사용상의주의사항

1.경고

1) 자살충동 및 자살행동

이 약을 포함한 항뇌전증약물(AEDs)로 해당 적응증에 대한 치료를 받는 환자에서 자살충동 및 자살행동이 보고되었다. 항뇌전증약물에 대한 무작위배정 위약 대조 시험의 메타분석에서도 자살충동 및 자살행동 위험의 미미한 증가가 확인되었다. 이 위험의 작용기전은 알려져 있지 않으며 밝혀진 자료에 따르면 이 약에 의한 위험 증가 가능성을 배제할 수 없다.

자살충동 및 자살행동의 징후에 대해 환자를 모니터링해야 하며 적절한 치료를 고려해야 한다. 자살충동 또는 자살행동의 징후가 발생할 경우 의학적 권고를 받을 수 있도록 환자(및 환자보호자)에게 알려야 한다.

2) 신경정신과적 이상반응

이 약은 졸음, 피로, 어지러움, 협조운동장애 등의 중추신경계 이상반응을 발생시킨다. 졸음과 피로는 이 약 투여 초기에 빈번히 발생하나, 치료 기간 중 어느 때라도 발생할 수 있다.

3) 투약중단

이 약을 포함한 항뇌전증치료제는 발작 빈도가 증가되는 잠재성을 최소화하기 위해 점진적으로 중단해야 한다. (용법·용량 참조)

2. 다음 환자는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 다른 피롤리돈 유도체 또는 다른 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) (정제) 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 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애

간장애환자에서 이 약의 투여에 관한 임상 자료는 제한적이다. 간장애 환자에 대해 용량 조절이 권장된다(용법·용량 참조)

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

간질 환자에 대한 모든 대조 및 비대조 시험에서, 2388명의 시험대상자가 이 약을 투여 받았고, 이 가운데 1740명은 6개월 이상, 1363명은 12개월 이상, 923명은 24개월 이상, 733명은 36개월 이상, 569명은 60개월 (5년) 이상 투여 받았다.

부분발작 성인 환자에 대한 여러 위약 대조 부가요법 시험에서 총 1558 (1099명은 이 약으로, 459명은 위약 투여) 중 이 약을 투여한 환자의 68.3%와 위약을 투여한 환자의 62.1%가 이상사례를 경험하였다.

이 약 투여 시 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(>10%)은 다음과 같았다: 졸음(14.3%) 및 어지러움(11.0%). 이는 일반적으로 경증 내지 중등증이었다. 졸음과 피로는 용량 증가에 따라 높은 발생률이 보고되었다. 치료 후 처음 7일 동안 보고된 이상반응의 유형은 전체 치료기간 동안 보고된 것과 비슷하였다.

이상반응으로 인한 투여 중단율은 무작위로 이 약 50 mg/day, 100 mg/day 및 200 mg/day 투여된 환자에서 각각 6.0%, 7.4% 및 6.8%였고 위약 환자에서 3.5%였다. 투여중단을 발생시킨 가장 빈번하게 발생된 약물이상반응은 어지러움이었다.

2) 이상반응 일람표

아래 표1에 위약 대조 임상시험에서 발생률이 2% 이상이거나, 위약군보다 발생률이 높거나, 발생률은 낮지만 중요하다고 판단되는 기타 이상반응의 빈도를 기관별로 분류하였다

빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100). 각각의 빈도 그룹에서, 이상반응은 중대성 감소 순으로 제시되어 있다.

표1. 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

기관	빈도	이상반응
감염	흔하게	인플루엔자
면역계 장애	흔하지 않게	제1형 과민반응
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	호중구감소증
대사 및 영양 장애	흔하게	식욕감소
정신계 장애	흔하게	우울증, 불안, 과민, 불면증
	흔하지 않게	자살충동, 정신병적 증상, 공격성, 초조
신경계 장애	매우 흔하게	졸음, 어지러움
	흔하게	경련, 현기증
호흡기계 장애	흔하게	상기도감염, 기침
위장관계 장애	흔하게	오심, 구토, 변비
전신 및 투여부위 상태	흔하게	피로
피부 및 피하조직 질환	빈도불명	스티븐스 존슨 증후군(SJS)

3) 특정 이상 반응에 대한 기술

호중구감소증: 이 약 투여 환자의 0.5% (6/1099) 및 위약 투여 환자의 0% (0/459)에서 보고되었다.

자살충동: 이 약 투여 환자의 0.3% (3/1099)와 위약 투여 환자의 0.7% (3/459)에서 보고되었다. 뇌전증 환자에 대한 이 약의 단기 임상시험에서, 자살 및 자살시도의 증례는 없었으나 공개 연장 시험에서 보고되었다.

과민반응: 즉시형 (제1형) 과민반응과 관련된 반응이 임상시험에서 소수의 이 약 투여 환자 (9/3022)에서 보고되었다.

5. 일반적주의

1) 이 약을 포함한 항뇌전증약물(AEDs)을 복용하는 환자에서 자살충동 혹은 자살행동의 위험성이 증가한다. 해당 적응증으로 항뇌전증약물(AEDs)를 복용하는 환자의 경우 우울증, 자살충동 혹은 자살행동 또는 기분이나 행동에 있어 어떠한 비정상적인 변화의 악화 혹은 발생에 대해 모니터링 해야한다.

2) 중증 피부 이상 반응(SCARs)(스티븐스 존슨 증후군(SJS) 포함)이 보고되었다. 처방 시 환자에게 증상 및 징후에 대해 알리고, 환자의 피부 반응 발현여부를 면밀히 관찰해야 한다. 또한 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 발생할 경우, 브리바라세탐 투여를 중단하고 대체 치료를 고려해야 한다.

6. 상호작용

상호작용 시험은 성인에 대해서만 실시되었다.

1) 약력학적 상호작용

① 레비티라세탐

이 약을 레비티라세탐과 병용 투여시, 이 약에 의한 추가적인 치료 효과는 나타나지 않았다.

② 알코올

이 약은 건강한 시험대상자에 대한 약동학 및 약력학 상호작용 시험에서 정신운동기능, 주의력 및 기억에 대한 알코올 영향을 증가시켰다. 약동학적 상호작용은 없었다. 이 약 복용시 알코올 섭취는 권장되지 않는다.

2) 약동학적 상호작용

이 약에 대한 다른 의약품의 영향

이 약의 주된 대사경로는 비-CYP 의존성 아미다제에 의한 가수분해이다. 이 약의 다른 대사 경로는 CYP2C19에 의해 매개되는 수산화반응이다. CYP2C19 강력한 억제제(플루코나졸, 플루복사민 등)와의 병용 투여시 브리바라세탐의 혈중 농도가 증가 할 수 있으나, 임상적으로 연관되는 CYP2C19에 의한 상호작용의 가능성은 적다. 칸나비디올과의 병용투여 시 CYP2C19 억제를 통하여 브리바라세탐의 혈장 노출을 증가시킬 수 있음을 암시하는 제한적인 임상 자료들이 있으나 그 임상적 연관성은 확실하게 밝혀지지 않았다.

① 리팜피신

CYP450의 강력한 유도제인 리팜피신과 병용투여 시 이 약의 전신노출(AUC)이 45% 감소한다. 리팜피신 복용 환자에서 이 약 용량 증가를 고려하고 리팜피신 치료를 중단할 경우 용량을 감소하는 것을 고려해야 한다.

다른 의약품에 대한 이 약의 영향

이 약은 CYP450 동종형에 의해 대사되는 다른 약물의 청소율을 임상적으로 유의하게 억제 또는 유도를 발생시킬 것으로 예상되지 않는다. In-Vitro 시험에서, 이 약은 치료적 용량 투여 후 도달된 혈장 농도에서 CYP2C19을 제외하고 CYP450 동종형을 거의 또는 전혀 억제하지 않는 것으로 확인되었다. CYP2C19에 의해 대사되는 의약품의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 이 약은 치료 농도에서 CYP 효소를 유도하지 않았다. In-vitro 시험에서 CYP3A4 와 CYP2B6를 유도하였으나, in-vivo 시험에서는 미다졸람(CYP3A4의 기질)의 약동학에 영향을 미치지 않았다. CYP2B6 유도에 대한 in-vivo 시험은 실시되지 않았으며, CYP2B6에 의해 대사되는 의약품의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 수송체에 대한 잠재적인 억제 효과를 결정하기 위한 상호작용시험에서, OAT3를 제외하고는 임상적으로 유의미한 영향을 나타내지 않았다. In-vitro 시험에서, 이 약은 OAT3를 억제하였으며, OAT3에 의해 수송되는 의약품의 혈중 농도를 증가 시킬 수 있다.

①항뇌전증약물 (AEDs)

이 약(50mg/day ~ 200mg/day)과 다른 항뇌전증약물(AEDs) 간에 잠재적인 상호작용은 모든 2-3상 시험에서 혈장 약물농도에 대한 통합 분석 및 부분발작 치료에서 부가요법에 대한 위약대조 3상 시험의 집단 노출량-반응 분석에서 조사하였다. 혈장 농도에 대한 상호작용의 효과는 표 1에 요약되어 있다.

표 1: 이 약과 다른 항뇌전증약물(AEDs) 간의 상호작용

병용투여된 항뇌전증 약물(AEDs)	브리바라세탐의 혈장 농도에 대한 항뇌전증약물(AEDs)의 영향	항뇌전증약물(AEDs) 혈장 농도에 대한 브리바라세탐의 영향
카르바마제핀	AUC 26% 감소, 용량조절 요구되지 않음	영향 없음 카바마제핀-에폭시드 증가 (아래참조) ** 용량조절 요구되지 않음
클로바잠	자료 없음	영향 없음
클로나제팜	자료 없음	영향 없음
라코사미드	자료 없음	영향 없음

라모트리진	영향 없음	영향 없음
레비티라세탐	영향 없음	영향 없음
옥스카르바제핀	영향 없음	영향 없음 (모노하이드록시 유도체, MHD)
페노바르비탈	AUC 19% 감소 용량 조절 요구되지 않음	영향 없음
페니토인	AUC 21% 감소 용량 조절 요구되지 않음	영향 없음 AUC 20% 증가*
프레가발린	자료 없음	영향 없음
토피라메이트	영향 없음	영향 없음
발프로산	영향 없음	영향 없음
조니사미드	자료 없음	영향 없음

* 최대 권장 용량 이상의 1일 400 mg용량을 투여한 시험에 근거함

** 카르바마제핀

이 약은 카르바마제핀의 활성 대사체인 카르바마제핀-에폭시드의 농도 증가를 발생시키는 에폭시드 가수분해효소의 중간 정도의 가역적 억제제이다. 대조시험에서, 카르바마제핀-에폭시드 혈장 농도는 이 약 50 mg/day, 100 mg/day 및 200 mg/day의 용량에서 각각 37%, 62% 및 98%까지 증가되었고 변이성은 거의 없었다. 독성은 관찰되지 않았다.

② 경구피임제

에티닐에스트라디올(0.03mg) 및 레보노르게스트렐(0.15mg)을 포함한 경구피임제와 이 약 1일 100 mg용량의 병용투여는 어떠한 약물의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

1일 400mg(일일 최대 권장 용량의 2배) 용량을 에티닐에스트라디올(0.03mg) 및 레보노르게스트렐(0.15 mg)을 포함한 경구 피임제와 병용투여 하였을 때, 에스트로겐 및 프로게스틴 AUC의 27% 및 23% 감소가 관찰되었고 배란 억제에 대한 영향은 없었다(내인성 표지자인 에스트라디올, 프로게스테론, 황체호르몬, 난포자극호르몬, 성호르몬 결합 글로불린에서 변화는 관찰되지 않았다).

보다 낮은 용량의 경구 피임약을 사용한 시험은 실시되지 않았다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 적절한 자료가 없다. 이 약은 임상시험에서 부가요법으로 사용되었고, 카르바마제핀과 병용투여 시 활성 대사체인 카르바마제핀-에폭시드 농도 증가와 관련된 용량관련 증가를 유도하였다 (6.상호작용 참조). 임부 복용 시 이 상호작용의 임상적 유의성을 결정하기에는 자료가 충분하지 않다.

인체 태반 이행에 대한 자료는 없으나 랫트에서 태반으로 이행이 나타났다. 사람에 대한 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다.

주의 조치로, 이 약은 임상적으로 필요한 경우(모체에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 명백하게 상회하는 경우)를 제외하고 임신 중에는 투여해서는 안 된다.

항뇌전증약물 중단으로 질병 악화가 발생할 수 있고 그에 따라 모체 및 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 여성이 임신하기로 결정한 경우, 이 약 투여에 대해 신중한 재평가가 필요하다.

동물 시험에서 랫트 또는 토끼에서 이 약의 최기형성 가능성은 확인되지 않았다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 사람의 모유로 분비된다.

수유 중단 또는 이 약 중단 여부는 모체에 대한 약물의 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임여성

처방의는 이 약을 복용하는 가임여성에게 가족계획 및 피임에 대해 논의하여야 한다(임부에 대한 투여 참조).

8. 소아에 대한 투여

16세미만의 소아에서 안전성와 유효성은 아직 확립되지 않았다.

9. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향

운전 및 기계 작동 능력에 대한 영향과 관련된 시험은 실시되지 않았다.

이 약 치료가 졸음 및 기타 중추신경계(CNS) 관련 증상과 관계가 있으므로 환자에게 운전 또는 기계 작동 능력에 대한 이 약의 영향에 익숙해질 때까지 이러한 활동을 실시하지 않도록 권고해야 한다.

10. 과량투여시의 증상과 처치

1) 증상: 인체에 대한 이 약 과량투여의 임상 경험은 제한적이다. 이 약 1400mg을 단회투여한 환자에서 졸음 및 어지럼증이 보고되었다.

이 약의 과량투여와 관련하여 국외 시판 후 오심, 현훈, 평형장애, 불안, 피로, 자극과민성, 공격성, 불면, 우울증, 자살생각이 보고되었다. 일반적으로 이 약의 과량투여와 관련된 이상반응은 알려진 이상반응과 일관성을 나타냈다.

2) 처치: 이 약 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여 치료에는 일반적인 보조요법이 포함되어야 한다. 이 약의 10% 미만이 뇨 중으로 배설되기 때문에 혈액투석은 이 약의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다(12. 전문가를 위한 정보 참조)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다

3) 개봉 후 5개월 이내에 복용하여야 한다(경구용 액제에 한함)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 : 이 약은 뇌에 있는 시냅스 소포 단백질 2A (SV2A)에 대해 높은 선택적 친화성을 나타낸다. SV2A에 대한 결합이 이 약 항경련 작용에 대한 주요 작용기전으로 생각된다.

2) 약동학적 정보

흡수 : 이 약은 경구투여 후 신속하고 완전하게 흡수되며 약동학은 10 mg ~ 600 mg의 범위에서 용량 비례적이다. 공복에 정제를 복용할 경우 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중앙값은 1시간이다. (Tmax 범위는 0.25 ~ 3시간이다). 고지방식이 후의 이 약의 흡수속도는 느려졌으나 흡수정도에는 변화가 없었다.

분포 : 이 약은 혈장단백질에 약하게 결합된다 (≤20%). 분포용적은 0.5 L/kg이며 총체수분에 근접한 수준이다. 지질친화성이 우수하여 세포막 투과성 높다.

대사 : 이 약은 일차적으로 아마이드기의 가수분해를 통해 카르복시산으로 대사되고, 이차적으로 프로필기 대한 하이드록시화를 통해 대사된다. 카르복시산 대사체 (뇨중 용량의 34%)를 형성하는 아마이드기의 가수분해 과정은 간 및 간외의 아미다제(amidase)의 도움을 받는다. 시험관내에서, 이 약의 하이드록시화는 주로 CYP2C19에 의해 조절된다. CYP2C19 대사 저해자에서, 하이드록시 대사체 생성은 10배 감소되고 브리바라세탐의 혈중 농도는 22% 또는 42% 증가된다. 추가적인 대사체 (하이드록시산 대사체)는 주로 (CYP2C9에 의해) 카르복시산 대사체에 있는 프로필기의 하이드록시화에 의해 생성된다. 3개의 대사체는 약리학적으로 비활성이다.

배설 : 이 약은 주로 대사 및 뇨중 배설을 통해 제거된다. 대사체를 포함하여 복용량의 95% 이상은 복용 후 72시간 이내에 뇨중으로 배설된다. 이 약의 1% 미만은 대변으로 배설되며 10%는 미변화체의 형태로 소변으로 배설된다. 말기 혈장 반감기 (t1/2)는 약 9시간이다.

다른 약물과의 상호작용

In-vitro 시험에서 이 약의 체내동태는 CYP(예: CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 및 3A4) 또는 수송체(예: P-당단백질, BCRP, MRPs) 억제제에 의해 유의하게 영향을 받지 않는 것으로 확인되었다.

고령자 : 이 약 1일 용량 400 mg을 1일 2회로 투여 받은 고령의 시험대상자 (65-79세; 크레아티닌 청소율 53 - 98 ml/min/1.73 m^2)에 대한 시험에서, 이 약의 혈장 반감기는 65-75세군과 75세 이상군에서 각각 7.9시간 및 9.3시간이었다. 이 약의 항정상태 혈장 청소율은 건강한 청년 남성 시험대상자 (0.83 ml/min/kg)에 비해 약간 더 낮았다(0.76 ml/min/kg). 용량 조절은 요구되지 않는다(용법용량 참조).

신장애 : 중증의 신장애 (크레아티닌 청소율이 <30 ml/min/1.73m^2이고 투석을 요하지 않음)가 있는 시험대상자에 대한 시험에서, 이 약의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 건강한 시험대상자에 비해 적정한 수준으로 증가되었으나 (+21%) 산, 히드록시, 히드록시산 대사체의 AUC는 각각 3배, 4배, 21배 증가된 것으로 확인되었다. 비 활성 대사체의 신장 청소율은 10배 감소되었다. 히드록시산 대사체는 비임상시험에서 안전성 문제가 있는 것으로 확인되지 않았다. 경증, 중등도, 중증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 요구되지 않는다 (용법용량 참조). 이 약은 혈액투석을 실시하고 있는 환자에서는 연구되지 않았다.

간장애 : 간경변(Child-Pugh 등급 A, B, 및 C)이 있는 시험대상자에 대한 약동학 시험에서, 건강한 시험대상자에 비해 질병 중증도와 관계없이 이 약에 대한 노출량이 비슷하게 증가된 것으로 확인되었다(경증, 중등도, 중증의 간장애 환자에서 각각 50%, 57%, 59% 증가). 간장애 환자에 대해 용량 조절은 권장되지 않는다(용법용량 참조).

성별 : 성별에 따른 이 약의 약동학은 차이가 없다.

인종 : 이 약의 약동학은 뇌전증 환자로부터 얻은 집단약동학 모델링에서 인종 (백인, 흑인/미국흑인, 아시아인, 미국 인디언/알라스카 원주민, 히스패닉/라틴계)에 유의한 영향을 받지 않았다.

3) 임상시험 정보

부분 발작의 부가요법을 위한 이 약의 유효성은 16세 이상의 시험대상자에 대해 실시된 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 고정용량, 다기관 시험 3개에서 입증되었다. 이러한 시험에서 이 약의 일일용량은 5 - 200 mg였다. 모든 시험은 8주의 베이스라인 기간 이후 용량 상향조절 없이 12주의 치료기간으로 구성되었다. 환자 1558명이 시험약을 투여 받았고 1099명이 이 약을 투여받았다. 시험등록 기준에서, 환자들은 항뇌전증약 1개 또는 2개로 치료하였음에도 불구하고 조절되지 않는 부분 발작이 있어야 했다. 환자들은 베이스라인 기간 동안 부분 발작을 최소 8번 이상 경험해야 했다. 일차 유효성 평가 변수는 위약대비 부분발작 빈도의 감소율과 베이스라인으로터 부분발작 빈도가 50% 이상 감소한 대상자의 비율인 50% 반응율이었다.

시험 등록 시 가장 흔히 복용한 항뇌전증약은 카르바마제핀 (40.6%), 라모트리진 (25.2%), 발프로에이트 (20.5%), 옥스카르바제핀 (16.0%), 토피라메이트 (13.5%), 페니토인 (10.2%) 및 레비티라세탐 (9.8%) 이었다. 시험 N01358에서, 시험대상자 중 이전에 항뇌전증약을 복용한 과거력은 18.9%가 0-1개, 33.8%는 2-4개, 47.2%는 5개 이상이었다. 3개의 시험에서 베이스라인 발작 빈도의 중간값은 2일 동안 9건이었다. 환자들은 평균 뇌전증 지속 기간이 약 23년이었다.

유효성 결과는 표 2에 요약되어 있다. 전체적으로, 이 약은 16세 이상의 환자의 부분 발작에 대한 부가요법으로서 1일 50 mg ~ 200 mg 용량으로 투여했을 때 효능이 있었다.

표 2: 28일동안 부분 발작 빈도에 대한 주요 유효성 결과

시험	위약	브리바라세탐		
		50mg/day	100mg/day	200mg/day
시험 N01253[1]				
	n = 96	n = 101		
위약 대비 감소율(%)	NA	22.0* (p=0.004)	~	~
반응률**(%)	16.7	32.7* (p=0.008)	~	~
시험 N01252[1]				
	n = 100	n = 99	n = 100	
위약 대비 감소율 (%)	NA	9.2 (p=0.274)	20.5[2] (p=0.010)	~
반응률**(%)	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0[2] (p=0.023)	~
시험 N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
위약 대비 감소율 (%)	NA	~	22.8* (p<0.001)	23.2* (p<0.001)
반응률**(%)	21.6	~	38.9* (p<0.001)	37.8* (p<0.001)

n = 시험약을 적어도 1회 투여 받은 무작위배정된 환자

~ 해당 용량에 대한 시험을 실시하지 않음

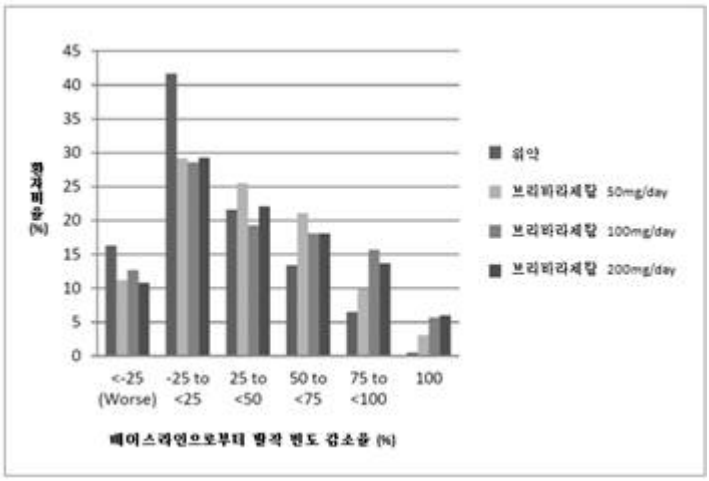
* 통계적으로 유의함

** 반응률: 베이스라인 이후 치료기간까지 28일 동안 부분 발작 빈도의 최소 50%의 감소를 달성한 시험대상자의 비율로 정의됨

(1) 환자의 20%가 레비티라세탐을 병용투여 받고 있었다

(2) N01252에 대한 일차 결과에서 이 약 1일 50mg투여했을 때는 위약 대비 이 약 투여 군간의 통계적 유의성을 보이지 않았다. (p값>0.05) 이후 시행된 이 약을 1일 100mg을 투여한 시험에서는 통계적으로 유의함을 보였다.

그림 1은 3개의 시험에서 28일 동안 부분 발작 빈도의 베이스라인으로부터의 감소한 정도에 따른 환자 비율(레비티라세탐 병용투여 환자 제외)을 보여준다. 부분 발작 빈도가 25% 이상 증가한 환자는 “악화(worse)”로 왼쪽에 제시되어 있다. 부분 발작 빈도의 베이스라인으로부터의 감소율 향상을 보인 환자는 오른쪽 4개 범주에 제시되어 있다. 발작 빈도가 50% 이상 감소된 환자 비율은 위약, 50 mg/day, 100 mg/day, 및 200 mg/day에 대해 각각 20.3%, 34.2%, 39.5%, 및 37.8%였다.



특수환자군

고령자

주요 이중눈가림 위약대조 시험 3개에 65세 - 80세 고령환자 38명이 포함되었다. 데이터가 제한적이기는 하지만, 유효성은 보다 낮은 연령대의 시험대상자와 비슷하였다.

공개 연장 시험

모든 시험에서, 무작위배정 시험을 완료한 환자의 81.7%가 장기간의 라벨공개 기간연장 시험에 등록되었다. 무작위배정 시험에 등록한 이후, 6개월 동안 이 약에 노출된 시험대상자의 5.3% (n=1500)가 발작이 발생되지 않았고 12개월 (n=1188) 및 24개월 (n=847) 동안 노출된 시험대상자에 대해 각각 4.6% 및 3.7%가 발작이 발생되지 않았다.

4) 독성시험 정보

① 표준 안전성 약리시험에서, 주요 효과가 CNS와 관련이 있는 것으로 확인되었다(주로 일시적인 CNS 억제 및 자발운동량 감소). 이러한 효과는 약리학적 활성 용량 2 mg/kg의 배수(50배 이상) 즉, 100 mg/kg에서 확인되었다. 학습 및 기억 기능에 영향을 미치지 않았다.

② 개에게 이 약 투여 시 사람에서의 임상용량인 200 mg/day과 유사한 노출량에서 유해한 간 변화 (주로, 포르피린증)가 나타났다. 그러나, 이 약 및 구조적으로 관련이 있는 화합물에서 수집한 독성시험 자료에 따르면, 개에서 발생된 간 변화는 인간과 관련이 없는 작용기전을 통해 발생되었다. 랫트와 원숭이에서 사람에서의 임상용량보다 훨씬 더 높은 (5-42배) 노출량에서 이 약의 반복투여 후 유해한 간 변화는 확인되지 않았다.

③ 유전독성은 세균 및 포유동물 세포의 시험관내(in-vitro) 시험에서 평가되었고, 랫트와 마우스는 생체내(in-vivo)에서 평가되었다. 이 약은 돌연변이원성 또는 염색체구조이상의 증거를 보이지 않았다.

④ 랫트와 마우스에 대한 발암성 시험이 실시되었다. 랫트에서 얻은 결과는 종양유발 가능성이 있음을 제시하지 않았다. 마우스에서 얻은 결과(수컷 마우스에서만 나타난 간세포 종양 발생률의 보통 수준의 증가)는 알려진 설치류 특이적인 현상인 페노바르비톤-유사 간효소 유도와 관련된 비유전독성학적 작용기전의 결과로 간주된다.

⑤ 이 약은 수컷 또는 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았고 랫트 또는 토끼에서 최기형성이 없는 것으로 입증되었다. 배태자 독성이 이 약의 모체독성용량에서 토끼에서 관찰되었다. 토끼에서, 이 약은 태반을 손쉽게 통과하며 모유로 분비되는 것으로 확인되었다.

⑥ 랫트에서 남용 가능성을 조사하였고, 시험 결과 약물 남용 또는 의존성의 잠재적인 가능성은 제시되지 않았다.