

에피스크(정 750mg 전문 (레비티라세탐) Ver.008

항진간제 에피스크[®] 750mg (레비티라세탐)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

- 유효성분: 레비티라세탐(EF).....750mg
- 첨가제(타르색소): 황색5호알루미늄베레이크
- *기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 폴로이드성이산화규소, 저자화노히드록시록 로발셀룰로오스, 스테아르산그나세움, 오파드라이11주황색(85F23452)

【성상】 주황색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 단독요법

처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)

2. 부가요법

기존 1차 간질치료제 투여로 적절한 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(4세 이상)

– 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(12세 이상)

– 특발성 전신성 간질(diploathic Generalized Epilepsy)환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(12세 이상)

레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.

※**【용법·용량】**

필름코팅정제의 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

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 3,000mg(1일 2회, 1회 1,500mg)이다.

부가요법

1.부분발작

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg 이상인 청소년(12~17세)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1,000mg(1회 500mg, 1일 2회)씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대간접용량은 1일 3,000mg이다.

4세~11세의 소아 및 체중이 50kg 미만인 12~17세의 청소년

초회량은 1일 2회, 1회 10mg/kg으로 시작한다.

임상적 반응과 내약성에 따라 1일 60mg/kg(1회 30mg/kg, 1일 2회)까지 증량 할 수 있으며, 용량변경은 2주마다 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회) 초과 하여 증량 혹은 감량해서는 안된다. 유효한 최저 용량을 복용한다. 체중이 50kg 이상인 소아의 용량은 성인 용량과 같다.

소아와 청소년을 위한 권장용량은 아래 표와 같다.

	1일 용량		
체중	20mg/kg/일 (1일 2회)	40mg/kg/일 (1일 2회)	60mg/kg/일 (1일 2회)
15~20kg ¹⁾	300mg~400mg/일 (1회 150~200mg씩 1일 2회)	600mg~800mg/일 (1회 300~400mg씩 1일 2회)	900mg~1200mg/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 ²⁾	1,000mg/일 (1회 500mg, 1일 2회)	2,000mg/일 (1회 1,000mg, 1일 2회)	3,000mg/일 (1회 1,500mg, 1일 2회)

¹⁾ 체중이 20kg 이하인 소아의 경우, 100mg/mL 경구용 액제로 치료를 시작하는 것이 권장된다.

²⁾ 체중이 50kg 이상인 소아와 청소년의 용법·용량은 성인과 동일하다.

2. 소아 환자에서의 근간대성 발작(12세 이상)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 2주 마다 1일 1,000mg의 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 이상인 청소년(12~17세)

이 약은 1일 1,000mg(1일 2회, 1회 500mg)으로 투여를 시작한다. 용량은 2주 마다 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 용량 에 서 유효성은 적절한 연구되지 않았다.

체중이 50kg 미만인 12~17세의 청소년

이 약은 1일 20mg/kg(1회 10mg/kg, 1일 2회)으로 투여를 시작한다. 용량은 2주 마다 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 용량에 서 유효성은 적절한 연구되지 않았다.

4. 신장제 환자

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

표를 이용하기 위해서 환자 크레아티닌 청소율(CL_{cr},mL/min)값이 필요하 며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻 을 수 있다.

CL_{cr}(mL/min) =

[
140
−
나이
(
연령
)
]
× 체중
(
kg
)

72
× 혈청크레아티닌
(
mg
/
d
l
)

{\displaystyle {\frac {[140-나이(연령)]\times 체중(kg)}{72\times 혈청크레아티닌(mg/dl)}}}

(×0.85 : 여성의 경우)

이후, CL_{cr}은 체표면적(BSA)에 따라 아래와 같이 조정한다.

CL_{cr}(mL/min/1.73m²)=

CL

c
r

(
m
L
/
m
i
n
)

1.73

체표면적
(
B
S
A
,

m

2

)

{\displaystyle {\frac {CL_{cr}(mL/min)}{1.73{\frac {BSA,m^{2}}{}}}}}

×1.73

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량	용 법
정상	≥ 80	500~1,500mg	1일 2회(2시간간격)
경증	50~79	500~1,000mg	1일 2회(2시간간격)
중등증	30~49	250~750mg	1일 2회(2시간간격)
중증	< 30	250~500mg	1일 2회(2시간간격)
말기신질환투석환자 ¹⁾	–	500~1,000mg	1일 1회 ²⁾

¹⁾ 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.

²⁾ 투여 후, 250~500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영어, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

CL_{cr} (mL/min/1.73m²) =

크
(
c
m
)
×
s
s

혈청크레아티닌
(
m
g
/
d
l
)

{\displaystyle {\frac {크(cm)\times ss}{혈청크레아티닌(mg/dl)}}}

ks= 0.45 (14세 미만 영아) ; ks= 0.55 (13세 미만 소아 및 청소년 여성)

ks= 0.7 (청소년 남성)

신장장애 가진 소아 및 50kg 미만의 청소년 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량 및 용법
정상	≥ 80	10~30mg/kg(0.10~0.30mL/kg) 1일 2회

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질·변태·오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 및 도매상을 통해 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skchemicals.com/ls)나 제품상담전화(0800)를 통하여 확인할 수 있습니다.
- 본 의약품은 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- 의약품용 어린이 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
- 자세한 사항은 '온라인의약품도서관(http://drug.mids.go.kr)'을 참조하십시오.
- 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

에 사라졌다. 환각과 관련된 2개 다른 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 악물투여를 유지하는 동안 2~7일 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 악물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다.

레비티라세탐정 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔마, 이면증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%). 이들 환자 중 1/201상이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 레비티라세탐정 투여환자 중 1.7%가 악물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐정 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원하였다(위약군 0.2%). 레비티라세탐정 투여환자 중 4명(0.5%)이 자살을 시도했다(위약군 0%). 이 환자들 중 1명이 자살하였고 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 악물을 중단하거나 용량을 감소하지 않았다. 이 이상반응은 환자가 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에 발생하였다.

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
말기신질환투석환자	–	10~20mg/kg(0.10~0.20mL/kg) 1일 1회 ⁽¹⁾⁽²⁾

¹⁾ 투여 첫째날에는 15mg/kg(0.15mL/kg)의 부하용량투여가 권장된다.

²⁾ 투석 후, 5~10mg/kg(0.05~0.10mL/kg)의 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 유지량을 50% 감량하는 것이 좋다.

6. 소아

경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 불충분으로 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 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 항간질약을 처방받은 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 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 발생한다.

소아 – 레비티라세탐정을 투여한 소아환자에 있어, 이 약은 졸음, 피로, 행동이상을 나타내었다.

1차성 전신 강직-간대 발작

이 약은 1차성 전신 강직-간대발작이 있는 6세 이상의 환자에서 행동적 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 50kg 이상인 청소년은 500mg을 1일 2회 2~4주마다 단계적으로 줄여나간다. 소아의 경우, 용량 감소는 2주마다 1일 2회 10mg/kg를 초과해서는 안된다.

4) **이상반응**

1) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 1종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주후 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 발생률은 27.864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 11명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 총 악물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결정하지 수는 없다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 악물치료를 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 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용용법을 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능보다는 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 용량반응은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 이약 4,000mg/day을 투여받은 환자의 45%가 졸음을 나타내었으며, 0.3%가 졸음으로 심각한 이상반응을 나타내었다. 졸음 때문에 악물투여를 중단한 환자는 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%였다(위약군 각각 0.7%, 0.9%). 레비티라세탐정 투여환자 중 0.3%는 졸음 때문에 입원했다. 국내에서 실시된 조절가능한 부분발작 발현 간질환자를 대상으로 이 약을 투여한 비대조 3상 임상시험(n=100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36%(36/100)로 동일할(비대조군으로 진행된 외국국의 비대조 임상시험(n=1,541)에서 보고된 발현율 18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐정 투여군에 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. 협조운동장애: 이 약 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 협조운동장애 등의 협조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐정 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 악물 투여를 중지했다(위약군 0%). 레비티라세탐정 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 협조운동장애 때문에 용량을 감소했다. 이 약 투여환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했다.

행동이상: 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐정 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐정 투여환자 중 2명(0.3%)이 입원했고, 악물투여를 중지했다. 정신병과 관련된 2개 이상반응은 악물 투여 후 첫 2주 내에 발생하였고, 악물 중단 후 1~2주내

에 사라졌다. 환각과 관련된 2개 다른 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 악물투여를 유지하는 동안 2~7일 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 악물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다.

레비티라세탐정 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔마, 이면증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%). 이들 환자 중 1/201상이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 레비티라세탐정 투여환자 중 1.7%가 악물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐정 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원하였다(위약군 0.2%). 레비티라세탐정 투여환자 중 4명(0.5%)이 자살을 시도했다(위약군 0%). 이 환자들 중 1명이 자살하였고 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 악물을 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%, 위약투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었 다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 예는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 약 3% 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% 및 위약 투여환자 0.1%에서 무력증으로 인해 용량이 감소 되었다.

행동이상: 레비티라세탐정 투여환자의 총 3.7%가 초조, 불안, 감정둔마, 이면증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 운동과다증, 신경과민, 신경증, 인격장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 18.6%). 레비티라세탐정 투여환자 중 1명이 자살관념을 경험했다.

	이 약 투여군	위약투여군
적개심	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	3%	1%

정신적 및 비정신적 이상반응으로 인해 이 약 투여환자 중 총 3%, 위약 투여환자 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-간대발작**

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 비정상병적 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 비정상병적 행동장애를 나타낸 환자 중 11명이 공격성으로 인하여 말락되었다. 비정상병적 기분장애(화남, 무감동, 우울, 기분 변화, 기분 dys, 거부증, 자살 관념, 슬픈 감정증 등 보고됨)이 위약 투여군에서는 8.3%로 보고되었지만 이 약 투여군에서는 12.7%로 나타났다. 이러한 이상반응으로 인하여 이 약의 투약을 중단하거나 경험한 환자는 없었다. 이 약을 투여한 환자 1명에서 자살 관념이 나타났다. 환자 1명에서 이 약의 용량을 줄이는 것이 필요한 정도의 망상적 행동이 나타났다.

비정상병적 행동장애가 수반되는 다양한 형태의 일차성 전신 간질 환자를 대상으로 한 장기간, 공개시험에서 192명 중 2명의 환자에서 정신병과 유사한 행동이 나타났다. 그 중 한 증례에서 환자와 자살 생각이 특징인 행동장애가 나타나 이 약의 투여를 중지하였다. 다른 증례에서 기지거칠한 정신분열병이 악화되었고 이로 인하여 악물투여를 중단하지는 않았다.

3) **임상시험에서 보고된 유해사례**

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

– 경구제로 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 2.6%위약군 2%에서 나타났으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음, 무력증 및 어지럼이었다. 통합 안전성 분석에서, 명백한 용량-반응관계는 없었다. 그러나 이상반응과 관련된 중추신경계의 발현 및 중증도는 시간 이 지남에 따라 감소하였다.

– 이 약의 단독요법시 환자의 49.8%가 적어도 한가지의 악물과 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%였다(위약군 1%). 소아 모집단에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 적개심, 신경과민, 감정적 불안정성, 초조, 식욕 부진, 무기력, 두통이었다. 성인보다 소아에서 더욱 빈번하게 발생한 행동이상 및 정신병적 이상반응을 제외하고 소아 환자에서의 안전성 결과는 성인에서의 안전성 결과와 일치하였다(38.6% vs 18.6%). 그러나, 상 대적 위험은 성인과 비교할 때 유사하였다.

– 간대성 근경련 발작을 가진 성인과 청소년(12~65세)에서 실시된 임상시험에서, 이 약을 투여한 33.3%에서 이상반응을 경험하였으며(위약군 30%). 이들은 악물과 관련된 이상반응으로 판단되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통과 졸음이었다. 간대성 근경련 발작을 가진 환자에서 이상반응 발생 예수는 성인 부분발작 환자에서의 이상반응 발생 예 수보다 낮았다(33.3% vs 46.4%).

– 1차성 전신 강직-간대 발작을 가진 특발성 전신성 간질 환자(4~65세)를 대상으로 실시된 연구에서 레비티라세탐정 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(매우 흔하게(>1/10), 흔하게(>1/100, <1/10), 흔하지 않게(>1/1,000, <1/100), 드물게(>1/1,000, <1/1,000), 매우드물게(<1/1,000 0, 개별보도 포함)).

발현부위	빈도	이상반응
전신 및 투여부위 상태	매우 흔하게	무력증, 피로
	매우 흔하게	졸음
신경계 장애	흔하게	기억상실, 조화운동불능/운동실조, 경련, 어지럼, 두통, 운동과다증, 떨림, 균형 장애, 주의력 장애, 기립 소산
		초조, 우울, 감정적 불안정성/기분의 요동, 적개심/공격성, 불면, 신경과민/과민성, 인격장애, 비정상적 사고
		복통, 설사, 소화불량, 구구, 구토
		식욕부진, 체중 증가, 토사/메스꺼움과 병용하는 경우 식욕부진의 위험이 높음
대사 및 영양 장애	흔하게	현훈(어지럼)
귀 및 미로 장애	흔하게	복시, 흐린 시력
시간장애	흔하게	
근골격 및 결합조직 장애	흔하게	근육통
상해, 중독 및 시술후 합병증	흔하게	상해
감염	흔하게	감염, 비인두염
호흡기계 장애	흔하게	기침
피부 및 피하조직 장애	흔하게	발진, 습진, 가려움증
혈액 및 림프계 장애	흔하게	혈소판감소증

4) **시판 후 수집된 이상반응**

시판 후 경험에서 신경계 및 정신과 질환 유해사례가 가장 빈번하게 보고되었다. 위의 임상시험에서 보고된 이상반응 이외에 추가로 시판 후 경험을 통해 보고된 이상반응은 아래와 같다.

발현부위	이상반응
신경계 장애	무도무정위운동증, 운동이상증, 감각이상, 기면, 뇌병증
정신계 장애	자살, 자살기도, 자살관념, 정신증 장애, 이상행동, 환각, 착란 상태, 공황발작, 불안, 분노
위장관 장애	해장증
간담도계 장애	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대사 및 영양 장애	체중 감소, 저나트륨혈증(hyponatremia)
피부 및	독성표피괴사 용해(TEN), 스티븐슨슨 증후군(SJS), 피하조직 장애
근골격계 및 결합조직 장애	근육 약화, 횡문근용해* 및 혈중 CPK(Creatinine phosphokinase) 증가*
혈액 및 림프계 장애	범혈구감소증(몇몇 경우에서 골수 억제를 동반함(이 확인됨)), 두파립구증, 백혈구감소증, 호중구감소증
면역기계 장애	호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
신장 및 요로 장애	급성 신장 손상

*비-일본인 환자와 비교시 일본인 환자에서 유효율이 더 높음

5) 레비티라세탐 정제 및 액제의 국내 시판 후 조사 결과 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 4,896명을 대상으로 실시한 사용성 적조서결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.76%(380명/4,896명, 438건)이었고, 주된 유해사례는 졸음 2.23%(109명/4,896명, 110건),

경련 1.21%(59명/4,896명, 59건), 어지럼 1.04%(51명/4,896명, 52건), 두통 0.59%(29명/4,896명, 30건)이었다. 발현된 유해사례의 대부분이 경증 및 중등증이었다.

– 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 악물유해반응 발현율은 7.25%(365명/4,896명, 406건)이었으며, 주된 악물유해반응은 졸음 2.23%(109명/4,896명, 110건), 경련 1.06%(52명/4,896명, 52건), 어지럼 0.98%(48명/4,896명, 49건), 두통과 과민성이 각각 0.49%(24명/4,896명, 25건)이었다.

– 중대한 유해사례에는 자살기도와 패혈증이 각각 1건씩 보고되었으며, 그 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례로는 자살기도가 1건 보고되었다.

– 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.39%(19명/4,896명, 20건)로 변비, 두근거림, 실신증, 운동장애, 충동행동, 정신운동지연, 부종, 인슐린, 복부 팽만, 위장관계 장애, 침과다분비, 두드러기, 패혈증, 근골격계 경직, 목통증, 빈뇨증, 호흡곤란이 보고되었다.

5. 일반적 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 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.

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

6. 상호작용

대사적 상호작용에 대한 생체외 자료에서 이 약은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대혈중농도 이상에서 이 약과 구 대사체는 CYP450 isoforn, epoxide hydrolase, UDP–glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 이 약은 생체의 발포산산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 이 약은 혈장단백질에 결합하지 않고 폭넓게 순환하므로(단백결합률 <10%), 단백질결합부위에 경쟁하는 다른 악물과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으킬 것 같지 않다.

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

2) 경구용피임약: 이 약(1일 2회, 1회 500mg)은 경구용피임약