디 자 인 앤 드	품 목 명	품목번호	버전
	스타레탐정 설명서/500mg/1000mg	701086	221004
규 격	가로 : 160mm 세로 : 300mm		
인 쇄 규 격			
글자포인트 7pt	전문의약품, 원료약품 및 그 분량, 주소, 제품명		
글자포인트 6pt	성 상, 효능 • 효과, 용법 · 용량, 주의사항, 저장방법 행간 : 7pt		
색 상	DIC217, DIC582(먹)		
지종 / 코팅	70g 모조지 또는 상응하는 지종		
후 가 공	없음		
비 고			

명예의 전당
ccm 소비자중심
Since 2009
소비자중심경영 | 공정거래위원회

현대약품은 제약업계 최초
CCM 인증 기업으로서
소비자 중심 경영을 실천합니다.

스타레탐® 정
500mg, 1000mg
(레비티라세탐)

사용설명서
전문의약품
KGMP

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

스타레탐정500mg

■ 유효성분 : 레비티라세탐(USP) ······································ 500mg
■ 동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소의 우지)
■ 기타 첨가제 : 에탄올, 오파드라이 노란색(03B52165), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

스타레탐정1000mg

■ 유효성분 : 레비티라세탐(USP) ······································ 1000mg
■ 동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소의 우지)
■ 기타 첨가제 : 에탄올, 오파드라이 흰색(Y-1-7000), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

[성 상]

스타레탐정500mg : 노란색 타원형의 필름코팅정
스타레탐정1000mg : 흰색의 타원형 필름코팅정

[효능 · 효과]

1. 단독요법

처음 뇌전증으로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)

2. 부가요법

- 기존 1차 뇌전증치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(4세 이상)
- 소아 간대성 근경련 뇌전증(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(12세 이상)
- 특발성 전신성 뇌전증(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(12세 이상)

레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.

[용법 · 용량]

필름코팅정제와 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 3000mg[1일 2회, 1회 1500mg]이다.

부가요법

1.부분발작

성인(18세 이상)및 체중이 50kg이상인 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, 최대권장용량은 1일 3000mg이다.

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 증량할 수 있으며 용량변경은 2주마다 1일 20mg/kg[1회 10mg/kg, 1일 2회] 초과하여 증량 혹은 감량해서는 안된다. 유효한 최저 용량을 복용한다. 체중이 50kg 이상인 소아의 용량은 성인 용량과 같다.
소아와 청소년을 위한 권장용량은 아래 표와 같다.

체중	1일 용량		
	20mg/kg/일 (1일2회)	40mg/kg/일 (1일2회)	60mg/kg/일 (1일2회)
15~20kg(1)	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(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 1,000mg씩 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 50kg이상인 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 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 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 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자

레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량 조절은 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.

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

이후, CLcr은 체표면적(BSA)에 따라 아래와 같이 조정한다.

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

신장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m^2)	1회 용량	용법
정상	≥ 80	500 ~ 1,500mg	1일 2회(12시간간격)
경증	50 ~ 79	500 ~ 1,000mg	1일 2회(12시간간격)
중등증	30 ~ 49	250 ~ 750mg	1일 2회(12시간간격)
중증	〈 30	250 ~ 500mg	1일 2회(12시간간격)
말기신질환투석환자(1)	-	500 ~ 1,000mg	1일 1회(2)

(1) 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.
(2) 투석 후, 250-500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$CLcr\ (mL/min/1.73m^2) = \frac{\text{키(cm)} \times ks}{\text{혈청크레아티닌(mg/dl)}}$$

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 청소율 (ml/min/1.73m^2)	1회 용량 및 용법
정상	≥ 80	10~30mg/kg(0.10~0.30 ml/kg) 1일 2회
경증	50~79	10~20mg/kg(0.10~0.20 ml/kg) 1일 2회
중등증	30~49	5~15mg/kg (0.05~0.15ml/kg) 1일 2회
중증	〈 30	5~10 mg/kg (0.05~0.10ml/kg) 1일 2회
말기신질환투석환자	-	10~20mg/kg(0.10~0.20 ml/kg) 1일 1회(1)(2)

(1) 투여 첫째날에는 15 mg/kg(0.15ml/kg)의 부하용량투여가 권장된다.
(2) 투석 후, 5-10 mg/kg(0.05-0.10ml/kg)의 추가용량 투여가 권장된다.

5. 간장애 환자

경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m^2 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

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 모니터링되어야 한다. 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 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 - 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 뇌전증치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다. 이 약 투여를 중단하는 경우, 성인 및 체중이 50kg이상인 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 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 용량 선택 전에 신기능 검사가 권장된다(용법용량 참조).
3) 혈구수감소(호중구감소증, 무과립구증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증)가 레비티라세탐 투여와 관련되어 있다고 알려져 있으며 일반적으로 투여개시시에 나타난다. 중대한 무력감, 발열, 재발성 감염 또는 응고장애를 경험한 환자의 경우 전혈구수 검사가 권고된다(4.이상반응 4) 시판 후 수집된 이상반응항 참조)

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 비교시 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 이 약과 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

(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 이약 4,000mg/day을 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 조절불가능한 부분발작 발현 뇌전증환자를 대상으로 이 약을 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 레비티라세탐정 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 : 이 약 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 협조운동실조 등의 협조운동장애를 경험했다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐정 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 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, 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, 약물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었다.
레비티라세탐정 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. 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 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 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%, 위약투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 예는 없었으나 이 약 투여 소아환자의 약 3.0% 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 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었다.
행동이상 : 레비티라세탐정 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔마, 이인증, 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	3.0%	1.0%

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 강직-간대 발작

1차성 전신 강직-간대발작이 있는 특발성 전신 뇌전증환자를 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 비정신병적 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 비정신병적 행동장애를 나타낸 환자 중 한명이 공격성으로 인하여 탈락되었다. 비정신병적 기분장애(화냄, 무감동, 우울, 기분 변화, 기분 동요, 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 망상적 행동이 나타났다.
비정신병적 행동장애가 수반되는 다양한 형태의 일차성 전신 뇌전증 환자를 대상으로 한 장기간, 공개시험에서 192명 중 2명의 환자에서 정신병과 유사한 행동이 나타났다. 그 중 한 증례에서 환청과 자살 생각이 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 뇌전증환자가 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 시간이 지남에 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 이상반응을 경험하였다.(위약군 40.2%) 이중 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 이약을 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.
- 간대성 근경련 발작을 가진 성인과 청소년(12~65세)에서 실시된 임상시험에서, 이 약을 투여한 33.3%에서 이상반응을 경험하였으며(위약군 30.0%) 이들은 약물과 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 뇌전증 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(≥1/10,000, 〈1/1,000), 매우드물게(〈1/10,000, 개별보고 포함)).

임상시험에서 보고된 이상반응

발현부위	빈도	이상반응
전신 및 투여부위 상태	매우 흔하게	무력증, 피로
신경계 장애	매우 흔하게	졸음
	흔하게	기억상실, 조화운동불능/운동실조, 경련, 어지러움, 두통, 운동과다증, 떨림, 균형장애, 주의력 장애, 기억 손상
정신계 장애	흔하게	초조, 우울, 감정적 불안정성/기분의 요동, 적개심/공격성, 불면, 신경과민/과민성, 인격장애, 비정상적 사고
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 시술후 합병증	흔하게	상해
감염	흔하게	감염, 비인두염
호흡기계 장애	흔하게	기침
피부 및 피하 조직 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, 착란상태, 공황발작, 불안, 분노
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 중단 후 회복됨)
근골격계 및 결합조직 장애	근육 약화, 횡문근융해* 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)
신장 및 요로 장애	급성 신장 손상

*비-일본인 환자와 비교 시 일본인 환자에서 유병률이 더 높음

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, 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. 일반적주의

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, 가임 능력에 대한 영향은 알려지지 않았다.

6. 상호작용

대사적 상호작용에 대한 생체외 자료에서 이 약은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 치료용량 범위내에 최대혈중농도 이상에서 이 약과 주 대사체는 CYP450 isoform, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않는다. 또한 이 약은 생체외 발프론산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았다. 이 약은 혈장단백질에 결합하지 않고 폭넓게 순환하므로 (단백결합률 〈10%), 단백결합부위에 경쟁하는 다른 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으킬 것 같지 않다.

1) 다른 뇌전증치료제 : 이 약과 기존의 뇌전증치료제 (페니토인, 카바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 라모트리진, 가바펜틴, 프리미돈)와의 상호작용은 위약대조임상시험에서 이 약과 이들 뇌전증치료제의 혈중농도를 측정한 결과, 이 약은 기존 뇌전증치료제의 혈장농도에 영향을 미치지 않았고, 뇌전증치료제도 이 약의 약동학에 영향을 주지 않았다.
2) 경구용피임약 : 이 약(1일 2회, 1회 500mg)은 경구용피임약(0.03mg 에티닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스트렐)의 약동학, 황체형성호르몬의 약동학, 프로게스테론 농도에 영향을 주지 않았고 피임의 효력도 유지시켰다. 경구용피임약의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
3) 디곡신 : 이 약(1일 2회, 1회 1000mg)은 1일 0.25mg의 디곡신의 약동학 및 약력학(ECG)에 영향을 미치지 않았으며, 디곡신의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
4) 와파린 : 이 약(1일 2회, 1회 1000mg)은 R- 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에도 영향을 주지 않았다. 와파린의 병용은 이 약의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
5) 프로베네시드 : 신세뇨관 분비 억제제인 프로베네시드를 1일 4회, 1회 500mg 투여했을 때 이 약의 약동학을 변화시키지 않았다. 대사체인 ucb L057의 Cssmax는 프로베네시드 존재시 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 이 약의 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, 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, 레비티라세탐을 부가요법으로 투여시, 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

이 약물의 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) 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 증가를 제시하지는 않았으나, 최기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없다. 여러 뇌전증치료제의 병용요법은 단일요법보다 선천성 기형 위험성이 높게 나타나므로, 단일요법을 고려해야 한다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면, 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다. 다른 뇌전증치료제와 마찬가지로, 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%) 한편, 복용중인 뇌전증치료제를 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 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

경구용 제제는 1개월 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 확립되지 않았다.

9. 노인에 대한 투여

임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명이다. 고령자와 젊은이들 사이에서 안전성은 전체적으로 차이가 없었다. 고령자들에 대한 이 약의 효과는 충분히 평가되지 않았다.
16명의 고령자(61-88세)에 10일 동안 1일 2회 단회 및 반복 경구투여 했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이를 보이지 않았다. 이 약은 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 추출효율은 레비티라세탐에 대해 60%이고 일차 대사산물에 대해 74%이다.

12. 기타

1) 동물시험에서, 이 약은 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. 기관발생기간동안 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 기간동안 랫트에 약물을 투여할 때, 1800mg/kg/day용량까지 발육 또는 maternal effect에 이상반응을 야기시키지 않았다.
2) 랫트를 대상으로 음식물 속에 레비티라세탐 50, 300, 1800mg/kg/day를 함께 104주 동안 투여했다. 최고용량은 mg/m2 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/m2 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 생체외 포유동물 세포에서 이 약은 돌연변이를 유발시키지 않았다. 또한 중국 햄스터 난소세포의 세포분열 중기 염색체의 생체외 분석과 생체내 마우스 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 이 약의 가수분해산물 및 주대사체(ucb L057)은 Ames test나 생체외 마우스 림프종 시험에서 돌연변이를 유발시키지 않았다.
4) 수컷과 암컷의 수태 및 생식력은 랫트에 1800mg/kg/day 용량까지 투여했을 때 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다(mg/m2 또는 노출을 기준으로 MRHD의 6배에 해당한다.)

13. 적용상의 주의

1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

[포장단위] 30정 , 120정

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

*이 약은 물과 함께 복용하십시오.
*구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
*오용을 막고, 품질을 보호, 유지하기 위해서 다른 용기에 넣지 마십시오.
*어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여 주십시오.
*이 약을 투여함으로써 알레르기 증상(발진, 발적, 가려움)이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 약사 또는 의사와 상의하십시오.
*이 제품의 내용에 대한 문의는 구입처나 사용설명서에 표시된 제품문의처로 문의하여 주십시오.
*이 사용설명서 개정연월일(2022년 12월 13일) 이후 변경된 내용은 현대약품 홈페이지 (http://www.hyundaipharm.co.kr)나 제품문의처(1666-9979)에서 확인하실 수 있습니다.
* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (☎14-3330, 1644-6223)

제조자 : 현대약품주식회사
충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55

현대약품(주)

♣제품문의처 : ☎ 1666-9979
사용설명서 개정연월일 : 2022. 12. 13