

이.V.	KGMP	전문·의약품
직적인증제품	분류번호 113	
뇌전증치료제		
에필라람[®] 주사	500mg	
(레비티라세탐)		
Epilatam[®] inj. (Leveliracetam)		

- 원료약 및 그 분량**

1비이알5mL 1주 레비티라세탐(USP) 500mg
에픽나트름, 아세트산나트륨수화물, 아세트산수소물, 주사용수

- 성상**

무색 투명한 액체 문 유리 바이알 주사제

- 효능·효과**

레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다. 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 부분 발작의 치료(16세 이상) - 소아 간대성 근경련(Juvenile Myoclonic Epilepsy) 환자의 근간대성 발작의 치료(16세 이상) - 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(16세 이상)

- 용법·용량**

레비티라세탐 치료는 정맥 또는 경구 투여로 시작할 수 있다. 경구에서 정맥 또는 그 반대로 투여경로로 바꾸는 경우, 용량적정 없이 바로 투여할 수 있으며, 1일 총 투여량 및 투여횟수는 동일하게 유지하여야 한다. 주사제는 정맥으로만 투여하며 반드시 투여 전에 희석되어야 한다. 투여용량을 100mL의 배합가능한 희석제로 희석하고, 15분간 정맥주입한다. [표1 및 사용상의 주의사항 중 13. 적응상의 주의 항 참조]

투여량	투여 용량	희석제 용량	주입시	투여횟수	1일 총 투여량
250mg	2.5mL (1/2비이알)	100mL	15분	1일 2회	500mg/일
500mg	5mL (1 비이알)	100mL	15분	1일 2회	1000mg/일
1000mg	10mL (2비이알)	100mL	15분	1일 2회	2000mg/일
1500mg	15mL (3비이알)	100mL	15분	1일 2회	3000mg/일

레비티라세탐을 4일을 초과하여 정맥 투여한 경험은 없다. 필름코팅정제와 액제는 경구투여 하며 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다. 1일 용량은 1일 2회 균등한 용량으로 나누어 투여한다.

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 500mg1회 250mg, 1일 2회씩 증량할 수 있으며, 최대투여량은 1일 3000mg1일 2회, 1회 1500mg] 이다.

- 부가요법
1. 부분발작
- 성인(18세 이상) 및 청소년(16세 이상)
- 이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1000mg1회 500mg, 1일 2회씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대관용용량은 1일 3000mg이다.
2. 소아 환자에서의 근간대성 발작(16세 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(16세 이상)
- 성인(18세 이상) 및 청소년(16세 이상)
- 이 약은 1일 1,000mg1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg1회 500mg, 1일 2회씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg1회 1,500mg, 1일 2회]까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.
4. 간질에 환자
- 레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다. 표를 이용하여 위에서 환자의 크레아티닌 청소율(CrCl_r mL/min) 값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$CrCl_r = \frac{[140-이(연령)] \times 체중(kg)}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}} \times (0.85: 여성의 경우)$$

군	크레아티닌 청소율 (mL/min)	1회 용량	용 법
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)
말기신질환투석환자 ^{*)}	-	500~1,000mg	1일 1회 ^{*)}

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

$$CrCl_r(mL/min/1.73m^2) = \frac{K(cml \times Xs)}{1.73m^2} \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}$$

ks= 0.45 (1세미만 영아); ks= 0.55 (13세미만 소아 및 청소년 여성) ks= 0.7 (청소년 남성)

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m²)	1회 용량 및 용법
정상	>80	10~30mg/kg 1일 2회
경증	50~80	10~20mg/kg 1일 2회
중등증	30~50	5~15mg/kg 1일 2회
중증	<30	5~10mg/kg 1일 2회
말기신질환투석환자	-	10~20mg/kg 1일 1회 ^{*)}

^{*)} 투여 첫째날에는 15mg/kg의 부하용량투여가 권장된다. ^{*)}투석 후, 5~10mg/kg의 추가용량 투여가 권장된다.

5. 간장애 환자
- 경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신장전을 파악할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지

- 량은 50% 감량하는 것이 좋다.
6. 소아
- 주사제는 16세 미만의 소아에 대해 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다. 4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다. 경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 부족하므로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다.
7. 노인(66세 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 위험성을 증가시킬 수 있다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료 기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병과의 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 발생하였다. 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 행동학적 장애와 관련이 있었다.
- 3) 투약 중단
- 이 약을 포함한 간질치료제는 발작 발생이 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 체중이 50kg이상의 청소년은 500mg을 1일 2회 매 2~4주마다 단계적으로 줄여나간다. 소아의 경우, 용량 감소는 매 2주마다 1일 2회 10mg/kg를 초과해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 1) 이 약의 주성분이나 다른 필러등에 유도제 또는 다른 구성성분에 과민 반응이 있는 환자
3. 다음 환자에는 신중하 투여할 것
- 1) 레비티라세탐을 투여받은 환자에서 자살, 자살 시도 및 자살 상상이 보고되었다. 우울 및/또는 자살 상상의 증상은 이 있는 경우 처방자에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 한다.
- 2) 주사제는 바이알 당 0.313mmol(7.196mg)의 나트륨을 함유한다. 저염식이요법 중인 환자는 고려해야 한다.
- 3) 신장제 환자에 이 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요할 수 있다. 중증의 간장애 환자에서는 용량 선택 전에 신기능 검사가 권장된다(용법참조 참조).
4. 이상반응

- 1) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 190명의 위약-대조 시험(단독요법과 부가요법을)을 분석한 결과 항간질약의 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주와 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생률은 27.864%의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 현범의 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약을 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료 기간 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 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 약물으로도 사용 된 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. 3000mg/day까지 용량반응은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 이 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%)
- 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 36.0% (36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 위국의 비대조 임상시험(n=154)에서 보고된 발현률(18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐정 투여군의 14.7%, 위약군의 9.1%에서 무력증이 보고되었으며, 각각 0.8%, 0.5%가 무력증으로 시험을 중단했으며, 무력증 감소한 환자는 각각 0.5%와 0.2%였다. 협조운동장애: 이 약 투여환자의 중 3.4%가 운동조동증, 비정상적 행동, 협조운동증 등의 협조운동 장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐정 투여환자의 중 0.4%가 운동조동증 때문에 약물투여를 중단했다(위약군 0%). 레비티라세탐정 투여군으로 0.7%, 위약투여군으로 0.2%에서 협조운동장애 때문에 용량을 감소했다. 이 약 투여환자 중 1명은 기존의 운동조동증이 악화되어 입원 했다.

- 행동이상: 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐정 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐정 투여환자 중 29% (39%)이 입원했고, 약물투여를 중지했다. 정신병과 관련한 2개 이상반응은 약물 투여 후 첫 주에 발생하였고, 입원 중단 후 1~2주에 사라졌다. 원인과 관련된 2개 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 약물투여를 유지하는 동안 2~7일만에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발병하였고, 약물 투여하는 동안 45일 만에 해결되었다.
- 레비티라세탐정 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안, 정성, 적개심, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했다(위약군 6.2%). 이들 환자중 1/20살이 첫 4주 이내 에 이와 같은 이상반응을 보고했다. 레비티라세탐정 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐정 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동 적 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 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%, 위약 투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가 할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단하는 예는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여 환자 3.1%에서 졸음으로 인해 용량이 감소되었다.
- 무력증: 이 약을 투여한 소아환자 8.9%에서 위약 투여 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었다. 무력증으로 치료를 중단한 환자는 없었으나 이 약 투여 소아 환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.
- 행동이상: 레비티라세탐정 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안, 정성, 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	3.0%	1.0%

정신적 및 비정신적 이상반응으로 인해 이 약 투여환자 중 총 3.0%, 위약투여환자 4.1%가 치료를 중단 했다. 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 전신간질환자를 대상으로 한 이중맹검, 대조시험에서 흥분성(irritability) 가장 흔하게 보고된 정신적 이상반응이었으며 약을 투여한 환자의 2.4%와 비교하여 이 약을 투여 환자에서는 6.3%로 발생하였다. 또한 비정상성적 행동장애(비정상적인 행동, 흥분, 공격적 행동 장애 및 흥분성으로 보고됨)가 약을 투여한 환자에서는 3.6%로 보고되었으나 이 약을 투여한 환자에서는 11.4%로 나타났다. 이 약을 투여하고 비정상성적 행동증상을 나타낸 환자 중 현범이 공격성으로 인하여 탈락되었다. 비정상성적 기분장애(화생, 무감동, 우울, 기분 변화, 기분 돌음, 거부증, 자살 관념, 슬픈 감정으로 보고됨)이 위약 투여군에서는 8.3%로 보고되었지만 이 약 투여군에서는 12.7%로 나타났다. 이러한 이상반응으로 인하여 이 약의 투약을 중단하거나 감량한 환자는 없었다. 이 약을 투여한 환자 1명에서 자살 관념이 나타났다. 환자 1명에서 이 약의 용량을 줄이는 것이 필요한 정도의 만성적 행동이 나타났다.
- 비정상성적 행동장애가 수반되는 다양한 형태의 일차성 전신 간질 환자를 대상으로 한 장기간, 공개시험에서 192명 중 2명의 환자에서 정신병과 유사한 행동을 나타냈다. 그 중 한 증례에서 환청과 자살 생각 이 특징인 행동장애가 나타나 이 약의 투여를 중지하였다. 다른 증례에서는 기저질환인 정신분열병이 악화되었고 이로 인하여 약물투여를 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 2.4%위약군 2.0%에서 나타났으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음, 무력증 및 어지러움이었다. 통합 안전성 분석에서, 명백한 용량-반응관계는 없었다. 그러나 이상반응과 관련된 중추신경계의 발현 및 중증도는 서로인 지점에 따라 감소하였다.

- 이 약의 단독요법시 환자의 49.8%가 적어도 한가지의 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 이상 반응을 경험하였다(위약군 40.2%). 이중 중대한 이상반응은 0.0%였으며 위약군 1.0%. 소아 모직단에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 적개심, 신경과민, 감정적 불안정성, 초조, 식욕부진, 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, 상대적 위험성은 성인과 비교할 때 유사하였다.
- 부분발작을 가진 소아(1개월~4세)에서 실시된 임상자료에 따르면 이 약을 투여한 환자의 21.7%, 위약을 투여한 환자 7.1%에서 이상반응을 경험하였다. 이중 중대한 이상반응은 없었다. 장기주치시험(N01148)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.
- 간대성 근경련 발작을 가진 성인과 청소년(12~65세)에서 실시된 임상시험에서, 이 약을 투여한 33.3%에서 이상반응을 경험하였으며 위약군 30.0%) 이들은 약들과 관련된 이상반응으로 판단되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통과 졸음이었다. 간대성 근경련 발작을 가진 환자에서 이상반응 발생 예수는 성인 부분발작환자에서의 이상반응 발생 예수보다 낮았다.(33.3% vs 46.4%)
- 1차성 전신 강직-간대 발작을 가진 특발성 전신성 간질환자(4~66세)를 대상으로 실시된 연구에서 레비티라세탐정 투여군 환자의 39.2%와 위약 대조군 환자의 29.8%가 치료와 관련한 것으로 판단되는 이상 반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로였다.
- 성인과 소아에서 실시된 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도는 아래와 같다(매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/10), (1/10), 흔하지 않게 (≥1/10), (1/100), 드물게 (≥1/1,000), (1/1,000), 매우 드물게 (1/1,000, 개별보고 포함)

발생부위	빈도	이상반응
전신 및 투여부위 상태	매우 흔하게	무력증, 피로
	매우 흔하게	졸음
신경계 장애	흔하게	기억상실, 조현운동불능/운동실조, 경련, 어지러움, 두통, 운동과다증, 떨림, 균형 장애, 주의력 장애, 기억 손상
정신계 장애	흔하게	초조, 우울, 감정적 불안정성/기분의요동, 적개심/공격성, 불안, 신경과민/과민성, 인격장애, 비정상적사고
위장관 장애	흔하게	복통, 설사, 소화불량, 구역, 구토
대사 및 영양 장애	흔하게	식욕부진, 체중 증가, 토피라메이트와 병용하는 경우 식욕부진의 위험이 높음
귀 및 미로 장애	흔하게	현훈(어지러움)
시각장애	흔하게	복시, 흐린 시력
근골격 및 결합조직 장애	흔하게	근육통
상해, 중독, 및 식물수 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) 의의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응
- 시판 후 조사에서 신경계 및 정신과 질환 유해사례가 가장 빈번하게 보고되었다. 위의 임상시험에서 보고된 이상반응 이외에 추가로 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응은 아래와 같다.

발생부위	이상반응
신경계 장애	무도무정위운동증, 운동이상증, 감각이상, 기면
정신계 장애	자살, 자살기도, 자살관념, 정신증 장애, 이상행동, 환각, 착란 상태, 공황발작, 불안, 분노
위장관 장애	책장염
간담도계 장애	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대사 및 영양 장애	체중 감소, 저나트륨혈증(hyponatremia)
피부 및 피하조직 장애	햇빛과피조사 용해(TEN), 스티븐스존슨 증후군(SSS), 다형홍반, 탈모(목성증, 이 약 중단 후 회복함)
근골격계 및 결합조직 장애	근육 약화
혈액 및 림프계 장애	범혈구감소증(몇몇 경우에서 골수 억제증을 동반함) 환인됨), 무리검구증, 백혈구감소증, 호중구감소증
면역기계 장애	호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

- 5) 레비티라세탐 정제 및 액제의 국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,896명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.76%(380명/4896명), 438건으로었고, 주된 유해사례는 졸음 2.23%(109명/4896명, 110건), 경련 1.21%(59명/4896명, 59건), 어지러움 1.04%(51명/4896명, 52건), 두통 0.59%(29명/4896명, 30건)이었다. 발현된 유해사례의 대부분이 경증 및 중증종이었다.
- 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 7.26%(355명/4896명, 406건)이었으며, 주된 약물유해반응은 졸음 2.23%(109명/4896명, 110건), 경련 1.06%(52명/4896명, 52건), 어지러움 0.98%(48명/4896명, 49건), 두통과 과민성이 각각 0.49%(24명/4896명, 25건)이었다.
- 중대한 유해사례에는 자살기도와 패혈증이 각각 1건씩 보고되었으며, 그 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례로는 자살기도가 1건 보고되었다.
- 예상치 못한 유해사례의 발현율은 0.39%(19명/4896명, 20건)로 변비, 두근거림, 실아증, 운동장애, 충동행동, 정신운동지연, 부종, 입술염, 복부팽만, 위장관계 장애, 진피다발진, 두드러기, 패혈증, 근육계 경직, 무통증, 빈뇨증, 홍충균증이 보고되었다.
- 6) 레비티라세탐 주사제의 국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 627명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 3.19%(206/7명, 총 21건)로 보고되었다. 이중 중대한 유해사례는 없었다.
- 예상치 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 2.07%(13/627명, 총 14건)로 보고되었으며, 림프구감소증 0.48%(3/627명, 3건), 폐렴, 혈중나트륨증가 각각 0.32%(2/627명, 2건), 폐렴/인혈, 삼기도감염, BUN증가, 백혈구수증가, 상해/타박, 고체온증, 농뇨 각각 0.16%(1/627명, 1건)으로 조사되었다. 이중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 약물유해반응 발현율은 0.16%(1/627명, 총 1건)으로 상태 악화가 보고되었다.
- 이 약에 대한 국내 재조사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재조사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약품에서 보고된 유해 사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 심혈관계 장애: 저혈압

5. 일반적주의
- 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 시준기에 대한 영향은 없었다. 그러나, 장기 투여 시, 학습능력, 지능, 성장, 내분비기능, 사춘기, 가임 능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.
6. 상호작용
- 대체적 상호작용에 대한 생체의 자료에서 이 약은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 혈청알루미늄도 이상에서 이 약과 주 대체제는 CP450 isodrm, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제뿐만아 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 이 약은 생체의 발포로산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 이 약은 혈당단백액에 결합하지 않고 복강내 순환하모로 (단백결합률 (10%), 단백질결합부위에 경쟁하는 다른 약물과 임상적으로 유사한 상호작용을 일으킬 것 같지 않다.

- 1) 다른 간질치료제: 이 약과 기존의간질치료제(페니토인, 카바마제핀, 발프로산, 페나브로피롤, 라모트리진, 가바펜틴, 프리미돈와)의 상호작용은 위약대조임상시험에서 이 약과 이들 간질치료제의 혈중농도를 측정 한 결과, 이 약의 기존 간질치료제의 혈중농도에 영향을 미치지 않았고, 간질치료제도 이 약의 약동학에 영향을 주지 않았다.
- 2) 경구용피임약: 이 약1일 2회, 1회 500mg은 경구용피임약0.03mg의 에티나스트라디올과 0.15mg 레보노르게스텔의 약동학, 황체형성호르몬의 약동학, 프로게스테론 농도에 영향을 주지 않았고 피임의 효과도 유지시켰다. 경구용피임약의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 3) 디곡산: 이 약1일 2회, 1회 1000mg은 1일 0.25mg의 디곡산의 약동학적 및 약력학EC50에 영향을 미치지 않았으며, 디곡산의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 4) 와파린: 이 약1일 2회, 1회 1000mg은 R- 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에도 영향을 주지 않았다. 와파린의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 5) 프로베나시드: 신기능 분비 억제제인 프로베나시드를 1일 4회, 1회 500mg 투여했을 때 이 약의 약동학을 변화시키지 않았다. 대사시험 ucb L057의 C3sm는 프로베나시드 존재시 약 배제가 되었고, 노여서

- 미변화제로 배출된 약물의 비율은 같았다. ucb L057의 신물리아런스는 60% 감소하였는데 ucb L057의 경쟁적인 세포내 분비체제와 관련 있는 것 같다. 프로베나시드에 대한 이 약의 영향은 연구되지 않았다.
- 6) 메트트렉세이트: 메트트렉세이트과 메트트렉세이트의 병용투여는 메트트렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메트트렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가연장시킨다고 매우 드물게 보고 되었다. 두 약물을 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메트트렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
- 7) 소아에 대한 약동학적 연구
- 성인에서 실시된 약동학적 연구와 일치하며, 60mg/kg/day까지 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유의하게 약물상호작용에 대한 명백한 증거는 없었다. 4~17세의 간질을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 후향적으로 평가한 결과, 레비티라세탐을 부가요법으로 투여시, 병용 투여된 카바마제핀과 발프로산에 대한 항정질제의 혈중농도에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 그러나, 자료에 의하면, 효소를 유도하는 간질치료제-소아에서 레비티라세탐의 클리어런스를 22%(7명) 증가시키는 것으로 나타났다. 용량 적정은 필요하지 않다.

- 8) 1) 이 약물의 흡수에 대한 대사제의 영향에 대한 자료는 없으며, 음식물에 의해 흡수 정도에 영향을 받지 않으나, 흡수율은 약간 감소한다. 알코올과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 임부
- 여러 전향적 임신 관련 등록 연구의 시판 후 자료에서 임신 첫 3개월 동안 이 약을 단독요법으로 투여한 1,000명 이상의 여성에 대한 결과가 제시되었다. 전반적으로 이 자료는 중대한 선천성 기형에 대한 위험성에 대한 실제적인 증거를 제시하지는 않았으나, 초기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없다. 여러 간질치료제의 병용요법은 단일요법보다 선천성 기형 위험성이 높게 나타나므로, 단일요법을 고려하여야 한다. 동물 시험에서 생식독성이 나타났다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면, 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다. 다른 간질치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 임신 동안 더 뚜렷하게 나타난다.(임신 전 농도의 60%)
- 한편, 복용중인 간질치료제를 중단하는 경우, 질환의 악화를 유발할 수 있으며, 이로 인해 임부 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 결정하여야 한다.
8. 소아에 대한 투여
- 경구용 제제는 17개월 미만 영아에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다.
- 4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다. 주사제는 16세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있었다.
9. 노인에 대한 투여
- 임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명이다. 고령자와 젊은이들 사이에 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자들에 대한 이 약의 효과는 충분히 평가되지 않았다.
- 16명의 고령자(1~88세) 동안 1일 2회만 1회만 1회만 경구투여 했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이를 보이지 않았다. 이 약은 신장을 통해 배설되는 것으로 알려졌고, 이 약에 대한 이상반응의 위험은 신장애 환자에서 더 높을 수 있다. 고령자는 신기능이 감소되었기 때문에 신중하게 용량을 선택해야 한다.
10. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향
- 운전이나 기계조작능력에 미치는 영향에 대한 임상 시험은 실시되지 않았다. 개개인의 민감도가 차이가 있을 수 있으므로, 어떤 환자의 경우 졸음이나 다른 중추신경계 증상을 경험할 수도 있다. 특히, 이 약물의 치료 초기 또는 약물 작용을 중할할 경우 나타날 수 있다. 그러므로, 운전 또는 기계 조작등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요하다. 급격성, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장된다.