항전간제

토피라원정 25mg

(토피라메이트)

전문의약품

TOPIRAWIN Tab.　　분류번호 : 01130

■ **원료약품 및 분량** 1정 중
- 유효성분 : 토피라메이트(USP) ······ 25mg
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 전호화전분, 탭설드흰색21W002

■ **성상** 흰색의 원형 필름코팅정

■ **효능 · 효과**

1. 간질
   1) 단독요법 : 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료
   2) 부가요법 : 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에게서 다음 질환에 사용된다.
      - 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작
      - 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작
      - 1차성 강직성/간대성 전신발작
2. 편두통의 예방

■ **용법 · 용량**

이 약은 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다.
이 약의 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터할 필요는 없다.
이 약의 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용한다.
식사와 관계없이 투여할 수 있다.
정제는 부수지 말고 그대로 복용해야 한다.

1. 간질

1) 단독요법 : 단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항전간약물을 중단할 경우, 발작조절에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다. 안전성 문제로 다른 항전간약물을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항전간약물을 1/3정도로 단계적으로 감량 중단하도록 한다(사용상 주의사항 "5. 일반적 주의"항 참조). 약물대사 효소 유도 약물을 중단시, 토피라메이트 농도가 상승할 수 있다. 만약 임상적으로 토피라메이트의 농도 상승이 나타날 경우 이 약의 용량을 감량할 필요가 있다.

성인 (17세 이상) :
처음 1주일 동안 저녁에 25㎎씩 투여를 시작한다. 이후, 1-2주 간격으로 1일 25 또는 50㎎씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 경과를 견디기 어려워지면, 증량간격을 길게하도록 한다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정한다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100~200mg이다. 최대 권장용량은 1일 500㎎이다. 재발된 간질 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법시 1일 1,000㎎까지 내약성이 있었다.

소아(6-16세)
처음 1주일 동안은 저녁에 0.5-1㎎/㎏으로 투여를 시작한다. 이후 1-2주 간격으로 1일 0.5-1㎎/㎏씩 증량하여 1일 2회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 견디기 어려워하면, 증량단위를 줄이거나, 증량간격을 늘리도록 한다. 용량이나 증량정도는 임상반응에 따라 결정한다.
소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 3-6mg/kg이다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 1일 500㎎까지 투여한 경험이 있다.

2) 부가요법

성인(17세 이상)
최소유효량은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 2회로 나누어 투여한다. 환자에 따라 최대 권장용량인 1일 800mg까지 투여할 수 있다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25-50mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 더 낮은 용량에서 시작하는 것도 가능하다. 이후에는 1-2주 간격으로 용량은 25-50mg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여한다. 만약 환자가 증가용량을 견디기 어렵다면 더 적은 용량을 증가시키거나 증량 간격을 연장시킬 수 있다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 한다.

소아(2세-16세)
1일 권장용량은 약 5-9mg/kg이며, 1일 2회로 나누어 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(또는 그 이하, 1일 1-3mg/kg을 기준으로 함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 1-3mg/kg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았다.

2. 편두통의 예방

성인 : 처음 1주일 동안은 저녁에 이 약 25mg으로 투여를 시작한다. 이후 1주 간격으로 25mg/일 씩 증량한다. 만약 환자가 이러한 증량을 견디기 어려워하면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 1일 권장용량은 100mg으로 1일 2회로 분할하여 투여하도록 한다. 일부 환자에서는 1일 50mg 용량에서도 효과를 나타낼수 있다. 1일 200mg까지 투여할수 있으며, 용량 및 증량 속도는 임상반응에 따라 결정 하도록 한다.

3. 신장애 환자
- 중등도 및 중증 (CLcr < 70 mL/min/1.73 m²)의 신장애 환자는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장된다.
- 혈액투석환자: 이 약은 혈액투석으로 혈장에서 제거되기 때문에 혈액투석환자는 투석 당일에 이 약 투여용량을 약 1/2 증량한다. 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소율 및 투석환자의 신청소율 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다.

4. 간장애 환자
간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고

1) 자살과 자살관념
항간질약을 복용한 환자에서 자살관념 또는 자살행동의 위험성이 증가된다. 항간질약의 무작위배정 위약대조군 시험에 대한 메타분석 결과에서 자살관념과 자살행동의 증가가 나타났다(항간질약 0.43%, 위약 0.24%). 이러한 위험의 증가에 대한 기전은 알려져 있지 않다. 항간질약을 치료받은 환자는 자살관념 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.
항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살관념과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살관념 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 간질환자의 돌연사
이 약의 시판 전 개발 과정 도중 치료받던 환자(2,794 patient-years의 노출)에서 10명의 돌연사가 나타나 연간사망발생률은 0.0035에 해당된다.
비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위 내에 있다(전체 간질환자에서의 발생률은 0.0005이며, 이 약의 경우와 유사한 임상시험 대상 환자 중의 발생률은 0.003이고, 치료불응성 간질환자에서의 발생률은 0.005이다.).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 과민증이 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 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당 함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신장애 환자들은 안정 상태의 혈장 농도에 도달하는데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과(발작 횟수, 부작용)에 따라 용량적정을 실시하여야 한다(용법용량 '3. 신장애 환자' 항목 참조).
2) 이 약은 혈액 투석에 의해 혈장에서 제거되므로 혈액투석 시 투석조건을 고려하여 용량을 증량하여야 한다. (예, 고효율 투석장치(역방향, 일회통과)를 이용하여 400 ml/min의 속도로 혈액투석을 하였을 때, 이 약의 청소율은 120 ml/min으로 건강인에서 경구투여시 청소율인 20~30 ml/min과 비교시 4~6 배 높은 청소율을 나타냈다.)
3) 이 약의 배설은 미변화체 및 대사체 모두 신장을 통해서 이루어지며 신장에서의 배설 속도는 신장 기능에 따라 다르며 연령과는 무관하다. 정상적인 신장 기능을 갖는 환자의 경우 4-8일 만에 안정 상태의 혈장 속도에 도달하나 중등도 이상의 신장 기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요된다.
4) 어떤 환자들, 특히 신결석증의 소인이 있는 환자들은 신결석 형성 및 신산통, 신통증, 측복부 통증과 같은 신결석과 관련된 징후나 증상의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 위험을 줄이기 위해서는 적절한 수분 공급이 필요하다. 신결석에 대한 위험 인자로는 이전의 결석형성 경험, 신결석의 가족력 및 고칼슘뇨증이 있으나 ...

...

소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장률을 감소시킬 수 있다. 소아 혹은 성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았다.
기존의 상태에 따라, 이 약 치료 중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장된다. 대사성 산증이 발현되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.

10) 토피라메이트의 투여로 입원이 필요할 수도 있는 땀분비 감소증이 보고되었다. 땀분비 감소증은 체온 상승을 동반하며 특히 높은 온도에 노출된 어린이에게서 보고되었다. 더운 날씨에 토피라메이트를 투여받는 소아 환자에 대하여는 땀분비 감소와 체온 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.

11) 토피라메이트를 투여 받은 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고암모니아혈증이 보고되었다. 고암모니아혈증은 토피라메이트와 발프로산을 병용 투여한 경우 더 빈번하게 보고되었다(상호작용 항 참조). 고암모니아혈증은 임상적으로 증상이 없을 수 있으나, 고암모니아혈증성 뇌병증은 기면 또는 구토를 동반한 의식수준 및/또는 인지기능에 있어서 급격한 변화를 자주 보인다. 토피라메이트 단독요법이나 부가요법과 관련하여 설명할 수 없는 기면, 구토 혹은 정신상태의 변화가 발생한 환자의 경우, 고암모니아혈증성 뇌병증을 고려하여 혈중 암모니아 수치를 측정하는 것이 권장된다.

6. 상호작용

아래에서 "영향없음"은 15% 이하의 변화를 말한다.

1) 다른 항전간제에 대해 이 약이 미치는 영향
다른 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 상태의 혈장 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈중 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자 중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터해야 한다.
간질 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 이 약 100-400mg/일을 추가하는 것은 라모트리진의 정상 상태의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았다. 또한, 라모트리진(평균 327mg/일) 병용 중 혹은 중단 후에 토피라메이트의 정상상태 혈장 농도에도 변화가 없었다.

2) 이 약에 대하여 다른 항전간제가 미치는 영향
페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈장 농도를 감소시키므로 이 약 치료시에 페니토인 또는 카르바마제핀을 병용투여하거나 투여중단하는 경우에는 적절한 임상적 효과가 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정해야 한다. 발프론산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.

병용 항전간제	항전간제 농도	토피라메이트 농도	병용 항전간제	항전간제 농도	토피라메이트 농도	병용 항전간제	항전간제 농도	토피라메이트 농도
페니토인	↔**	↓(48%)	발프론산	↔	↔	페노바르비탈	↔	NS
카르바마제핀	↔	↓(40%)	라모트리진	↔	↔	프리미돈	↔	NS

↔ : 혈장농도에 영향 없음(15% 이하의 변화), ** : 혈장농도가 상승된 환자 있었음
↓ : 혈장농도 저하 NS : 연구되지 않음(Not Studied)

3) 기타 다른 약물과의 상호작용
① 디곡신 : 1회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈장농도곡선 아래 혈청 디곡신 면적(AUC)이 12% 감소되었다. 이러한 관찰 결과에 대한 임상적인 관련성은 확립되지 않았지만 디곡신 치료를 받는 환자에게 이 약을 병용투여하거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터에 세심한 주의를 해야 한다.
② 중추신경억제제 : 임상연구에서 이 약 및 알코올 또는 기타 중추신경억제제와의 병용투여에 대해서는 평가 분석되지 않았다. 이 약은 알코올 또는 다른 중추신경억제제와는 병용투여하지 않도록 한다.
③ 경구용 피임제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에틴드론 1mg과 에치닐에스트라디올 35㎍을 함유한 경구용 피임제를, 다른 병용 약물 없이 이 약 50-200mg/day와 병용 투여하였을 때, 피임제 성분에 대한 평균 노출(AUC)에 통계학적으로 유의한 변화는 ...

...

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 토핀정25밀리그램(토피라메이트)[대한뉴팜㈜]은 대조약 토피트정(토피라메이트)[대한뉴팜㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
주1. 이 약은 대한뉴팜㈜ 토핀정25밀리그램(토피라메이트)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 대한뉴팜㈜에 위탁 제조하였음.

13. 기타
1) 21개월 동안 음식에 토피라메이트를 투여한(20, 75, 300mg/kg) 마우스에서 방광 종양의 증가가 관찰되었다.
2) 120mg/kg(mg/m²에 근거한 권장 임상용량의 약 3배)까지의 용량의 토피라메이트를 2년 동안 경구 투여한 랫트에서 발암성은 입증되지 않았다. 토피라메이트는 *in vitro*와 *in vivo*에서 변이원성이 없었다.
3) 100mg/kg(mg/m²에 근거한 권장 임상용량의 약 2.5배)까지의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수정능에 영향이 없었다.

■ **포장단위** 30정/병, 100정/병
■ **저장방법** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
■ **제조자** 대한뉴팜(주)/경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 66
■ **제조의뢰자** 코스맥스파마(주)/충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 168-23

※ 약은 어린이의 손에 닿지 않도록 보관해야 합니다.
※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국, 병의원, 도매상을 통하여 교환하여 드립니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 학술개발팀으로 문의하여 주시기 바랍니다. (전화 : 031-8018-0364)
※ 자세한 품목허가 또는 신고사항은 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)를 통하여 확인하시기 바랍니다.
※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

개정년월일 : 2021.08.10
TOTI 1210819