기준으로 MRH0의 2배에 해당한다. 비발생 실험의 증거는 없었지만, 적정용량에 대해 연구되지 않았기 때문에 발현된 반응의 기생성에 대해 충분히 평가되지 않았다. 3) 중독 실험 소아 oery(H-PPT locus assay) Ames test 생체와 포유류를 개체로서 이 약은 돌연변이를 유발시키지 않았다.