

레티람정

(레비티라세탐)

분류번호 : 113

【원료약품 및 그 분량】

250mg : 1정(235.0mg)중 레비티라세탐(USP).....	250.0mg
참가제(타르색소) : 청색2호 AL-Lake, 청색5호 AL-Lake	
500mg : 1정(470.0mg)중 레비티라세탐(USP).....	500.0mg
1000mg : 1정(1140.0mg)중 레비티라세탐(USP).....	1000.0mg

【성상】 250mg : 청색의 타원형 필름코팅형

500mg : 노란색의 타원형 필름코팅형
1000mg : 흰색의 타원형 필름코팅형

【효능·효과】

1. 단독요법

처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 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(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 간성 간격-간대 발작의 치료(12세 이상)

【용법·용량】

필름코팅제와 약제는 경구투여 하며 식사와 관계없이 투여할 수 있으며, 충분한 열의 물과 함께 복용한다. 1일 용량은 1일 2회, 1회 250mg으로 시작한다. 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

최초량은 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, 최대간격용량은 1일 3000mg이다.

· 부가요법

1. 부분발작

성인(18세 이상) 및 청소년이 50kg이상의 청소년(12-17세) 이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주 마다 1일 1000mg(1회 500mg, 1일 2회)씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대간격용량은 1일 3000mg이다.

4세-11세의 소아 및 청소년이 50kg 미만인 12-17세의 청소년 최초량은 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 3000mg까지 증량한다. 1일 3000mg 미만의 용량에서 유효성은 연구되지 않았다.

최대간격용량을 복용한다. 청소년이 50kg 이상의 소아의 용량은 성인 용량과 같다.

소아의 청소년을 위한 간격용량은 아래 표와 같다.

체중	1일 용량		
	20mg/kg/일 (1일 2회)	40mg/kg/일 (1일 2회)	60mg/kg/일 (1일 2회)
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 ^b	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 환자에게의 근간대성 발작(12세 이상)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg 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 청소년이 50kg이상의 청소년(12-17세) 이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 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 적절한 연구되지 않았다.

청소년이 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 적절한 연구되지 않았다.

4. 신장장애 환자

레비티라세탐 혈소농이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다. 표를 이용하여 위해서 환자의 크레아티닌 혈소농(Cr_{cl}, mL/min)값이 필요하다. 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dL) 수치로부터 얻을 수 있다.

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

신장장애 가진 성인 환자의 용량 조절법

신장장애	크레아티닌 혈소농 (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)
말기신질환 투석환자 ^a	-	500-1,000mg	1일 1회 ^b

^a 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.

^b 투석 후, 250-500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영어, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$Cr_{cl} (mL/min/1.73m^2) = \frac{Cr_{cl}(mL/min)}{1.73m^2} \times \text{체중}(kg)$$

ks = 0.45 (1세미만 영어); ks = 0.55 (13세미만 소아 및 청소년 여성)

ks = 0.7 (청소년 남성)

신장장애 가진 소아 및 50kg미만의 청소년 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 혈소농 (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
말기신질환 투석환자	-	10-20mg/kg(0.10-0.20 mL/kg) 1일 1회 ^(a)

^a 투여 첫째날에는 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 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 혈소농은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 혈소농이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 부하용량 50% 감량하는 것이 좋다.

6. 소아

경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 부족함으로 1개월 미만의 영어에게 권장되지 않는다. 4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영어에서는 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 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 치료될 질병과의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 신경전신과적 이상반응

부분발작

성인·아동의 뇌를 피로, 2 혈조운동장애, 3 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킨다. 졸음, 무력증 혈조운동장애는 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 환자에게 행동학적 장애의 관련이 있었다.

3) 투약 중단

이 약을 포함한 간질제들은 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 축소시키기 위해 점진적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 청소년이 50kg이상의 청소년은 500mg을 1일 2회 매 24주마다 단계적으로 줄여나간다. 소아의 경우, 용량 감소는 매 2주마다 1일 2회 10mg/kg을 초과해서는 안된다.

2. 다른 환자에는 투여하지 않 것

1) 이 약의 주성분이나 다른 피롤리딘 유도체 또는 다른 구성성분에 과민 반응이 있는 환자

3. 다른 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 경고해야 한다.

2) 신장에 장애가 있어 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요하다. 중증의 간장애 환자에서는 용량 선택 전에 신기능 검사가 권장된다(용량범용 참조).

3) 이 약은 약독성(신장염)로 FCF, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 일례하게 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(250mg에 한함)

4. 이상반응

1) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 약화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11중의 다른 항간질약을 사용하여 1996년의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용증상은 위약 투여환자와 비교하여 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 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 한명은 자살 충동 또는 자살 행동으로 인한 것을 의미한다. 동 약을 치료받지 않은 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론짓는 자살 충동 또는 자살 행동으로 인한 자살충동 또는 자살행동의 위험성은 약물을 복용 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 일관적으로, 다양한 작용기전과 사용법유형 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(6-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

2) 신경전신과적 이상반응

(1) 부분발작

성인

졸음, 피로, 위약(조시)시험에서 이 약을 투여한 성인환자는 14.8%, 위약투여환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었다. 3000mg/day까지 용량범용은 명확하지 않다. 용량을 조정하지 않은 임상시험에서 약 1,400mg/day의 용량에서 환자의 45%가 졸음을 호소하였는데, 0.3%가 졸음으로 인한 이상반응을 나타내었다. 졸음 때문에 약물을 투여를 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 조질불가능한 부분 발작을 가진 간질환자를 대상으로 이 약을 투여한 비대조 3상 임상시험(1-100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 외국인의 비대조 임상시험(154)에서 보고된 발현률(18.6%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐 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.

혈조운동장애: 이 약 투여환자의 중 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 혈조운동실조 등의 혈조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조 시험에서 레비티라세탐(1-100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 외국인의 비대조 임상시험(154)에서 보고된 발현률(18.6%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐 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.

행동이상: 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐 투여환자 중 29.0%(3%)에 입원했고, 약물투여를 중지했다. 정신병과 관련한 2개 이상증상은 약물 투여 후 첫 주 내에 발생하였고, 약물 중단 후 1-2주 내에 사라졌다. 각각과 관련한 2개 미만 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.

레비티라세탐 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감동마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%), 이들 환자 중 1/2이상이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 레비티라세탐 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소했다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐 투여환자 중 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원했다(위약군 0.2%). 레비티라세탐 투여환자 중 49.0%(51)가 자살을 시도했다(위약군 0%). 이 환자를 중 1명이 3개월의 환자 이상반응 때문에 시험을 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 보고되었다. 보 임상시험의 설계로는 용량범용 효과로 정확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 시험을 중단한 환자는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여환자 3.1%에서 졸음으로 인해 용량이 감소되었다.

무력증: 이 약물 투여한 소아환자 8.9%에서, 위약투여한 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었다. 무력증으로 치료를 중단한 환자는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.

행동이상: 레비티라세탐 투여환자의 총 37.6%가 초조, 분노, 감동마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 과민성 등, 신경과민, 신경증, 신경장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 18.6%). 레비티라세탐 투여환자 중 18명이 자살관심을 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 3.0%, 위약투여환자 4.1%가 치료를 중단했다. 이 약 투여환자 10.9%, 위약투여환자 6.2%가 중독 또는 용량범용과 관련한 행동 증상을 경험했다.

(2) 1차성 전신 간격-간대 발작

1차성 전신 간격-간대발작이 있는 특발성 전신 간질환자를 대상으로 한 이중맹검, 대조시험에서 흥분성(atracurium)이 가장 흔하게 보고된 정신적 이상반응이었으며 위약을 투여한 환자의 2.4%와

