



분류번호 : 113

【원료약품 및 그 분량】

250mg : 1정(285.0mg) 중 레비티라세탐(USP)..... 250.0mg
 첨가제(타르색소) : 청색2호 AL-Lake, 황색5호 AL-Lake
 500mg : 1정(570.0mg) 중 레비티라세탐(USP)..... 500.0mg
 1000mg : 1정(1140.0mg) 중 레비티라세탐(USP)..... 1,000.0mg

【성 상】

250mg : 청색의 타원형 필름코팅정
 500mg : 노란색의 타원형 필름코팅정
 1000mg : 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 단독요법

저음 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 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(12세 이상)
- 특발성 전신성 간질(idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 간격-간대 발작의 치료(12세 이상)

【용법·용량】

필름코팅정제에 얹혀는 경우투여 하여 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다.
 1일 용량은 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.

• 단독요법

성인 및 16세 이상의 청소년

초환환은 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 체중이 50kg이상의 청소년(12-17세)
 이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1000mg[1회 500mg, 1일 2회]씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대간격용량은 1일 3000mg이다.

4세~11세의 소아 및 체중이 50kg 미만인 12-17세의 청소년

초환환은 1일 2회, 1회 100mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 1일 60mg/kg[1회 30mg/kg, 1일 2회]까지 증량할 수 있으며 용량범경은 2주마다 1일 20mg/kg[1회 10mg/kg, 1일 2회] 초과하여 증량 혹은 감량해서는 안된다. 유효한 최저 용량을 복용한다. 체중이 50kg 이상의 소아의 용량은 성인 용량과 같다. 소아와 청소년을 위한 권장 용량은 아래 표와 같다.

체중	1일 용량		
	20mg/kg/일 (1일2회)	40mg/kg/일 (1일2회)	60mg/kg/일 (1일2회)
15-20kg ^{*)}	300mg-400mg/일 [1회 150-200mg, 1일 2회]	600mg-800mg/일 [1회 300-400mg, 1일 2회]	900mg-1,200mg/일 [1회 450-600mg, 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 강구용 액제로 치료를 시작하는 것이 권장된다.
^{*)} 체중이 50kg 이상인 소아와 청소년의 용법·용량은 성인과 동일하다.

2. 소아 대조성 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 간격-간대 발작(12세 이상)

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg(이상) 청소년(12-17세)
 이 약은 1일 1,000mg[1회 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.

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] 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 혈중농도를 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조정은 아래 표를 참조한다.

표를 이용하여 위해서 환자의 크레아티닌 혈중농도(Cr_{CL},mg/dL/min)가 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dL) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$Cr_{CL} = \frac{[140 - 나이(연령)] \times 체중(kg)}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dL)}} \quad (x: 0.85; \text{여성의 경우})$$

신장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

신장기능	크레아티닌 혈중농도(mL/min)	1회 용량	용법
정상	> 80	500-1,500mg	1일 2회(12시간간격)
경증	50-80	500-1,000mg	1일 2회(12시간간격)
중등증	30-60	250-750mg	1일 2회(12시간간격)
중증	< 30	250-500mg	1일 2회(12시간간격)
말기신질환 투석환자 ^{*)}	-	500-1,000mg	1일 1회 ^{*)}

^{*)} 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.
^{*)} 투석 후, 250-500mg의 추가용량 투여가 권장된다.
 영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$Cr_{CL} (mL/min/1.73m^2) = \frac{[70 \times (cm)] \times ks}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dL)}} \quad (ks = 0.45 (1세미만 영아); ks = 0.55 (13세미만 소아 및 청소년 여성); ks = 0.7 (청소년 남성))$$

신장애를 가진 소아 및 50kg미만의 청소년 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 혈중농도 (mL/min/1.73m ²)	1일 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	30-60	5-15mg/kg(0.05-0.15mL/kg) 1일 2회
중증	< 30	5-10 mg/kg (0.05-0.10mL/kg) 1일 2회
말기신질환 투석환자	-	10-20mg/kg(0.10-0.20 mL/kg) 1일 1회 ^{*)}

^{*)} 투여 첫째날에는 15 mg/kg(0.15mL/kg)의 부하용량투여가 권장된다.

^{*)} 투석 후, 5-10 mg/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 혈중농도를 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 혈중농도가 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지용량을 50% 감량하는 것이 좋다.

6. 소아

경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 부족으로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다. 4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적절하지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여해야 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 모니터링하여야 한다. 항간질약을 처방받은 간격과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료로 질병간의 연관성 유무 및 이약의 유효성을 함께 고려한다.

2) **신장장애 환자 이상반응**

부분발작

성인·아·약물·피로·2 혈조운동장애, 3 행동이상 등의 증후군에서 이상반응을 발생시킨다. 이 약은, 자살충동, 자살충동에 이 약 투여 후 첫 4주 이내에 가장 빈번히 발생하였다. 소아·레비티라세탐을 투여한 소아환자에 있어, 이 약은, 졸음, 피로, 행동이상을 나타내었다.

1차성 전신 간격-간대 발작

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

3. 주의사항

이 약을 포함한 간질치료제는 발작 없이 증기되는 잠재성을 최소화하기 위해 전진적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 체중이 50kg이상의 청소년은 500mg을 1일 2회씩 매 24시간 단격적으로 줄여나간다. 소아의 경우, 용량 감소는 매 2주마다 1일 2회 10mg/kg를 초과해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 다른 파롤린은 유도제 또는 다른 구성성분에 관한 반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 레비티라세탐을 투여받은 환자에서 자살·자살 시도 및 자살 상상이 보고되었다. 우울 및/또는 자살 상상의 증상이 있는 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 (27)는 검사기 권장사항 참조(용량용량 참조).
- 3) 이 약은 황색5호신염색료로 FCF, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에서는 신중히 투여한다.(250mg에 함함)

4. 이상반응

1) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보였다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 1993년의 위약-대조 임상 시험단독요법과 부가요법을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교하여 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동 발생률은 27.864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 630명 환자 중 항행은 자살 충동 또는 자살행동 발생된 것을 의미한다. 동 약을 치료한 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서는 자살은 없었다. 그러나, 자살 예후가 너무 적어 이 약의 자살의 연관성을 결론지을 수 없다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험성은 약물투여를 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 작용기전과 사용용량을 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) **신장장애 환자 이상반응**

(1) **부분발작**

-성인

졸음, 피로, 위약대조시험에서 이 약을 투여한 성인환자는 14.8%, 위약투여환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었다. 3000mg/일까지 용량범역은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 이 약 4,000mg/일을 투여받은 환자는 45%가 졸음을 나타내었다. 0.3%가 졸음으로 일시적인 이상반응을 나타내었다. 졸음 때문에 약물용량을 중단한 환자는 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%였다.(위약군 4차 0.7%, 0.9%)

레비티라세탐 투여환자 중 0.3%는 졸음 때문에 입원했다. 국내에서 실시된 조절불가능한 부분 발작 발현 간격환자 대상으로서 이 약을 투여한 환자 3상 임상시험(n=100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(50/100)로 동일한 디자인으로 진행된 위약의 위약대조 임상시험(n=154)에서 보고된 발현빈도(18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐 투여환자의 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.

혈조운동장애 이 약 투여환자의 총 3.4%가 운동조동증, 비정상적 보행, 혈조운동조동증 등의 혈조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐 투여환자의 총 0.4%가 운동조동증 때문에 약물투여를 중지했다.(위약군 0%). 레비티라세탐 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 혈조운동장애 때문에 용량을 감소했다. 이 약 투여환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했다.

행동이상: 위약대조시험에서 전진분석 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였다. 레비티라세탐 투여환자 중 1.6%, 위약대조시험에서 레비티라세탐 투여환자의 총 0.4%가 관련된 2개 이상반응을 약물 투여 후 첫 2주 내에 발생했다. 이들 증상은 위약군 1-2주 이내에 사라졌다. 위약군과 관련된 7개 다른 이상반응은 1-15개월 후에 발생했고, 약물투여를 유지하는 동안 2-7일 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 17개월 내에 발생했고, 약물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다.

레비티라세탐 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔화, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개성, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%), 이들 환자 중 1/2이상이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보였다. 레비티라세탐 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소했다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동학적 이상반응을 나타내어 입원했다(위약군 0.2%). 레비티라세탐 투여환자 중 4명(0.5%)이 졸음을 시도했다(위약군 0%). 이 환자들 중 1명이 자살충동과 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 약물 투여를 중단하거나 용량을 감소하지 않았다. 이 이상반응은 환자가 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에 발생했다.

-소아

졸음, 피로: 소아를 대상으로 한 이중 맹검, 위약대조시험에서 이 약을 투여한 소아 환자는 22.8%, 위약투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었다. 본 임상시험의 설계로는 용량범역 효과를 명확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 일 3.0% 및 위약 투여환자 3.1%에서 졸음으로 인해 중단되었다. 무력증: 이 약을 투여한 소아환자 8.9%에서, 위약투여 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었다. 무력증으로 치료를 중단한 환자에서는 없었으나 이 약 투여 소아 환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.

행동이상: 레비티라세탐 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔화, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개성, 운동둔화, 신경과민, 신경증, 신경장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 18.6%). 레비티라세탐 투여환자 중 16명이 자살판단을 경험했다.

	이 약 투여군	위약투여군
적개성	11.3%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	3.0%	

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 간격-간대 발작**

1차성 전신 간격-간대발작이 있는 특발성 전신 간격환자를 대상으로 한 이중맹검, 대조시험에서 용량범역(irritability)가 가장 흔하게 보고된 정신적 이상반응이었으며 위약을 투여한 환자의 2.4%와

www.nmipharma.co.uk