전문의약품

에필라탐® 서방정
500mg, 750mg

뇌전증치료제

에필라탐® 서방정
500밀리그램, 750밀리그램
(레비티라세탐)

전문의약품

Epilatam® XR Tablet 500mg, 750mg

■ **원료약품의 분량**
- 500밀리그램 : 1정 중
  유효성분 : 레비티라세탐(USP)……………………500mg
  기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 흰색(85F18422), 콜로이드성이산화규소, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스
- 750밀리그램 : 1정 중
  유효성분 : 레비티라세탐(USP)……………………750mg
  기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 흰색(85F18422), 콜로이드성이산화규소, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

■ **성상** : 흰색의 타원형 서방성 필름코팅정제

■ **효능 · 효과**
1. 단독요법
   : 처음 뇌전증으로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)
2. 부가요법
   : 기존 1차 뇌전증치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)

■ **용법 · 용량**

이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다.
이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다.
1일 용량은 1일 1회 복용한다.

1. 부분발작의 단독요법 및 부가요법(12세 이상)
   성인(18세 이상)및 체중이 50kg이상인 청소년(12~17세)
   이 약은 1일 1회 1,000mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주마다 1일 1회 1,000mg씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3,000mg이다.
2. 신장애 환자
   레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장 기능에 따라 개별적으로 투여한다.
   성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다.
   표를 이용하기 위해서 환자의 크레아티닌 청소율(CLCr, mL/min) 값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{[140 - \text{나이(연령)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}} \quad (\times 0.85\text{: 여성의 경우})$$

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

$$CL_{cr}(ml/min/1.73m^2) = \frac{CLCr(mL/min) \times 1.73}{\text{체표면적}(BSA, m^2)}$$

   신장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m²)	1회 용량	용법
정상	≥ 80	1,000-3,000mg	1일 1회 (24시간 간격)
경증	50-79	1,000-2,000mg	1일 1회 (24시간 간격)
중등증	30-49	500-1,500mg	1일 1회 (24시간 간격)
중증	‹30	500-1,000mg	1일 1회 (24시간 간격)

3. 간장애 환자
   경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 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.
4. 고령자(65세 이상)
   신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고
   1) **자살충동과 자살행동**
      항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링 되어야 한다. 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성 증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항뇌전증약 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.
   2) 신경정신과적 이상반응
      부분발작
      성인 – 경구용 레비티라세탐은 1) 졸음, 피로, 2) 협조운동장애, 3) 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킬 수 있다. 졸음, 무력증, 협조운동장애는 레비티라세탐 일반정 투여 후 첫 4주 이내에 가장 빈번히 발생하였다.
      소아 – 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아환자에 있어, 졸음, 피로, 행동이상이 나타났다.
   3) 투약 중단
      이 약을 포함한 뇌전증치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 이 약의 주성분이나 다른 피롤리돈 유도체 또는 다른 구성성분에 과민 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 처방의에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 한다.
   2) 신장애 환자에 이 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요할 수 있다. 중증의 간장애 환자에서는 용량선택 전에 신기능 검사가 권장된다(용법 · 용량 참조).
   3) 혈구수감소(호중구감소증, 무과립구증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증)가 레비티라세탐 투여와 관련되어 있다고 알려져 있으며 일반적으로 투여개시 시에 나타난다. 중대한 무력감, 발열, 재발성 감염 또는 응고장애를 경험한 환자의 경우 전혈구수 검사가 권고된다('4. 이상반응 5) 시판 후 수집된 이상반응' 항 참조).
   4) 이상행동 및 공격성 행동
      레비티라세탐은 자극과민성 및 공격성을 포함한 정신병적 증상과 행동이상을 유발할 수 있다. 레비티라세탐 투여 환자들은 중요한 기분 및/또는 인격 변화를 나타내는 정신과적 징후 발현에 대해 모니터되어야 한다. 그러한 행동들이 인지된다면 투여 조정 또는 점진적 투여 중단을 고려하여야 한다. 투여 중단 시, 용법용량 항을 참조한다.
   5) 발작의 악화
      발작 악화라는 역설적인 반응이 특히 레비티라세탐 투여 초기 또는 용량 증가 시에 보고되었다. 발작의 악화가 발생한 경우, 환자는 의사와 즉시 상의하여야 한다.
   6) 심전도 QT 간격 연장
      시판 후 경험에서 심전도 QT 간격 연장이 드물게 보고되었다. QTc 간격 연장 환자, QTc 간격에 영향을 미치는 약물을 병용하고 있는 환자, 또는 관련 심장 질환 또는 전해질 장애가 있는 환자에게 투여 시 주의하여야 한다.
4. 이상반응
   1) 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나 자살 예수가 너무 적어 레비티라세탐과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항뇌전증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 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 항뇌전증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.
   2) 신경정신과적 이상반응
      레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.
      (1) 부분발작
      – 성인
      졸음, 피로:
      · 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자의 8%, 위약을 투여환자는 3%에서 졸음이 보고되었다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단하거나 투여용량을 감소한 환자는 없었다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.
      · 위약대조 시험에서 레비티라세탐 일반정을 투여한 성인환자는 14.8%, 위약투여환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었다. 3000mg/day까지 용량반응은 명확하지 않다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 레비티라세탐 일반정 4,000mg/day을 투여 받은 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%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 0.3%는 졸음 때문에 입원했다. 국내에서 실시된 조절불가능한 부분발작 발현 뇌전증환자를 대상으로 레비티라세탐 일반정을 투여한 비대조 3상 임상시험(n=100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 외국의 비대조 임상시험(n=1541)에서 보고된 발현률(18.8%)보다 유의하게 높았다. 또한 레비티라세탐 일반정 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.
      협조운동장애:
      · 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자에서 협조운동장애는 나타나지 않았다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.
      · 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 협조운동실조 등의 협조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 중지했다(위약군 0%). 레비티라세탐 일반정 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 협조운동장애 때문에 용량을 감소했다. 이 약 투여환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했다. 이러한 증상은 치료 시작 후 첫 4주간 가장 빈번하게 발생하였다.
      · 환자의 협조운동장애 여부를 모니터링하여야 하며, 이 약이 미치는 영향에 대한 충분한 경험이 쌓일 때까지 적절히 알려야 한다. 또한 운전이나 기계조작에 대해 부정적인 영향을 판단하기 위해 이약 에 대한 충분한 경험이 있을 때까지 운전이나 기계조작은 하지 않도록 권고한다.
      행동이상:
      · 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자의 7%에서 비정신병성 증상(과민성, 공격)이 보고되었고, 위약군에서는 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 환자의 7%가 과민성을 나타내었으며, 1%에서 공격이 보고되었다. 이러한 이상반응으로 인해 약물투여를 중단하거나 투여용량을 감소한 환자는 없었다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.
      · 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 일반정 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 2명(0.3%)이 입원했고, 약물투여를 중지했다. 정신병과 관련한 2개 이상반응은 약물 투여 후 첫 주 내에 발생하였고, 약물 중단 후 1-2주내에 사라졌다. 환각과 관련된 2개 다른 이상반응은 1-5개월 후에 발생했고, 약물투여를 유지하는 동안 2-7일 내에 해결되었다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 약물투여하는 동안 45일 내에 해결되었다. 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔마, 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 일반정 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소하였다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원하였다(위약군 0.2%). 레비티라세탐 일반정 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 이중맹검, 위약대조시험에서 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아 환자는 22.8%, 위약투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 예는 없었으나 레비티라세탐 일반정 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여 환자 3.1%에서 졸음으로 인해 용량이 감소되었다.
      무력증:
      · 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아환자 8.9%에서, 위약투여 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었다. 무력증으로 치료를 중단한 환자는 없었으나 레비티라세탐 일반정 투여 소아 환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.
      행동이상:
      · 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 운동과다증, 신경과민, 신경증, 인격장애 등 행동 증상을 경험했다(위약군 18.6%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 1명이 자살관념을 경험했다.

	레비티라세탐 일반정 투여군	위약투여군
적개심	11.9%	6.2%
신경과민	9.9%	2.1%
우울	3.0%	1.0%

      정신적 및 비정신적 이상반응으로 인해 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 총 3.0%, 위약투여환자 4.1%가 치료를 중단했다. 레비티라세탐 일반정 투여환자 10.9%, 위약투여환자 6.2%가 중단 또는 용량감소와 관련된 행동 증상을 경험했다.
   3) 심각한 피부반응
      레비티라세탐을 투여 받은 소아와 성인에서 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndromr, SJS)과 중독성 표피 괴사증(toxic epidermal necrolysis, TEN)을 포함한 심각한 피부반응이 보고되었다. 발현 기간은 평균 14-17일이었으나, 발생례는 약물 투여 시작 이후 적어도 4개월 후에 보고되었다. 또한 레비티라세탐의 재투여로 인한 심각한 피부반응의 재발도 보고되었다. 발진과 레비티라세탐의 투여 간의 명확한 상관관계가 없음이 확인되지 않는 이상, 발진이 처음 확인되는 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. 만약 SJS 또는 TEN으로 의심되는 증상이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 다른 약물로의 변경을 고려해야 한다.
   4) 임상시험에서 보고된 이상반응
      (1) 레비티라세탐 서방정의 이상반응
      부분발작 환자를 대상으로 레비티라세탐 서방정의 위약대조 임상시험을 실시하였다. 레비티라세탐 서방정과 다른 항뇌전증약 병용투여 시 위약군에 비해 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 신경과민 및 졸음이었다.
      레비티라세탐 서방정 임상시험에서 보고된 이상반응

	이상반응	레비티라세탐 서방정 % (N=77)	위약 % (N=77)
위장관 장애	구역	5	3
감염	인플루엔자	8	4
	비인두염	7	5
신경계 장애	졸음	8	3
	어지러움	5	3
정신계 장애	과민성	7	0

      레비티라세탐 서방정의 대조 임상시험에서 이상반응으로 인해 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자 중 총 5%, 위약투여환자 3%가 치료를 중단했다. 레비티라세탐 서방정 투여군에서 위약 투여군에 비해 빈번히 발생하였고 치료 중단을 야기한 이상반응은 무기력, 뇌전증, 구강 궤양, 발진 및 호흡부전이었다. 각각의 이상반응은 레비티라세탐 서방정의 투여 중단을 야기하였다.
      레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있다.
      (2) 레비티라세탐 일반정의 이상반응
      레비티라세탐 일반정은 3,000명 이상의 피험자 및 환자에 투여되었다. 1,023명의 뇌전증환자가 대조 임상연구에 참여하였다.
      · 경구제로 성인 부분발작환자를 대상으로 실시된 임상시험으로부터 얻은 통합 안전성 자료에 의하면, 레비티라세탐 일반정을 투여한 46.4%(위약군 42.2%)에서 이상반응을 경험하였다. 중대한 이상반응은 레비티라세탐 일반정을 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 시간이 지남에 따라 감소하였다.
      · 레비티라세탐 일반정의 단독요법 시 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, 레비티라세탐 일반정을 투여한 55.4%의 환자에서 이상반응을 경험하였다(위약군 40.2%). 이 중 중대한 이상반응은 0.0%였다(위약군 1.0%). 소아 모집단에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 적개심, 신경과민, 감성적 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 위험은 성인과 비교할 때 유사하였다.
      · 부분발작을 가진 소아(1개월~4세)에서 실시된 임상자료에 따르면 레비티라세탐 일반정을 투여한 환자의 21.7%, 위약을 투여한 환자 7.1%에서 이상반응을 경험하였다. 이 중 중대한 이상반응은 없었다. 장기추적시험(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%)이였다. 1개월-4세의 소아 환자에서의 안전성 결과는 4-16세 소아에서의 안전성 프로파일과 일치하였다.
      · 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(≥1/10,000, ‹1/1,000), 매우드물게(‹1/10,000, 개별보고 포함)).
      레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응

발현부위	빈도	이상반응
전신 및 투여부위 상태	흔하게	무력증, 피로
신경계 장애	매우 흔하게	졸음, 두통
	흔하게	경련, 어지러움, 떨림, 균형 장애
	흔하지 않게	기억상실, 조화운동불능/운동실조, 주의력 장애, 기억 손상
	드물게	운동과다증
정신계 장애	흔하게	우울, 적개심/공격성, 불면, 신경과민/과민성
	흔하지 않게	감정적 불안정성/기분의 요동, 초조
	드물게	인격장애, 비정상적 사고
위장관 장애	흔하게	복통, 설사, 소화불량, 구역, 구토
대사 및 영양 장애	흔하게	식욕부진, 토피라메이트와 병용하는 경우 식욕부진의 위험이 높음
	흔하지 않게	체중 증가
귀 및 미로 장애	흔하게	현훈(어지러움)
시각장애	흔하지 않게	복시, 흐린 시력
근골격 및 결합조직 장애	흔하지 않게	근육통
상해, 중독, 및 시술 후 합병증	흔하지 않게	상해
감염	매우 흔하게	비인두염
	드물게	감염
호흡기계 장애	흔하게	기침
피부 및 피하조직 장애	흔하게	발진
	흔하지 않게	습진, 가려움증
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	혈소판감소증

   5) 시판 후 수집된 이상반응
      .레비티라세탐 일반정의 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*, 보행장애, 발작 악화
정신계 장애	자살, 자살기도, 자살관념, 정신증 장애, 이상행동, 환각, 착란 상태, 공황발작, 불안, 분노, 섬망
심장 장애	심전도 QT 연장**
위장관 장애	췌장염
간담도계 장애	간부전, 간염, 간기능검사 이상
대사 및 영양 장애	체중 감소, 저나트륨혈증(Hyponatremia)
피부 및 피하조직 장애	독성표피괴사 용해(TEN), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 다형홍반, 탈모(몇몇 경우, 이 약 중단후 회복됨)
근골격계 및 결합조직 장애	근육 약화, 횡문근 용해*** 및 혈중 CPK(Creatinine phosphokinase) 증가***
혈액 및 림프계 장애	범혈구감소증(몇몇 경우에서 골수 억제를 동반함이 확인됨), 무과립구증, 백혈구감소증, 호중구감소증
면역기계 장애	호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), 과민반응(혈관부종, 아나필락시스 포함)
신장 및 요로장애	급성 신장 손상

      *뇌병증 사례들은 일반적으로 투약 초기에 발생하였지만(수일에서 수개월) 투약 중단후 회복되었음.
      **심전도 QT 연장 사례가 시판 후 경험에서 드물게 보고되었음.
      *** 비-일본인 환자와 비교시 일본인 환자에서 유병률이 더 높음
   6) 레비티라세탐 일반정 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, 438건)이었고, 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 중등증이였다.
      – 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 7.25%(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.
      – 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.39%(19명/4896명, 20건)로 변비, 두근거림, 실어증, 운동장애, 충동행동, 정신운동지연, 부종, 입술염, 복부팽만, 위장관계 장애, 침과다분비, 두드러기, 패혈증, 근골격계 경직, 목통증, 빈뇨증, 호흡곤란이 보고되었다.
5. 일반적 주의
   1) 환자 및 보호자에게 항뇌전증약이 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, 가임능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.
6. 상호작용
   대사적 상호작용에 대한 생체외 자료에서 레비티라세탐은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대혈중농도 이상에서 레비티라세탐과 주대사체는 CYP450 isoform, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 레비티라세탐은 생체 외 발프론산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 레비티라세탐은 혈장단백질에 결합하지 않고 폭넓게 순환하므로 (단백결합률 ‹10%), 단백결합부위에 경쟁하는 다른 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으킬 것 같지 않다.
   1) 다른 뇌전증치료제 : 레비티라세탐 일반정과 기존의 뇌전증치료제 (페니토인, 카바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 라모트리진, 가바펜틴, 프리미돈)와의 상호작용은 위약대조임상시험에서 레비티라세탐 일반정과 이들 뇌전증치료제의 혈중농도를 측정한 결과, 레비티라세탐 일반정은 기존 뇌전증치료제의 혈장농도에 영향을 미치지 않았고, 뇌전증치료제도 레비티라세탐 일반정의 약동학에 영향을 주지 않았다.
   2) 경구용 피임약: 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 500mg)은 경구용 피임약(0.03mg 에티닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스트렐)의 약동학, 황체형성호르몬의 약동학, 프로게스테론 농도에 영향을 주지 않았고 피임의 효력도 유지시켰다. 경구용 피임약의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
   3) 디곡신: 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 1000mg)은 1일 0.25mg의 디곡신의 약동학 및 약력학(ECG)에 영향을 미치지 않았으며, 디곡신의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
   4) 와파린: 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 1000mg)은 R- 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에도 영향을 주지 않았다. 와파린의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
   5) 프로베네시드: 신세뇨관 분비 억제제인 프로베네시드를 1일 4회, 1회 500mg 투여했을 때 레비티라세탐 일반정의 약동학을 변화시키지 않았다. 대사체인 ucb L057의 Cssmax는 프로베네시드 존재 시 약 2배가 되었고, 뇨에서 미변화체로 배출된 약물의 비율은 같았다. ucb L057의 신클리어런스는 60% 감소하였는데 ucb L057의 경쟁적인 세뇨관 분비억제와 관련 있는 것 같다. 프로베네시드에 대한 레비티라세탐의 영향은 연구되지 않았다.
   6) 메토트렉세이트 : 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 병용투여는 메토트렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메토트렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/연장시킨다고 매우 드물게 보고 되었다. 두 약물을 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
   7) 소아에 대한 약동학적 연구
      성인에서 실시된 약동학적 연구와 일치하며, 레비티라세탐 일반정을 60mg/kg/day까지 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유의하게 약물상호작용에 대한 명백한 증거는 없었다. 4~17세의 뇌전증을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 후향적으로 평가한 결과, 레비티라세탐 일반정을 부가요법으로 투여 시, 병용 투여된 카바마제핀과 발프론산에 대한 항정상태의 혈청농도에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 그러나 자료에 의하면, 효소를 유도하는 뇌전증치료제는 소아에서 레비티라세탐의 클리어런스를 22%가량 증가시키는 것으로 나타났다. 용량 적정은 필요하지 않다.
   8) 기타
      레비티라세탐의 흡수에 대한 제산제의 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) 가임기 여성
      가임기 여성에게는 의료전문가의 조언이 필요하고 환자가 임신 계획이 있다면 레비티라세탐치료는 재검토 되어야 한다. 모든 뇌전증치료제와 마찬가지로, 레비티라세탐의 갑작스런 중단은 해당 여성 및 태아에 심각한 영향이 있는 발작을 일으킬 수 있으므로 피하여야 한다. 뇌전증치료제들의 병용 투여는 병용되는 뇌전증치료제에 따라 단독요법보다 더 높은 선천성 기형의 위험성과 연관될 수 있으므로 가능하다면 항상 단독요법이 우선되어야 한다.
   2) 임부
      레비티라세탐으로 임부에서 수행한 적절한 임상시험은 없다.
      레비티라세탐 단독요법에 노출된 임부(약 1800 건이며 이 중 1500 건 이상은 임신 첫 3개월 동안 노출됨)에 대한 임신 관련 등록 연구의 시판 후 자료에서 중대한 선천성 기형에 대한 위험성 증가는 제시되지 않았으나, 최기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없다. 자궁 내에서 레비티라세탐 단독요법에 노출되었던 소아들의 신경발달에 대한 증거는 제한적이지만 현재 일부 역학 연구(약 100명의 자궁내 노출된 소아)에서 신경발달 장애 또는 지연에 대한 위험성 증가는 제시되지 않는다. 동물실험에서 생식독성이 나타났다('12. 기타' 항 참조). 따라서 임신 중 이 약 사용에 대해서는 신중하게 평가되어야 하며, 이 약의 투여에 의한 유익성이 태아의 발달에 끼칠 수 있는 잠재적 위험성을 상회할 경우에만 사용해야 하며 가능한 최저 유효 용량으로 투여하여야 한다.
      임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었다. 농도의 감소는 마지막 3개월 동안 더 뚜렷하게 나타난다.(임신 전 농도의 60%)
   3) 수유부
      레비티라세탐은 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 결정해야 한다.
8. 소아에 대한 투여
   이 약의 12세 미만의 소아 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.
9. 고령자에 대한 투여
   이 약의 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
   레비티라세탐 일반정 임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명이다. 고령자와 젊은이들 사이에서 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자들에 대한 레비티라세탐 일반정의 효과는 충분히 평가되지 않았다.
   레비티라세탐 일반정을 16명의 고령자(61-88세)에 10일 동안 1일 2회 단회 및 반복 경구투여 했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이를 보이지 않았다.
   레비티라세탐은 신장을 통해 배출되는 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 중추신경관련 증상을 경험할 수도 있는데, 특히 이 약물의 치료 초기 또는 약물 용량을 증량할 경우 나타날 수 있다. 그러므로 운전 또는 기계 조작 등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요하다. 가급적, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장된다.
11. 과량투여시의 증상과 처치
    1) 인체에 대한 과량 투여 시 징후, 증상 및 실험실적 결과: 레비티라세탐 과다복용에서 졸음, 초조, 공격성, 의식저하, 호흡저하와 혼수가 관찰되었다.
    2) 과량투여에 대한 처치: 급성 과량 투여 후 구토나 위세척을 통해 흡수되지 않은 약물을 제거해야 한다. 레비티라세탐에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여의 처치는 대증적이고 혈액투석을 포함하는 것이 좋다. 투석기 추출 효율은 레비티라세탐에 대해 60%이고 일차 대사산물에 대해 74%이다.
12. 적용상의 주의
    1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
    2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
13. 의약품 동등성시험 정보
    가. 시험약 에필라탐서방정750밀리그램(레비티라세탐)[삼진제약㈜]과 대조약 케프라엑스알서방정750밀리그램(레비티라세탐)[한국유씨비제약㈜]을 2x2 교차시험으로 각 1정 씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 30명(공복 및 식후)의 혈중 레비티라세탐을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈공복〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-36hr} (μg · hr/mL)	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	케프라엑스알서방정 750밀리그램 (레비티라세탐) [한국유씨비제약㈜]	172.7± 29.3	9.255± 1.999	3.75 (2.00~9.00)	9.39± 2.07
시험약	에필라탐서방정 750밀리그램 (레비티라세탐) [삼진제약(주)]	179.5± 26.7	9.805± 1.727	4.00 (2.00~9.00)	9.09± 1.05
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0019 ~1.0856	log 1.0064 ~1.1255	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=30)
AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈식후〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-36hr} (μg · hr/mL)	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	케프라엑스알서방정 750밀리그램 (레비티라세탐) [한국유씨비제약㈜]	205.0± 26.4	11.84± 1.77	5.75 (4.00~9.03)	8.36± 1.33
시험약	에필라탐서방정 750밀리그램 (레비티라세탐) [삼진제약(주)]	205.9± 22.1	12.15± 1.58	6.00 (4.00~9.00)	8.01± 0.89
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9858 ~1.0291	log 0.9982 ~1.0615	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=30)
AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

    나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 에필라탐서방정500밀리그램(레비티라세탐)[삼진제약(주)]은 대조약 에필라탐서방정750밀리그램(레비티라세탐)[삼진제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
14. 기타
    1) 동물시험에서, 레비티라세탐은 인체 치료용량과 유사하거나 그 이상의 용량에서 독성이 발생했다. 임신과 수유중인 암컷 랫트에 대한 투여는 350mg/kg/day 이상에서 경미한 태아골격이상과 출생 전 · 후에서 신생아의 성장이 지체되었고, 1800mg/kg/day에서는 신생아 사망률이 증가하였고, 신생아의 행동이상이 관찰되었으나 모자독성은 없었다. 기관 발생기간 동안 임신 토끼에 대한 약물 투여는 600mg/kg/day 이상에서 배태자 사망률 및 경미한 태아 골격이상의 발현률이 증가되었고, 1800mg/kg/day에서는 태아 체중을 감소시켰고 태아기형 발현률을 증가시켰다. 200mg/kg/day은 발육에 영향을 주지 않았다. 모자독성은 1800mg/kg/day 용량에서 관찰되었다. 기관발생 기간 동안 임신한 랫트에 약물을 투여했을 때, 3600mg/kg/day에서 태아체중이 감소했고, 태아 골격 변이의 발현은 증가했다. 발육에 영향을 주지 않는 용량은 1200mg/kg/day였다. 본 실험에서 모자독성에 대한 증거는 없었다. 세 번째 임신과 수유 기간 동안 랫트에 약물을 투여할 때, 1800mg/kg/day 용량까지 발육 또는 maternal effect에 이상반응을 야기시키지 않았다.
    2) 랫트를 대상으로 음식물 속에 레비티라세탐 50, 300, 1800mg/kg/day를 함께 104주 동안 투여했다. 최고용량은 mg/㎡ 기준으로 사람의 권장최대용량인(MRHD) 3000mg의 6배에 해당된다. 따라서 전신적인 노출(AUC)도 사람보다 약 6배에 달한다. 랫트 실험결과 발암성의 증거는 없었다. 마우스를 대상으로 음식물과 함께 레비티라세탐 60, 240, 960mg/kg/day을 80주 동안 투여했다(최고용량은 mg/㎡ 또는 노출을 기준으로 MRHD의 2배에 해당된다). 비록 발암성의 증거는 없었지만, 적정용량에 대해 연구되지 않았기 때문에 발암성 반응의 가능성에 대해 충분히 평가되지 않았다.
    3) 중국 햄스터 ovary/HGPRT locus assay의 Ames test나 생체 외 포유동물 세포에서 레비티라세탐은 돌연변이를 유발시키지 않았다. 또한 중국 햄스터 난소세포의 세포분열 중기 염색체의 생체 외 분석과 생체 내 마우스 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 레비티라세탐의 가수분해산물 및 주대사체(ucb L057)은 Ames test나 생체 외 마우스 림프종 시험에서 돌연변이를 유발시키지 않았다.
    4) 수컷과 암컷의 수태 및 생식력은 랫트에 1800mg/kg/day 용량까지 투여했을 때 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다(mg/㎡ 또는 노출을 기준으로 MRHD의 6배에 해당한다.)

■ **저장방법** : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
■ **포장단위** : 30정, 100정
■ **제조원** : 삼진제약(주) – 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 52

※ 본 첨부문서 문안 개정일자(2022년 01월 27일) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.samjinpharm.co.kr)또는 소비자상담실(수신자부담 전화 080-082-1234)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
※ 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 의사 · 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
※ 제품의 사용기한은 제품포장에 따로 표기되어 있습니다.
※ 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.

02022
EMTS- 03-01-2190

SAMJIN 삼진제약주식회사