1

케프렙톨® 서방정 500mg
3018258-0

7

10

전문의약품

KGMP 적격업체 제품

# 케프렙톨® 서방정 500mg

## 레비티라세탐 500mg

■ **원료약품의 분량** : 1정 중
- 유효성분 : 레비티라세탐(USP) ······ 500.00mg
- 첨가제(동물유래) : 유당수화물
- 기타 첨가제 : 경질무수규산, 글리세릴베헤네이트, 오파드라이II흰색(85F18378), 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

■ **성상** : 흰색의 타원형 서방성 필름코팅정제

■ **효능·효과**
부가요법
기존 1차 간질치료제 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 복용합니다.
이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용합니다.
1일 용량은 1일 1회 복용합니다.
부가요법
1. 부분발작
성인(18세 이상) 및 체중이 50kg 이상인 청소년(12~17세)
이 약은 1일 1회 1,000mg으로 투여를 시작합니다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1회 1,000mg씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3,000mg입니다.
2. 신장애 환자
레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장 기능에 따라 개별적으로 투여합니다.
성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조합니다.
표를 이용하기 위해서 환자의 크레아티닌 청소율($CL_{cr}$, mL/min) 값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있습니다.

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

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

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

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 않습니다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있습니다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지량을 50% 감량하는 것이 좋습니다.
4. 고령자(65세 이상)
신기능이 악화된 노인 환자에서 용량조정이 권장됩니다.

■ **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 모니터링 되어야 합니다. 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련됩니다. 따라서 처방자는 항간질약 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병 간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려합니다.
2) 신경정신과적 이상반응
부분발작
성인 - 경구용 레비티라세탐은 1) 졸음, 피로, 2) 협조운동장애, 3) 행동이상 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킬 수 있습니다. 졸음, 무력증, 협조운동장애는 레비티라세탐 일반정 투여 후 첫 4주 이내에 가장 빈번히 발생하였습니다.
소아 - 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아환자에 있어, 졸음, 피로, 행동이상이 나타났습니다.
3) 투약 중단
이 약을 포함한 간질치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 합니다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.**
1) 이 약의 주성분이나 다른 피롤리돈 유도체 또는 다른 구성성분에 과민 반응이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 이 약을 투여하면 안 됩니다.

**3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.**
1) 레비티라세탐을 투여받은 환자에서 자살, 자살 시도 및 자살 상상이 보고되었습니다. 우울 및/또는 자살 상상의 증상이 있는 경우 처방의에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 합니다.
2) 신장애 환자에 이 약을 투여하는 경우 용량 조정이 필요할 수 있습니다. 중증의 간장애 환자에서는 용량선택 전에 신기능 검사가 권장됩니다(용법·용량 참조).
3) 혈구수감소(호중구감소증, 무과립구증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증)가 레비티라세탐 투여와 관련되어 있다고 알려져 있으며 일반적으로 투여개시 시에 나타납니다. 중대한 무력감, 발열, 재발성 감염 또는 응고장애를 경험한 환자의 경우 전혈구수 검사가 권고됩니다('4. 이상반응 5) 시판 후 수집된 이상반응' 항 참조).

**4. 이상반응**
1) 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보입니다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,863명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였습니다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미합니다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었습니다. 그러나 자살 예수가 너무 적어 레비티라세탐과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없습니다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었습니다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었습니다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았습니다.
2) 신경정신과적 이상반응
레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있습니다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있습니다.
(1) 부분발작
- 성인
졸음, 피로 :
- 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자의 8%, 위약을 투여한자는 3%에서 졸음이 보고되었습니다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단하거나 투여용량을 감소한 환자는 없었습니다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있습니다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있습니다.
- 위약대조 시험에서 레비티라세탐 일반정을 투여한 성인환자는 14.8%, 위약투여환자는 8.4%에서 졸음이 보고되었습니다. 3,000mg/day까지 용량반응은 명확하지 않습니다. 용량을 적정하지 않은 임상시험에서 레비티라세탐 일반정 4,000mg/day을 투여받은 환자의 45%가 졸음을 나타내었으며, 0.3%가 졸음으로 심각한 이상반응을 나타내었습니다. 졸음 때문에 약물투여를 중단한 환자는 3%였으며, 투여용량을 감소한 환자는 1.4%였습니다(위약군 각각 0.7%, 0.9%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 0.3%는 졸음 때문에 입원했습니다. 국내에서 실시된 조절불가능한 부분발작 발현 간질환자를 대상으로 레비티라세탐 일반정을 투여한 비대조 3상 임상시험(n=100) 결과, 졸음의 발생빈도는 36.0%(36/100)로 동일한 디자인으로 진행된 외국의 비대조 임상시험(n=1,541)에서 보고된 발현률(18.8%)보다 유의하게 높았습니다. 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%였습니다.

협조운동장애 :
- 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자에서 협조운동장애는 나타나지 않았습니다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있습니다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있습니다.
- 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 3.4%가 운동실조증, 비정상적 보행, 협조운동실조 등의 협조운동장애를 경험했습니다(위약군 1.6%). 위약대조시험에서 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 0.4%가 운동실조증 때문에 약물투여를 중지했습니다(위약군 0%). 레비티라세탐 일반정 투여군은 0.7%, 위약투여군은 0.2%에서 협조운동장애 때문에 용량을 감소했습니다. 이 약 투여환자 중 1명은 기존의 운동실조증이 악화되어 입원했습니다. 이러한 증상은 치료 시작 후 첫 4주간 가장 빈번하게 발생하였습니다.
- 환자의 협조운동장애 여부를 모니터링하여야 하며, 이 약이 미치는 영향에 대한 충분한 경험이 쌓일 때까지 적절히 알려야 합니다. 또한 운전이나 기계조작에 대해 부정적인 영향을 판단하기 위해 이 약에 대한 충분한 경험이 있을 때까지 운전이나 기계조작은 하지 않도록 권고합니다.

행동이상 :
- 부분발작 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 레비티라세탐 서방정을 투여한 환자의 7%에서 비정신병성 증상(과민성, 공격)이 보고되었고, 위약군에서는 보고되지 않았습니다. 이 약을 투여받은 환자의 7%가 과민성을 나타내었으며, 1%에서 공격이 보고되었습니다. 이러한 이상반응으로 인해 약물투여를 중단하거나 투여용량을 감소한 환자는 없었습니다. 레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있습니다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있습니다.
- 위약대조시험에서 정신병적 증상을 경험한 환자는 레비티라세탐 일반정 투여군 0.7%, 위약군 0.2%였으며, 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 2명(0.3%)이 입원했고, 약물투여를 중지했습니다. 정신병과 관련한 2개 이상반응은 약물 투여 후 첫 주 내에 발생하였고, 약물 중단 후 1~2주내에 사라졌습니다. 환각과 관련된 2개 다른 이상반응은 1~5개월 후에 발생했고, 약물투여를 유지하는 동안 2~7일 내에 해결되었습니다. 정신병적 우울증을 경험한 환자 1명은 1개월 내에 발생하였고, 약물 투여하는 동안 45일 내에 해결되었습니다.
레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 13.3%가 공격, 초조, 분노, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 과민성 등 행동학적 증상을 경험했습니다(위약군 6.2%). 이들 환자 중 1/2이상이 첫 4주 이내에 이와 같은 이상반응을 보고했습니다. 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 1.7%가 약물투여를 중지했고, 0.8%가 용량을 감소시켰습니다(위약군 각각 0.2%, 0.5%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 총 0.8%가 심각한 행동적 이상반응을 나타내어 입원하였습니다(위약군 0.2%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 4명(0.5%)이 자살을 시도했습니다(위약군 0%). 이 환자들 중 1명이 자살하였고 나머지 3명의 환자는 이상반응 때문에 약물을 중단하거나 용량을 감소하지 않았습니다. 이 이상반응은 환자가 4주에서 6개월 동안 치료받은 후에 발생하였습니다.
- 소아
졸음, 피로 :
- 소아를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조시험에서 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아 환자는 22.8%, 위약투여환자는 11.3%에서 졸음이 보고되었습니다. 본 임상시험의 설계로는 용량-반응 효과를 정확하게 평가할 수 없었습니다. 졸음으로 인해 치료를 중단한 예는 없었으나 레비티라세탐 일반정 투여 소아환자의 약 3.0% 및 위약 투여 환자 3.1%에서 졸음으로 인해 용량이 감소되었습니다.
무력증 :
- 레비티라세탐 일반정을 투여한 소아환자 8.9%에서, 위약투여 환자 3.1%에서 무력증이 보고되었습니다. 무력증으로 치료를 중단한 환자는 없었으나 레비티라세탐 일반정 투여 소아 환자의 3.0% 및 위약 투여환자 0%에서 무력증으로 인해 용량이 감소되었습니다.
행동이상 :
- 레비티라세탐 일반정 투여환자의 총 37.6%가 초조, 불안, 감정둔마, 이인증, 우울, 감정적 불안정성, 적개심, 운동과다증, 신경과민, 신경증, 인격장애 등 행동 증상을 경험했습니다(위약군 18.6%). 레비티라세탐 일반정 투여환자 중 1명이 자살관념을 경험했습니다.

| | 레비티라세탐 일반정 투여군 | 위약 투여군 |
|---|---|---|
| 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 중단했습니다. 레비티라세탐 일반정 투여환자 10.9%, 위약투여환자 6.2%가 중단 또는 용량감소와 관련된 행동 증상을 경험했습니다.
3) 심각한 피부반응
레비티라세탐을 투여 받은 소아와 성인에서 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과 중독성 표피 괴사증(toxic epidermal necrolysis, TEN)을 포함한 심각한 피부반응이 보고되었습니다. 발현 기간은 평균 14~17일이었으나, 발생례는 약물 투여 시작 이후 적어도 4개월 후에 보고되었습니다. 또한 레비티라세탐의 재투여로 인한 심각한 피부반응의 재발도 보고되었습니다. 발진과 레비티라세탐의 투여 간의 명확한 상관관계가 없음이 확인되지 않는 이상, 발진이 처음 확인되는 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 만약 SJS 또는 TEN으로 의심되는 증상이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 다른 약물로의 변경을 고려해야 합니다.
4) 임상시험에서 보고된 이상반응
(1) 레비티라세탐 서방정의 이상반응
부분발작 환자를 대상으로 레비티라세탐 서방정의 위약대조 임상시험을 실시하였습니다. 레비티라세탐 서방정과 다른 항간질약 병용투여 시 위약군에 비해 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 신경과민 및 졸음이었습니다.
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 중단했습니다. 레비티라세탐 서방정 투여군에서 위약 투여군에 비해 빈번히 발생하였고 치료 중단을 야기한 이상반응은 무기력, 간질, 구강 궤양, 발진 및 호흡부전이었습니다. 각각의 이상반응은 레비티라세탐 서방정의 투여 중단을 야기하였습니다.
레비티라세탐 서방정의 임상 경험이 레비티라세탐 일반정에 비해 현저히 적은 관계로, 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정의 임상시험에서 보고되지 않았을 수 있습니다. 레비티라세탐 일반정 임상시험에서 보고된 이상반응이 레비티라세탐 서방정 투여 시 발생할 가능성이 있습니다.
(2) 레비티라세탐 일반정의 이상반응
레비티라세탐 일반정은 3,000명 이상의 피험자 및 환자에 투여되었습니다. 1,023명의 간질환자가 대조 임상연구에 참여하였습니다.
- 경구제로 성인 부분발작환자를 대상으로 실시된 임상시험으로부터 얻은 통합 안전성 자료에 의하면, 레비티라세탐 일반정을 투여한 46.4%(위약군 42.2%)에서 이상반응을 경험하였습니다. 중대한 이상반응은 레비티라세탐 일반정을 투여한 2.4%(위약군 2.0%)에서 나타났으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 졸음, 무력증 및 어지러움이었습니다. 통합 안전성 분석에서, 명백한 용량-반응관계는 없었습니다. 그러나 이상반응과 관련된 중추신경계의 발현 및 중증도는 시간이 지남에 따라 감소하였습니다.
- 레비티라세탐 일반정의 단독요법 시 환자의 49.8%가 적어도 한가지의 약물과 관련된 이상반응을 경험하였습니다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로와 졸음이었습니다.
- 부분발작을 가진 소아(4~16세)에서 실시된 임상자료에 의하면, 레비티라세탐 일반정을 투여한 55.4%의 환자에서 이상반응을 경험하였습니다(위약군 40.2%). 이 중 중대한 이상반응은 0.0%였습니다(위약군 1.0%). 소아 모집단에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 적개심, 신경과민, 감정적 불안정성, 초조, 식욕부진, 무기력, 두통이었습니다. 성인보다 소아에서 더욱 빈번하게 발생한 행동이상 및 정신병적 이상반응을 제외하고 소아 환자에서의 안전성 결과는 성인에서의 안전성 결과와 일치하였습니다(38.6% vs 18.6%). 그러나, 상대적 위험은 성인과 비교할 때 유사하였습니다.
- 부분발작을 가진 소아(1개월~4세)에서 실시된 임상자료에 따르면 레비티라세탐 일반정을 투여한 환자의 21.7%, 위약을 투여한 환자 7.1%에서 이상반응을 경험하였습니다. 이 중 중대한 이상반응은 없었습니다. 장기추적시험(N01148) 동안 1개월~4세 소아에서 가장 빈번한 이상반응은 신경과민(7.9%), 경련(7.2%), 졸음(6.6%), 정신운동과활성(3.3%), 수면 장애(3.3%), 공격성(3.3%)이었습니다. 1개월~4세의 소아 환자에서의 안전성 결과는 4~16세 소아에서의 안전성 프로파일과 일치하였습니다.
- 성인과 소아에서 실시된 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도는 아래와 같습니다(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 | 매우 흔하게 | 무력증, 피로 |
| 신경계 장애 | 매우 흔하게 | 졸음 |
| | 흔하게 | 기억상실, 조화운동불능/운동실조, 경련, 어지러움, 두통, 운동과다증, 떨림, 균형 장애, 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 시술 후 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 |

5) 시판 후 수집된 이상반응
레비티라세탐 일반정의 시판 후 경험에서 신경계 및 정신과 질환 유해사례가 가장 빈번하게 보고되었습니다. 위의 임상시험에서 보고된 이상반응 이외에 추가로 시판 후 경험을 통해 보고된 이상반응은 아래와 같습니다.

| 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 Phophokinase) 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 요로 장애 | 급성 신장 손상 |

*비-일본인 환자와 비교 시 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/4,896명, 438건)이었고, 주된 유해사례는 졸음 2.23%(109명/4,896명, 110건), 경련 1.21%(59명/4,896명, 59건), 어지러움 1.04%(51명/4,896명, 52건), 두통 0.59%(29명/4,896명, 30건)이었습니다. 발현된 유해사례의 대부분이 경증 및 중등증이었습니다.
- 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 7.25%(355명/4,896명, 406건)이었으며, 주된 약물유해반응은 졸음 2.23%(109명/4,896명, 110건), 경련 1.06%(52명/4,896명, 52건), 어지러움 0.98%(48명/4,896명, 49건), 두통과 과민성이 각각 0.49%(24명/4,896명, 25건)이었습니다.
- 중대한 유해사례에는 자살기도와 폐렴증이 각각 1건씩 보고되었으며, 그 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례로는 자살기도가 1건 보고되었습니다.
- 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.39%(19명/4,896명, 20건)로 변비, 두근거림, 실어증, 운동장애, 충동행동, 정신운동지연, 부종, 입술염, 복부팽만, 위장관계 장애, 침과다분비, 두드러기, 폐렴증, 근골격계 경직, 목통증, 빈뇨증, 호흡곤란이 보고되었습니다.

**5. 일반적 주의**
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 합니다.
2) 현재까지 나와 있는 임상자료에 의하면, 소아에 대해 성장 및 사춘기에 대한 영향은 없었습니다. 그러나, 장기 투여 시, 학습능력, 지능, 성장, 내분비기능, 사춘기, 가임 능력에 대한 영향은 알려지지 않았습니다.

**6. 상호작용**
대사적 상호작용에 대한 생체외 자료에서 레비티라세탐은 약동학적 상호작용이 일어나지 않았습니다. 치료용량 범위내에 최대혈중농도 이상에서 레비티라세탐과 주대사체는 CYP450 isoform, epoxide hydrolase, UDP-glucuronidation 효소에 대하여 억제제뿐만 아니라 고친화성 기질로도 작용하지 않습니다. 또한 레비티라세탐은 생체 외 발프론산의 glucuronidation에 영향을 주지 않았습니다. 레비티라세탐은 혈장단백질에 결합하지 않고 폭넓게 순환하므로(단백결합률 < 10%), 단백결합부위에 경쟁하는 다른 약물과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으킬 것 같지 않습니다.
1) 다른 간질치료제 : 레비티라세탐 일반정과 기존의 간질치료제(페니토인, 카바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 라모트리진, 가바펜틴, 프리미돈)와의 상호작용은 위약대조임상시험에서 레비티라세탐 일반정과 이들 간질치료제의 혈중농도를 측정한 결과, 레비티라세탐 일반정은 기존 간질치료제의 혈장농도에 영향을 미치지 않았고 간질치료제도 레비티라세탐 일반정의 약동학에 영향을 주지 않았습니다.
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 유지시켰습니다. 경구용 피임약의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았습니다.
3) 디곡신 : 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 1,000mg)은 1일 0.25mg의 디곡신의 약동학 및 약력학(ECG)에 영향을 미치지 않았으며, 디곡신의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았습니다.
4) 와파린 : 레비티라세탐 일반정(1일 2회, 1회 1,000mg)은 R- 및 S-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 프로트롬빈 시간에도 영향을 주지 않았습니다. 와파린의 병용은 레비티라세탐 일반정의 약동학에도 영향을 미치지 않았습니다.
5) 프로베네시드 : 신세뇨관 분비 억제제인 프로베네시드를 1일 4회, 1회 500mg 투여했을 때 레비티라세탐 일반정의 약동학을 변화시키지 않았습니다. 대사체인 ucb L057의 Cssmax는 프로베네시드 존재 시 약 2배가 되었고, 뇨에서 미변화체로 배출된 약물의 비율은 같았습니다. ucb L057의 신클리어런스는 60% 감소하였는데 ucb L057의 경쟁적인 세뇨관 분비억제와 관련 있는 것 같습니다. 프로베네시드에 대한 레비티라세탐의 영향은 연구되지 않았습니다.
6) 메토트렉세이트 : 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 병용투여는 메토트렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메토트렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/연장시킨다고 매우 드물게 보고 되었습니다. 두 약물을 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 합니다.
7) 소아에 대한 약동학적 연구
성인에서 실시된 약동학적 연구와 일치하며, 레비티라세탐 일반정을 60mg/kg/day까지 투여한 소아 환자에서, 임상적으로 유의하게 약물상호작용에 대한 명백한 증거는 없었습니다. 4~17세의 간질을 가진 소아 및 청소년에서 약동학적 상호작용을 후향적으로 평가한 결과, 레비티라세탐 일반정을 부가요법으로 투여 시, 병용 투여된 카바마제핀과 발프론산에 대한 항정상태의 혈청농도에 영향을 미치지 않음을 확인하였습니다. 그러나 자료에 의하면, 효소를 유도하는 간질치료제는 소아에서 레비티라세탐의 클리어런스를 22%가량 증가시키는 것으로 나타났습니다. 용량 적정은 필요하지 않습니다.
8) 기타
레비티라세탐의 흡수에 대한 제산제의 영향에 대한 자료는 없으며, 음식물에 의해 흡수정도에 영향을 받지 않으나, 흡수율은 약간 감소됩니다. 알코올과의 상호작용에 대한 자료는 없습니다.

**7. 임부 및 수유부에 대한 투여**
1) 임부
레비티라세탐 서방정으로 임부에서 수행한 적절한 임상시험은 없습니다.
여러 전향적 임신 관련 등록 연구의 시판 후 자료에서 임신 첫 3개월 동안 레비티라세탐 일반정을 단독요법으로 투여한 1,000명 이상의 여성에 대한 결과가 제시되었습니다. 전반적으로 이 자료는 중대한 선천성 기형에 대한 위험성에 대한 실제적인 증가를 제시하지는 않았으나, 최기형성 위험을 완전히 배제할 수는 없습니다. 여러 간질치료제의 병용요법은 단일요법보다 선천성 기형 위험성이 높게 나타나므로, 단일요법을 고려해야 합니다. 동물시험에서 생식독성이 나타났습니다. 임상적으로 필요한 경우가 아니면, 임신 중에 이 약물을 사용하셔서는 안 됩니다.
다른 간질치료제와 마찬가지로, 임신 중의 생리적 변화는 레비티라세탐 농도에 영향을 미칠 수 있습니다. 임신 중 감소된 레비티라세탐 농도에 대한 보고가 있었습니다. 농도의 감소는 마지막 3개월 동안 더 뚜렷하게 나타납니다(임신 전 농도의 60%).
한편, 복용 중인 간질치료제를 중단하는 경우, 질환의 악화를 유발할 수 있으며, 이로 인해 임부 및 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다.
2) 수유부
레비티라세탐은 모유를 통해 배설되며 수유 중에 유아의 중대한 이상반응에 대한 잠재성 때문에 모유 수유는 권장되지 않습니다. 따라서 수유부에 있어 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 지, 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 합니다.

**8. 소아에 대한 투여**
이 약의 12세 미만의 소아 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

**9. 고령자에 대한 투여**
이 약의 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.
레비티라세탐 일반정 임상시험에 참여한 65세 이상 환자는 347명입니다. 고령자와 젊은이들 사이에서 안전성은 전체적으로 차이가 없었습니다. 고령자들에 대한 레비티라세탐 일반정의 효과는 충분히 평가되지 않았습니다.
레비티라세탐 일반정을 16명의 고령자(61~88세)에 10일 동안 1일 2회 단회 및 반복 경구투여 했을 때 연령과 관련한 약동학적 차이를 보이지 않았습니다.
레비티라세탐은 신장을 통해 배출되는 것으로 알려졌고, 이 약에 대한 이상반응의 위험은 신장애 환자에서 더 높을 수 있습니다. 고령자는 신기능이 감소되었기 때문에 신중하게 용량을 선택해야 합니다.

**10. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향**
운전이나 기계조작능력에 미치는 영향에 대한 임상시험은 실시되지 않았습니다. 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 있습니다. 그러므로 운전 또는 기계 조작 등의 작업을 하는 경우는 주의가 필요합니다. 가급적, 운전이나 기계조작 또는 다른 위험한 작업을 피하도록 권장됩니다.

**11. 과량투여시의 처치**
1) 인체에 대한 과량 투여 시 징후, 증상 및 실험실적 결과 : 레비티라세탐 과다복용에서 졸음, 초조, 공격성, 의식저하, 호흡저하와 혼수가 관찰되었습니다.
2) 과량투여에 대한 처치 : 급성 과량 투여 후 구토나 위세척을 통해 흡수되지 않은 약물을 제거하여야 합니다. 레비티라세탐에 대한 특별한 해독제는 없습니다. 과량 투여의 처치는 대증적이고 혈액투석을 포함하는 것이 좋습니다. 투석기 추출 효율은 레비티라세탐에 대해 60%이고 일차 대사산물에 대해 74%입니다.

**12. 의약품동등성시험 정보**
가. 시험약 레비티라세탐서방정500밀리그램[환인제약㈜]과 대조약 케프라엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐)[한국유씨비제약(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 29명(공복) 및 28명(식후)의 혈중 레비티라세탐을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, $C_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.
〈공복〉

| 구분 | | 비교평가항목: $AUC_{0-48hr}$ (μg·hr/mL) | 비교평가항목: $C_{max}$ (μg/mL) | 참고평가항목: $T_{max}$(hr) | 참고평가항목: $t_{1/2}$(hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 대조약 | 케프라엑스알서방정 500밀리그램 [한국유씨비제약(주)] | 107.9 ± 15.6 | 6.529 ± 0.900 | 4.00 (2.00 - 7.00) | 8.51 ± 1.11 |
| 시험약 | 레비티라세탐서방정 500밀리그램 [환인제약㈜] | 110.7 ± 13.8 | 7.522 ± 1.265 | 3.50 (1.00 - 8.00) | 7.95 ± 0.87 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 - log 1.25) | | log 0.9991 - 1.0608 | log 1.0918 - 1.2055 | - | - |

(AUC, $C_{max}$, $t_{1/2}$ : 평균값±표준편차, $T_{max}$ : 중앙값(범위), n=29)
$AUC_t$ : 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: $AUC_{0-48hr}$ (μg·hr/mL) | 비교평가항목: $C_{max}$ (μg/mL) | 참고평가항목: $T_{max}$(hr) | 참고평가항목: $t_{1/2}$(hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 대조약 | 케프라엑스알서방정 500밀리그램 [한국유씨비제약(주)] | 106.8 ± 11.4 | 6.927 ± 0.610 | 5.50 (4.00 - 8.00) | 8.01 ± 0.84 |
| 시험약 | 레비티라세탐서방정 500밀리그램 [환인제약㈜] | 108.4 ± 10.0 | 8.119 ± 1.052 | 5.00 (4.00 - 6.00) | 7.63 ± 0.61 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 - log 1.25) | | log 0.9976 - 1.0340 | log 1.1205 - 1.2154 | - | - |

(AUC, $C_{max}$, $t_{1/2}$ : 평균값±표준편차, $T_{max}$ : 중앙값(범위), n=28)
$AUC_t$ : 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

**13. 기타**
1) 동물시험에서, 레비티라세탐은 인체 치료용량과 유사하거나 그 이상의 용량에서 독성이 발생했습니다. 임신과 수유 중인 암컷 랫드에 대한 투여는 350mg/kg/day 이상에서 경미한 태아골격이상과 출생 전·후에서 신생아의 성장이 지체되었고, 1,800mg/kg/day에서는 신생아 사망률이 증가하였고, 신생아의 행동이상이 관찰되었으나 모자독성은 없었습니다. 기관 발생기간 동안 임신 토끼에 대한 약물 투여는 600mg/kg/day 이상에서 배태자 사망률 및 경미한 태아 골격이상의 발현률이 증가되었고, 1,800mg/kg/day에서는 태아 체중을 감소시켰고 태아기형 발현률을 증가시켰습니다. 200mg/kg/day은 발육에 영향을 주지 않았습니다. 모자독성은 1,800mg/kg/day 용량에서 관찰되었습니다. 기관발생 기간 동안 임신한 랫드에 약물을 투여했을 때, 3,600mg/kg/day에서 태아체중이 감소했고, 태아 골격 변이의 발현은 증가했습니다. 발육에 영향을 주지 않는 용량은 1,200mg/kg/day였습니다. 본 실험에서 모자독성에 대한 증거는 없었습니다. 세 번째 임신과 수유 기간 동안 랫드에 약물을 투여할 때, 1,800mg/kg/day 용량까지 발육 또는 maternal effect에 이상반응을 야기시키지 않았습니다.
2) 랫드를 대상으로 음식물 속에 레비티라세탐 50, 300, 1,800mg/kg/day를 함께 104주 동안 투여했습니다. 최고용량은 mg/m² 기준으로 사람의 권장최대용량인(MRHD) 3,000mg의 6배에 해당됩니다. 따라서 전신적인 노출(AUC)도 사람보다 약 6배에 달합니다. 랫드 실험결과 발암성의 증거는 없었습니다. 마우스를 대상으로 음식물과 함께 레비티라세탐 60, 240, 960mg/kg/day를 80주 동안 투여했습니다(최고용량은 mg/m² 또는 노출을 기준으로 MRHD의 2배에 해당됩니다). 비록 발암성의 증거는 없었지만, 적정용량에 대해 연구되지 않았기 때문에 발암성 반응의 가능성에 대해 충분히 평가되지 않았습니다.
3) 중국 햄스터 ovary/HGPRT locus assay의 Ames test나 생체 외 포유동물 세포에서 레비티라세탐은 돌연변이를 유발시키지 않았습니다. 또한 중국 햄스터 난소세포의 세포분열 중기 염색체의 생체 외 분석과 생체 내 마우스 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았습니다. 레비티라세탐의 가수분해산물 및 주대사체(ucb L057)은 Ames test나 생체 외 마우스 림프종 시험에서 돌연변이를 유발시키지 않았습니다.
4) 수컷과 암컷의 수태 및 생식력은 랫드에 1,800mg/kg/day 용량까지 투여했을 때 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았습니다(mg/m² 또는 노출을 기준으로 MRHD의 6배에 해당합니다.)

**14. 적용상의 주의**
1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

■ **저장방법** : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ **포장단위** : 30, 100정

Ⓡ=등록상표

■ **제품문의처** : 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

* 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

* 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

* 이 첨부문서 개정일자(2018년 12월 20일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2018. 12. 20
3018258-0

제조판매원 환인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50