전문의약품

항뇌전증제

토라펜엑스알서방정25밀리그램
토라펜엑스알서방정50밀리그램

(토피라메이트)

[원료약품 및 분량] 1정 중

■ 토라펜엑스알서방정25밀리그램

· 유효성분 : 토피라메이트(USP) ·· 25mg

· 첨가제(타르색소) : 적색40호

· 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, D–만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(QX321A640058)

■ 토라펜엑스알서방정50밀리그램

· 유효성분 : 토피라메이트(USP) ·· 50mg

· 첨가제(타르색소) : 적색40호

· 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, D–만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(QX321A640058)

[성상] 분홍색의 원형 서방성 필름코팅정

[효능 · 효과]

1. 뇌전증

1) 단독요법 : 만 6세 이상의 소아 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료

2) 부가요법 : 기존 1차 항뇌전증약 투여로 적절하게 조절되지 않는 만 2세 이상의 소아 및 성인에서의 다음 질환에 사용된다.

– 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작

– 1차성 강직성/간대성 전신발작

– 레녹스–가스토 증후군과 관련된 발작

[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 적용 한다.

식사와 관계없이 투여할 수 있다.

이 약은 1일 1회 투여한다.

이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.

1.단독요법

단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항뇌전증약을 중단할 경우, 발작조절에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다. 안전성 문제로 다른 항뇌전증약을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항뇌전증약을 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 (만 17세 이상)

처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작한다. 이후, 1–2주 간격으로 1일 25 또는 50mg씩 증량하여 1일 1회 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 경과를 견디기 어려워지면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정한다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100~200mg이다. 최대 권장용량은 1일 500mg이다. 재발된 뇌전증 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법시 1일 1,000mg까지 내약성이 있었다.

–소아(만 6–16세)

처음 1주일 동안은 저녁에 0.5–1mg/kg으로 투여를 시작한다. 이후 1–2주 간격으로 1일 0.5–1mg/kg씩 증량하여 1일 1회 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 500mg까지 투여한 경험이 있다.

2. 부가요법

– 성인(만 17세 이상)

최소유효량은 1일 200mg이며 통상 1일 200–400mg을 1회 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 1회 투여한다. 만약 환자가 증가용량을 견디기 어렵다면 더 적은 용량을 증가시키거나 증량 간격을 연장시킬 수 있다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 한다.

– 소아(만 2–16세)

1일 권장용량은 약 5–9mg/kg이며, 1일 1회 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 1회 투여한다. 용량적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았다.

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 당일에는 1일 투여량의 약 1/2에 해당하는 용량을 추가로 보충해 주어야 한다. 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

항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살관념 또는 자살행동의 위험성이 증가된다. 항뇌전증약의 무작위배정 위약대조군 시험에 대한 메타분석 결과에서 자살관념과 자살행동의 증가가 나타났다(항뇌전증약 0.43%, 위약 0.24%). 이러한 위험의 증가에 대한 기전은 알려져 있지 않다. 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살관념 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 자살관념과 자살행동의 위험성 증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항뇌전증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살관념 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 뇌전증환자의 돌연사

토피라메이트의 시판 전 개발 과정 도중 치료받던 환자(2,794 patient–years의 노출)에서 10명의 돌연사가 나타나 연간사망 발생률은 0.0035에 해당된다.

비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 토피라메이트를 투여받지 않은 뇌전증환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위 내에 있다(전체 뇌전증환자에서의 발생률은 0.0005이며, 토피라메이트의 경우와 유사한 임상시험 대상 환자 중의 발생률은 0.003이고, 치료불응성 뇌전증환자에서의 발생률은 0.005이다.).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

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) 토피라메이트는 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) 토피라메이트의 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 이러한 인자들이 이 약 치료 도중의 신결석을 반드시 예견하는 것은 아니다.

5) 간장애 환자들은 토피라메이트의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

6) 토피라메이트 투여 도중 만약 환자의 체중이 감소하거나 체중 증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음식 섭취의 증가를 고려하도록 한다.

4. 이상반응

가. 토피라메이트 속방정에서 보고된 이상반응

1) 인식/정신신경계 이상반응 : 지각이상, 경면, 운동실조, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 착감각증, 혼몽, 사고이상, 격앙(흥분), 감정불안(기분이상 및 신경과민증으로 나타남), 우울증, 식욕부진, 무력증, 착란, 기억력장애, 복시, 현기증, 언어장애, 어휘선택장애, 구역, 안구진탕증, 정신운동서행, 진전, 이상시각 및 체중감소가 나타날 수 있다. 또한 드물게 보행장애, 공격적인 반응, 무감정, 인식이상, 조화이상, 백혈구감소증, 정신이상증상(환각) 및 미각도착이 나타날 수 있다.

2) 신장 : 이 약의 개발 당시 투여받은 2,086명 중 32명(1.5%)에서 신결석이 형성되었다(상호작용항 참조).

3) 혈전색전증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확립되어 있지 않다.

4) 다음은 표 1과 2는 타 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응으로 표 1에는 위약 투여 환자와 비교시 200–400mg/일을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 약물 투여와 관련되어 흔히 나타난 이상반응을 열거해 놓았다. 일반적으로 처음 8주의 투여기간 동안 이상반응을 경험한 대부분의 환자들은 마지막 방문 때까지 그러한 이상반응을 다시 경험하지 않았다. 약물 처방시 의사는 이러한 자료가 현재 사용중인 항뇌전증약에 이 약을 추가투여하였을 때 얻어졌다는 것과 실제 환자 치료시에는 환자들의 특징과 다른 여러 요인들이 임상시험에서와 다르기 때문에 이상반응의 빈도를 예측하는데 사용해서는 안된다는 것을 명심해야 한다. 또한 여기에서 언급한 빈도수를 다른 투여 약물과 다른 연구자에 의한 임상연구에서 얻어진 자료와 직접적으로 비교하여서는 안된다.

그러나, 이 빈도수는 임상시험에 참여했던 환자들에게 발생된 이상반응이 약물에서 기인했을 가능성과 그렇지 않았을 가능성을 상대적으로 예측하는데 기초를 제공할 수 있다.

〈표 1〉 성인 대상 위약 대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생율(%)[a,b](토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	이 약 투여량(mg/일)		
	위약 (291명)	200–400 (183명)	600–1,000 (414명)
일반적인 전신적 장애			
피로	13.4	14.8	29.7
무력증	1.0	6.0	3.1
등통	4.1	5.5	2.9
흉통	3.4	3.8	2.4
인플루엔자양 증상	2.4	3.3	3.6
하지통	1.7	2.2	3.6
알레르기	1.0	1.6	2.9
조홍	1.4	1.6	0.7
체취	0.0	1.1	0.0
부종	1.4	1.6	1.0
경직	0.0	1.1	0.5
중추 및 말초신경계 장애			
어지러움(dizziness)	15.1	24.6	32.1
운동실조	6.5	15.8	14.5
언어(speech)장애	2.1	13.1	11.4
안구진탕증	6.9	9.8	11.1
지각이상	3.8	10.9	19.1
진전	6.2	8.7	8.9
언어(Language)문제	1.0	6.0	10.4
조화이상	1.7	3.8	3.6
감각저하	0.7	2.2	1.2
보행이상	1.4	2.7	2.2
불수의적 근육수축	1.0	2.2	2.2
혼미	0.0	1.6	1.2
현기(vertigo)	1.0	1.1	1.7
위장관계 장애			
구역	8.2	9.8	12.1
소화불량	6.2	7.1	6.3
복통	3.8	6.0	7.0
변비	2.4	3.8	3.4
위장염(gastroenteritis)	1.4	2.2	1.0
구갈	0.7	1.6	3.9
위장장애 NOS	0.3	1.1	0.0
치은염	0.3	1.1	1.2
청각 및 전정 장애			
청각 이상	0.7	1.6	1.2
대사 및 영양 장애			
체중 감소	3.1	9.3	12.8
근골격계 장애			
근육통	0.7	1.6	1.7
골격통	0.0	1.1	0.0
혈소판, 출혈 및 응고 장애			
비출혈	1.4	2.2	0.7
자반	0.7	1.1	0.0
정신의학적 장애			
경면	12.0	29.0	27.8
정신운동 서행	2.4	12.6	20.8
신경과민	6.2	16.4	19.3
기억력 장애	3.1	12.0	14.5
착란	5.2	11.5	13.8
우울증	4.8	5.5	13.0
집중/주의력 장애	1.7	6.0	14.5
식욕부진	4.5	10.4	12.3
격앙	2.1	3.3	3.4
기분장애	2.1	3.8	9.2
공격적인 반응	1.7	2.7	2.9
인지 장애	1.0	2.7	2.9
리비도 감소	0.7	1.6	0.2
무감정	0.7	1.1	3.1
이인증	0.7	1.1	2.2
감정불안	1.4	2.7	2.7
생식기계 장애, 여성	(93명)	(57명)	(128명)
유방통	2.2	3.5	0.0
무월경	1.1	1.8	1.6
월경과다	0.0	1.8	0.8
월경이상	1.1	1.8	0.8
생식기계 장애, 남성	(198명)	(126명)	(286명)
전립선 장애	0.5	2.4	0.0
저항 기전 장애			
감염	1.0	1.6	0.7
바이러스 감염	1.4	1.6	0.5
칸디다증	0.3	1.1	0.0
호흡기계 장애			
비염	5.8	6.6	6.3
인두염	2.1	6.0	3.1
부비동염	4.1	4.9	5.6
호흡곤란	1.0	1.1	2.4
피부 및 피부부속기 장애			
홍반성 발진	0.3	1.1	0.2
피부 장애	0.3	1.6	0.7
땀분비 증가	0.3	1.1	0.5
기타 특수 감각 장애			
미각도착	0.0	1.6	3.9
비뇨기계 장애			
요로감염	0.7	2.2	2.9
혈뇨	0.7	1.6	0.5
뇨실금	0.3	1.6	1.4
빈번한 배뇨	0.7	1.1	2.4
소변 이상	0.0	1.1	0.5
시각 장애			
복시	5.5	10.4	10.4
시각이상	2.4	12.6	10.1
안구통	1.1	1.8	2.0
백혈구 및 세망내피계 장애			
백혈구 감소증	0.7	1.6	1.2
적혈구 장애			
빈혈	1.0	1.1	0.5

[a] 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1–2가지의 항뇌전증약을 함께 투여받았다.

[b] 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.

〈표 2〉 5개의 위약조절, 병용요법 시험에서 보고된 용량관련 이상반응의 유발율(%)

이상반응	이 약 투여량(mg/일)			
	위약 (174명)	200 (45명)	400 (68명)	600 – 1,000 (247명)
피로	14.1	11.1	11.8	30.8
신경과민	7.5	13.3	17.6	20.6
집중/주의력장애	1.1	6.7	8.8	15.4
착란	5.2	8.9	10.3	15.0
우울증	6.3	8.9	7.4	13.4
식욕부진	4.0	4.4	5.9	11.3
언어장애	0.6	2.2	8.8	11.7
불안	5.2	2.2	2.9	9.3
기분이상	1.7	0.0	5.9	10.1
인식이상 외(NOS)	0.6	0.0	0.0	4.0
체중감소	2.3	4.4	8.8	12.6
진전	6.3	13.3	8.8	13.8

〈표 3〉 소아(16세 미만) 대상 위약대조 병용시험에서 보고된 이상반응 발생율(%)[a,b] (토피라메이트 투여군에서 1 % 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	위약(101명)	토피라메이트(98명)
일반적인 전신적 장애		
피로	5.0	16.3
상해	12.9	14.3
알레르기 반응	1.0	2.0
등통	0.0	1.0
창백	0.0	1.0
심혈관계 장애 – 일반		
고혈압	0.0	1.0
중추 및 말초신경계 장애		
보행이상	5.0	8.2
운동실조	2.0	6.1
운동과다증	4.0	5.1
어지러움(dizziness)	2.0	4.1
언어(speech)장애	2.0	4.1
경련 악화	3.0	3.1
반사저하	0.0	2.0
대발작	0.0	1.0
변실금	0.0	1.0
지각이상	0.0	1.0
위장관계 장애		
구역	5.0	6.1
침분비 증가	4.0	6.1
변비	4.0	5.1
위장염(gastroenteritis)	2.0	3.1
연하곤란	0.0	1.0
위창자내공기참(flatulence)	0.0	1.0
위식도 역류	0.0	1.0
설염	0.0	1.0
치은 증식	0.0	1.0
심장 박동 장애		
서맥	0.0	1.0
대사 및 영양 장애		
체중 감소	1.0	9.2
갈증	1.0	2.0
저혈당증	0.0	1.0
체중 증가	0.0	1.0
혈소판, 출혈 및 응고 장애		
자반	4.0	8.2
비출혈	1.0	4.1
혈종	0.0	1.0
프로트롬빈 증가	0.0	1.0
혈소판감소증	0.0	1.0
정신의학적 장애		
경면	15.8	25.5
식욕부진	14.9	24.5
신경과민	6.9	14.3
인격장애(행동 장애)	8.9	11.2
집중/주의력 장애	2.0	10.2
공격적 반응	4.0	9.2
불면	6.9	8.2
기분 장애	6.9	7.1
기억력 장애	0.0	5.1
감정 불안정	5.0	5.1
착란	3.0	4.1
정신운동 서행	2.0	3.1
식욕 증가	0.0	1.0
신경증	0.0	1.0
생식기계 장애, 여성		
백대하	0.0	2.3
저항 기전 장애		
바이러스 감염	3.0	7.1
감염	3.0	3.1
호흡기계 장애		
상기도 감염	36.6	36.7
폐렴	1.0	5.1
호흡 장애	0.0	1.0
피부 및 부속기 장애		
피부 장애	2.0	3.1
탈모	1.0	2.0
피부염	0.0	2.0
다모증	1.0	2.0
홍반성 발진	0.0	2.0
습진	0.0	1.0
지루	0.0	1.0
피부 변색	0.0	1.0
비뇨기계 장애		
뇨실금	2.0	4.1
야간뇨	0.0	1.0
시각 장애		
눈 이상	1.0	2.0
시각이상	1.0	2.0
복시	0.0	1.0
눈물이상	0.0	1.0
근시	0.0	1.0
백혈구 및 세망내피계 장애		
백혈구감소증	0.0	2.0

[a] 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1–2가지의 항뇌전증약을 함께 투여받았다.

[b] 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.

5) 또한 모든 임상시험 기간 동안 1,715명의 뇌전증 환자에게 토피라메이트를 보조요법제로서 투여하여 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(자주 : 1 % 이상, 때때로 : 0.1 % ~ 1 %, 드물게 : 0.1 % 미만 환자에서 발생)

① 자율신경계 : 때때로 혈관확장이 나타났다.

② 전신적인 부작용 : 자주 열, 때때로 피로, 무력증, 실신, 구취, 복부 팽만, 드물게 알코올 불내성, 흉골하 흉통, 급사가 나타났다.

③ 심혈관계 : 때때로 고혈압, 저혈압, 체위성 저혈압이 나타났다.

④ 중추 및 말초신경계 : 자주 긴장과도, 발기부전, 환각, 다행증, 정신증, 때때로 운동저하증, 어지러움, 혼미, 대발작, 과운동증, 다리 경련, 반사감약, 신경증, 편두통, 무동작, 지각과민, 운동이상, 반사항진, 발성장애, 암점, 하수증, 이상긴장증, 시각장애, 혼수, 뇌증, 배변실금, 상부운동성 neuron 손상, 불면, 인격장애, 리비도 감소, 조증반응, 자살시도, 편집병양 반응(paranoid reaction), 식욕증가, 망상, 편집증, 섬망, 비정상적 꿈, EEG이상, 드물게 소뇌증후군, 혀마비, 리비도 증가가 나타났다.

⑤ 내분비계 : 때때로 갑상선종, 드물게 갑상선장애가 나타났다.

⑥ 소화기계 : 자주 설사, 구토, 치질, 때때로 방귀, 위장염, 치은 과증식, 충치, 구내염, 연하장애, 흑변, 위염, 타액증가, 딸꾹질, 위식도 역류, 혀부종, 식도염, 드물게 트림이 나타났다.

⑦ 청각 및 전정 장애 : 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다.

⑧ 심장 : 때때로 협심증, 심계항진, AV block 서맥, 각블록, 드물게 부정맥, 심방성부정맥, 심방세동이 나타났다.

⑨ 간 및 담즙계 : 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭장애, γ–GT 상승이 나타났다.

⑩ 대사 및 영양 장애 : 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갈증, 저칼륨혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지방혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고염소혈증, 안구건조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 엽산 이상, 저나트륨혈증, 저콜레스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증이 나타났다.

⑪ 근골격계 : 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 관절증, 골다공증이 나타났다.

⑫ 종양(신생물) : 때때로 기저세포종양이 나타났다.

⑬ 혈액 : 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 호산구증다증, 림프구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 범혈구감소증이 나타났다.

⑭ 생식기계 : 때때로 월경 사이의 출혈, 백대하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유즙 분비가 나타났다.

⑮ 호흡기계 : 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련이 나타났다.

⑯ 피부 : 자주 여드름, 두드러기, 때때로 탈모, 피부염, 손발톱장애, 모낭염, 건조성 피부, 습진, 피부탈색, 건선, 광과민반응, 홍반성 발진, 지루성 피부염, 땀분비 감소, 모발이상, 드물게 갈색반이 나타났다.

⑰ 감각기계 : 때때로 미각도착증, 미각상실, 착후각이 나타났다.

⑱ 비뇨기계 : 자주 배뇨곤란, 신결석, 때때로 요로감염, 빈뇨, 뇨실금, 뇨저류, 안면부종, 신장통증, 야뇨증, 알부민뇨증, 다뇨, 핍뇨가 나타났다.

⑲ 혈관 : 때때로 조홍, 정맥혈전증, 정맥염, 드물게 혈관경축이 나타났다.

⑳ 눈 : 자주 결막염, 때때로 조절이상, 눈부심, 유루, 사시, 색맹, 근시, 산동, 드물게 백내장, 각막혼탁, 홍채염이 나타났다.

6) 임상시험데이터

이 약의 안전성을 1차성 강직성–간대성 전신발작, 부분발작, 레녹스–가스토 증후군과 관련된 발작, 처음 또는 최근 진단된 뇌전증 또는 편두통의 치료를 위해 20건의 이중맹검시험에 참여한 4,111명의 환자(이 약 : 3,182명, 위약 : 929명)와 34건의 공개(open–label)시험에 참여한 2,847명의 환자로 구성된 임상시험 데이터베이스로부터 평가하였다. 본 항에서 제공되는 정보는 통합데이터로부터 도출되었다. 모든 이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

① 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법 시험– 성인 환자

이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1 % 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표4에 나타내었다. 권장 용량(200–400 mg/day)을 복용한 성인에서 5 % 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 졸림, 어지럼증, 피로, 과민, 체중감소, 정신완서(bradyphrenia), 감각이상, 복시, 조화이상, 구역, 안구진탕, 기면, 식욕부진, 말더듬증, 흐린 시야, 식욕 감소, 기억장애, 설사

〈표 4〉 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1 % 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 200–400 mg/day (N=354) %	이 약 600–1000 mg/day (N=437) %	위약 (N=382) %
대사 및 영양장애			
식욕부진	5.4	6.2	1.8
식욕감소	5.1	8.7	3.7
정신장애			
정신완서	8.2	19.5	3.1
어휘선택장애	4.5	9.4	1.6
혼돈상태	3.1	5.0	0.8
우울증	3.1	11.7	3.4
불면	3.1	6.4	4.5
공격성	2.8	3.2	1.8
초조	1.7	2.3	1.3
분노	1.7	2.1	0.5
불안	1.7	6.6	2.9
방향감장애	1.7	3.2	1.0
기분변화	1.7	4.6	1.0
신경계장애			
졸음	17.8	17.4	8.4
어지러움	16.4	34.1	13.6
감각이상	8.2	17.2	3.7
조화이상	7.1	11.4	4.2
안구진탕	6.2	11.7	6.8
기면	5.6	8.0	2.1
말더듬증	5.4	6.2	1.0
기억장애	5.1	10.8	1.8
주의력장애	4.5	11.9	1.8
떨림	4.0	9.4	5.0
건망증	3.4	5.3	1.0
균형장애	3.4	3.9	2.4
감각저하	3.1	5.9	1.0
활동떨림(intention tremor)	3.1	4.8	2.9
미각이상	1.4	4.3	0.8
정신장애	1.4	5.0	1.3
언어장애	1.1	2.7	0.5
눈 장애			
복시	7.3	12.1	5.0
흐린 시야	5.4	8.9	2.4
시각장애	2.0	1.4	0.3
위장관 장애			
구역	6.8	15.1	8.4
설사	5.1	14.0	5.2
상복부통증	3.7	3.9	2.1
변비	3.7	3.2	1.8
위불편감	3.1	3.2	1.3
소화불량	2.3	3.0	2.1
입안 건조	1.7	3.7	0.3
복통	1.1	2.7	0.8
근골격 및 결합 조직 장애			
근육통	2.0	2.5	1.3
근육연축	1.7	2.1	0.8
근골격 흉통	1.1	1.8	0.3
일반적 장애 및 투여부위 상태			
피로	13.0	30.7	11.8
과민	9.3	14.6	3.7
무력증	3.4	3.0	1.8
보행장애	1.4	2.5	1.3
조사			
체중감소	9.0	11.9	4.2
성인의 보조요법에 대한 권장용량은 200–400 mg/day이다.			

② 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법 시험 – 소아 환자

이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 소아(2–16세) 환자의 2 % 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표5에 나타내었다. 권장 용량(5–9 mg/kg/day)을 복용한 소아에서 5 % 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 식욕 감소, 피로, 졸음, 기면, 과민, 주의력장애, 체중감소, 공격성, 발진, 이상행동, 식욕부진, 균형장애, 변비

〈표 5〉 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법 시험에서 이 약을 투여 받은 소아 환자의 2 % 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 (N=104) %	위약 (N=102) %
대사 및 영양장애		
식욕감소	19.2	12.7
식욕부진	5.8	1.0
정신장애		
공격성	8.7	6.9
이상행동	5.8	3.9
혼돈상태	2.9	2.0
기분변화	2.9	2.0
신경계 장애		
졸음	15.4	6.9
기면	13.5	8.8
주의력장애	10.6	2.0
균형장애	5.8	2.0
어지러움	4.8	2.9
기억 장애	3.8	1.0
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
코피	4.8	1.0
위장관 장애		
변비	5.8	4.9
피부 및 피하조직 장애		
발진	6.7	5.9
일반적 장애 및 투여부위 상태		
피로	16.3	4.9
과민	11.5	8.8
보행장애	4.8	2.0
조사		
체중감소	9.6	1.0
소아(2–16세)의 보조요법에 대한 권장용량은 5–9 mg/kg/day이다.		

③ 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 단독요법 시험 – 성인 환자

이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 단독요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1 % 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표6에 나타내었다. 권장 용량(400 mg/day)을 복용한 성인에서 5 % 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 감각이상, 체중감소, 피로, 식욕부진, 우울증, 기억장애, 불안, 설사, 무력증, 미각이상, 감각저하

〈표 6〉 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 단독요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1 % 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 50 mg/day (N=257) %	이 약 400 mg/day (N=153) %
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	0.8	2.0
대사 및 영양 장애		
식욕부진	3.5	12.4
식욕감소	2.3	2.6
정신 장애		
우울	4.3	8.5
불안	3.9	6.5
정신완서	2.3	4.6
어휘선택장애	3.5	4.6
우울감	0.8	2.6
기분변화	0.4	2.0
기분동요	1.6	2.0
신경계장애		
감각이상	18.7	40.5
기억장애	1.2	7.2
미각이상	2.3	5.9
감각저하	4.3	5.2
균형장애	1.6	3.3
말더듬증	1.6	2.6
인지장애	0.4	2.0
기면	1.2	2.0
정신장애	0.8	2.0
정신운동 기술 장애	0	2.0
진정	0	1.3
시야결손	0.4	1.3
눈 장애		
눈건조	0	1.3
귀 및 미로 장애		
귀 통증	0	1.3
이명	1.6	1.3
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
호흡곤란	1.2	2.0
콧물	0	1.3
위장관 장애		
설사	5.4	6.5
구강 감각이상	1.2	3.3
입안 건조	0.4	2.6
위염	0.8	2.6
복통	1.2	2.0
위식도역류질환	0.4	2.0
잇몸출혈	0	1.3
피부 및 피하조직 장애		
발진	0.4	3.9
탈모	1.6	3.3
가려움	0.4	3.3
얼굴 감각저하	0.4	2.0
전신적 가려움	0	1.3
근골격 및 결합 조직 장애		
근육연축	2.7	3.3
관절통	1.9	2.0
근육단일수축	0.4	1.3
신장 및 비뇨기 장애		
신결석	0	2.6
배뇨장애	0.8	2.0
빈뇨증	0.8	2.0
생식기계 및 유방 장애		
발기부전	0.8	1.3
일반적 장애 및 투여부위 상태		
피로	15.2	14.4
무력증	3.5	5.9
과민	3.1	3.3
조사		
체중감소	7.0	17.0
성인의 단독요법에 대한 권장용량은 400 mg/day이다.		

④ 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 단독요법 시험 – 소아 환자

이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 단독요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 소아(10–16세) 환자의 2 % 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표 7에 나타내었다. 권장 용량(400 mg/day)을 복용한 소아에서 5 % 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 체중감소, 감각이상, 설사, 주의력장애, 발열, 탈모

〈표 7〉 이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 단독요법 시험에서 이 약을 투여 받은 소아 환자의 2 % 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 50 mg/day (N=77) %	이 약 400 mg/day (N=63) %
대사 및 영양 장애		
식욕감소	1.3	4.8
정신 장애		
정신완서	0	4.8
기분변화	1.3	4.8
우울증	0	3.2
신경계 장애		
감각이상	3.9	15.9
주의력장애	3.9	7.9
귀 및 미로 장애		
현기증	0	3.2
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
코피	0	3.2
위장관장애		
설사	3.9	9.5
구토	3.9	4.8
피부 및 피하조직 장애		
탈모	0	6.3
일반적 장애 및 투여부위 상태		
발열	0	6.3
무력증	0	4.8
조사		
체중감소	7.8	20.6
사회적 상황		
학습장애	0	3.2
10세 이상 소아의 단독요법에 대한 권장용량은 400 mg/day이다.		

⑤ 이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험 – 성인 환자

이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1 % 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표8에 나타내었다. 권장 용량(100 mg/day)을 복용한 성인 환자에서 5 % 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 감각이상, 피로, 구역, 설사, 체중감소, 미각이상, 식욕부진, 식욕감소, 불면,

감각저하, 주의력장애, 불안, 졸음, 어휘선택장애

〈표 8〉 이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1 % 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 50 mg/day (N=227) %	이 약 100 mg/day (N=374) %	이 약 200 mg/day (N=501) %	위약 (N=436) %
대사 및 영양 장애				
식욕부진	3.5	7.5	7.2	3.0
식욕감소	5.7	7.0	6.8	3.0
정신 장애				
불면	4.8	7.0	5.6	3.9
불안	4.0	5.3	5.0	1.8
어휘선택장애	6.6	5.1	5.2	1.4
우울증	3.5	4.8	7.4	4.1
우울감	0.4	2.9	2.0	0.9
혼돈상태	0.4	1.6	2.0	1.1
기분 동요	1.8	1.3	1.0	0.2
정동 불안정	0.4	1.1	0.2	0.2
정신완서	1.8	1.1	3.4	1.4
신경계 장애				
감각이상	35.7	50.0	48.5	5.0
미각이상	15.4	8.0	12.6	0.9
감각저하	5.3	6.7	7.4	1.4
주의력 장애	2.6	6.4	9.2	2.3
불면	6.2	5.1	6.8	3.0
기억 장애	4.0	4.5	6.2	1.6
건망증	3.5	2.9	5.2	0.5
떨림	1.3	1.9	2.4	1.4
균형장애	0.4	1.3	0.4	0
정신장애	0.4	1.1	1.8	0.9
눈 장애				
흐린 시야	4.0	2.4	4.4	2.5
귀 및 미로 장애				
이명	0.4	1.3	1.6	0.7
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란	1.3	2.7	1.6	1.4
코피	0.4	1.1	0.6	0.5
위장관 장애				
구역	9.3	13.6	14.6	8.3
설사	9.3	11.2	10.0	4.4
입안 건조	1.8	3.2	5.0	2.5
구강 감각이상	1.3	2.9	1.6	0.5
변비	1.8	2.1	1.8	1.4
복부팽만	0	1.3	0.2	0.2
위불편감	2.2	1.3	1.0	0.2
위식도역류질환	0.4	1.1	1.2	0.5
근골격 및 결합 조직 장애				
근육단일수축	1.8	1.3	1.8	0.7
일반적 장애 및 투여부위 상태				
피로	15.0	15.2	19.2	11.2
무력증	0.9	2.1	2.6	0.5
과민	3.1	1.9	2.4	0.9
갈증	1.3	1.6	1.0	0.5
조사				
체중감소	5.3	9.1	10.8	1.4
편두통 예방요법에 대한 권장용량은 100 mg/day이다.				

⑥ 기타 임상시험 데이터

이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1 % 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상약물반응을 아래 표 9에 나타내었다.

〈표 9〉 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1 % 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상약물반응

혈액 및 림프계 장애
백혈구감소증, 림프절종창, 혈소판감소증
면역계 장애
과민증
대사 및 영양 장애
고염소혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가, 대사성산증, 다음다갈증
정신 장애
이상행동, 성 불감증, 감정둔마, 울음, 주의산만, 성 흥분 장애, 말더듬음, 조기기상, 고양된 기분, 다행감, 정동둔마, 환각, 환청, 환시, 경조증, 초기 불면증, 자발적 발화 결여, 성욕 감소, 나른함, 성욕 상실, 조증, 중도불면증, 극치감 감소, 공황발작, 공황장애, 공황반응, 편집증, 고집증, 읽기장애, 안절부절, 수면장애, 자살 관념, 자살시도, 눈물이 많아짐, 이상사고(thinking abnormal)
신경계 장애
미각상실, 운동불능, 후각상실, 언어상실, 행위상실증, 전조, 작열감, 소뇌증후군, 일주기율동수면장애, 어둔함, 복합부분발작, 경련, 의식상태저하, 기립성 어지러움, 침흘림, 감각이상, 쓰기장애, 운동이상, 언어장애, 근육긴장이상, 본태성 떨림, 의주감(formication), 대발작, 지각과민, 과다수면, 미각저하, 운동감소, 후각저하, 말초신경병증, 이상후각, 수면의 질 저하, 실신전조, 반복적 언어, 감각장애, 감각상실, 혼미, 실신, 자극에 대한 무반응
눈 장애
조절장애, 시각적 심도 지각 변화, 약시, 눈꺼풀연축, 일시적 시각상실, 한쪽 시각상실, 녹내장, 눈물흘림증가, 동공산대, 야맹증, 광시증, 노안, 섬광암점, 암점, 시력 감퇴
귀 및 미로 장애
난청, 감각신경 난청, 한쪽 난청, 귀 불편감, 청각장애
심 장애
서맥, 동 서맥, 두근거림
혈관 장애
홍조, 안면홍조, 기립성 저혈압, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon)
호흡기, 흉부 및 종격 장애
발성장애, 운동호흡곤란, 코막힘, 부비동 과다분비
위장관 장애
복부 불편감, 하복부 통증, 복부압통, 구취, 명치부 불편감, 위창자내공기참, 혀통증, 구강 감각저하, 구강 통증, 췌장염, 침 과다분비
피부 및 피하조직 장애
무한증(땀없음증), 알레르기성 피부염, 홍반, 반상 발진, 피부변색, 피부냄새이상, 얼굴부기, 두드러기, 국소적 두드러기
근골격 및 결합 조직 장애
옆구리 통증, 근육피로, 근육약화, 근골격 경직
신장 및 비뇨기계 장애
요관결석, 뇨결석, 혈뇨, 실금, 급박뇨, 신산통, 신장통증, 뇨실금
생식기계 및 유방 장애
성기능장애
일반적 장애
석회증, 안면부종, 이상느낌, 술취한 느낌, 신경질, 권태감, 말초냉증, 나태함
조사
혈중 중탄산나트륨 감소, 결정형 뇨의 존재, 일렬보행테스트 이상(tandem gait test abnormal), 백혈구수 감소

⑦ 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 소아 환자의 2 % 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 소아 환자에서 보고된 모든 이상약물반응을 아래 표 10에 나타내었다.

〈표 10〉 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 소아 환자의 2 % 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 소아 환자에서 보고된 모든 이상약물반응

혈액 및 림프계 장애
호산구증가증, 백혈구감소증, 림프절종창, 혈소판감소증
면역계 장애
과민증
대사 및 영양 장애
고염소혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가
정신장애
분노, 감정둔마, 울음, 주의산만, 어휘선택장애, 초기 불면증, 불면, 중도불면증, 기분 동요, 고집증, 수면 장애, 자살관념, 자살시도
신경계장애
일주기율동수면장애, 경련, 말더듬증, 미각이상, 대발작, 감각저하, 정신장애, 안구진탕, 이상후각, 수면의 질 저하, 정신운동 과다, 정신운동 기술 장애, 실신, 떨림
눈 장애
복시, 눈물흘림증가, 흐린 시야
귀 및 미로 장애
귀 통증
심 장애
두근거림, 동 서맥
혈관장애
기립성 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격 장애
코막힘, 부비동 과다분비, 콧물
위장관 장애
복부 불편감, 복통, 입안 건조, 위창자내공기참, 위염, 위식도역류질환, 잇몸 출혈, 혀통증, 췌장염, 구강 감각이상, 위장 불편감
근골격 및 결합 조직 장애
관절통, 근골격 경직, 근육통
신장 및 비뇨기계 장애
실금, 급박뇨, 빈뇨증
일반적 장애
이상느낌, 고열, 권태감, 나태함

7) 시판 후 조사 및 기타

① 이 약의 시판 후 경험에서 처음으로 밝혀진 이상약물반응을 표 11에 나타내었다. 표에서 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 흔히 ≥ 1/10　흔히 ≥ 1/100 및 〈 1/10　흔하지 않게 ≥ 1/1,000 및 〈 1/100
드물게 ≥ 1/10,000 및 〈 1/1,000　매우 드물게 〈 1/10,000, 분리된 보고 포함

〈표 11〉자발적인 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

감염 및 기생충 침입	
매우 드물게	비인두염
혈액 및 림프계 장애	
매우 드물게	호중구감소증
면역계 장애	
매우 드물게	알레르기성 부종
정신장애	
매우 드물게	절망감
눈 장애	
매우 드물게	눈의 이상감각
매우 드물게	폐쇄각 녹내장
매우 드물게	결막부종
매우 드물게	눈 운동 장애
매우 드물게	눈꺼풀 부종
매우 드물게	황반병증
매우 드물게	근시
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
매우 드물게	기침
심 장애	
드물게	가슴불편감
피부 및 피하조직 장애	
매우 드물게	다형성 홍반
매우 드물게	눈주위 부종
매우 드물게	스티븐스-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome)
매우 드물게	독성표피괴사용해
근골격 및 결합 조직 장애	
흔하지 않게	말초 부종
매우 드물게	관절 부기
매우 드물게	팔다리 불편감
신장 및 비뇨기계 장애	
매우 드물게	신세뇨관산증
일반적 장애 및 투여 부위 반응	
매우 드물게	전신적 부종
매우 드물게	인플루엔자 유사 질병
조사	
매우 드물게	체중증가
흔하지 않게	식은땀

② 국내에서 6년 동안 7,094명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응중 이 약과의 인과관계가 있을 수 있는 것은 다음과 같다. : 눈의 피로

③ 국내에서 이 약의 편두통에 대한 효능.효과 추가 후, 4년 동안 7,318명의 편두통 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 11.14 %(815명/7,318명, 923건)로 보고되었다.

인과관계와 상관없이 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1) 전신: 무력증, 피로, 가슴불편감, 말초 부종, 부종, 흉통
(2) 신경계: 감각이상, 어지러움, 두통, 졸음, 지각이상, 기면, 진전, 현기, 진정, 언어장애, 이상긴장증
(3) 심혈관계: 심계항진
(4) 위장관계: 구역, 소화불량, 구토, 위장장애, 구갈, 변비, 복부 불편감, 복통, 상복부 통증, 설사
(5) 정신계:기억장애, 경면, 집중력/주의력 장애, 불면, 인지장애, 우울증, 건망증, 기분변화, 불안, 신경과민
(6) 피부 및 부속기계: 발진
(7) 혈관 장애: 조홍, 홍조
(8) 근골격계: 근육통
(9) 눈 장애: 안구통, 시야 흐림
(10) 대사 및 영양: 체중감소, 식욕부진
(11) 생식기계: 월경이상
(12) 혈액 및 임파계: 혈소판 감소
(13) 기타: 수술(입원연장)

이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 약물이상반응으로는 가슴불편감, 말초부종이 각 1례씩 보고되었다.

④ 또한 편두통에 대한 재심사 기간 동안 별도의 임상시험 수행을 통해 보고된 예상치 못한 약물이상반응은 말초부종 1건(0.41 %), 식은땀 1건(0.41 %)씩이 보고되었다.

⑤ 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.

나. 토피라메이트 서방캡슐에서 보고된 이상반응

1) 이 약의 치료적 확증임상시험 결과(이중맹검, 위약대조군, 뇌전증 보조요법, 유지기 8주)

보조요법제로서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 임상시험(n=249)에서, 토피라메이트 서방캡슐을 복용한 환자 중 8.9%, 위약을 복용한 환자 중 4.0%가 약물과 관련이 있는 이상반응으로 인한 투여중지가 있었으며, 각 투여군에서 2% 이상에서 발생하고 수치상으로 위약대비 많이 나타난 이상반응은 아래 〈표 12〉와 같다.

〈표12〉 임상시험에서 위약 대비 2% 이상 증가한 약물의 투여와 관련이 있는 이상반응

신체기관/이상반응	위약(N=125)	토피라메이트 서방캡슐 200mg (N=124)
전신 질환		
피로	5	6
무기력	1	2
과민	1	2
신경계 질환		
졸림	2	12
어지럼증	6	7
저림	2	7
실어증	0	2
구음장애	1	2
기억장애	1	2
정신질환		
정신운동지체	0	2
심혈관질환		
고혈압	1	3
대사 및 영양 장애		
체중 감소	0	7
식욕저하	2	4
식욕부진	1	2

2) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 646명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.98%(142/646명, 총 184건)로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.46%(3/646명, 3건)
흔하지 않게 (0.1~ 1%미만)	신경계 질환	뇌전증 악화, 정신 이상(이해력 저하)

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) 발작 혹은 뇌전증 병력의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 항뇌전증약의 투약중단은 발작 발생 가능성 또는 발작 빈도의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 한다. 임상시험에서, 성인 뇌전증 환자를 대상으로 1주일 단위로 일일용량을 50-100mg씩 줄였고, 편두통 예방요법으로 토피라메이트를 1일 100mg까지 투여받던 성인에서 1주일 단위로 일일용량을 25-50mg씩 감량하였다. 소아 대상 임상시험에서 토피라메이트는 2-8 주에 걸쳐 점진적으로 투약 중단되었다. 이 약을 빠르게 투약 중단해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 모니터링이 권장된다.

3) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 현기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있다. 졸음이 발생할 수 있고 다른 항뇌전증약보다 더 진정작용이 있을 수도 있다. 이것은 또한 시각 장애 및/혹은 시야흐림을 유발할 수 있다. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경험이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에게는 잠재적인 위험이 될 수도 있다.

4) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요하다. 수분 공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있다. 운동이나 높은 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다(4. 이상반응 항 참조).

5) 토피라메이트 치료 중 기분 장애 및 우울증의 발생 빈도 증가가 관찰되었다.

6) 이중맹검 임상시험에서 자살관련 사례(자살관념, 자살시도, 및 자살)가 토피라메이트 투여환자에서는 0.5%의 빈도(투여환자 8652명 중 46명)로 나타났고, 위약 투여환자에서는 0.2%의 빈도(투여환자 4045명 중 8명)로 나타났다. 양극성 장애에 대한 이중맹검 임상시험에서 토피라메이트를 투여 받은 환자 한 명이 자살하였음이 보고되었다.

7) 토피라메이트를 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사시 근시, 좁아진 전방, 안 충혈 및 안압 상승이 관찰될 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증후군은 모양체상방 삼출(supracilliary effusion)로 인한 수정체와 홍체의 전방이동 및 이차성 협우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 토피라메이트 투여 시작 1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 협우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 협우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 처치로는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 토피라메이트의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처치로 일반적으로 안압이 저하되었다.

어떤 병에 의한 안압상승이라도 치료받지 않으면 영구 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

8) 토피라메이트를 투여받은 환자에게서 안압 상승과 독립적으로 시야결손이 보고되었다. 임상시험에서 이러한 반응의 대부분은 토피라메이트 중단 후 가역적이었다. 만일 이 약 치료 중 어느 때라도 시각 문제가 발생한다면 약물 중단을 고려해야 한다.

9) 음이온 차의 변화 없는(non-anion gap) 고염소혈증성 대사성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상 범위 이하로 혈청 중탄산염 농도 저하)이 토피라메이트 치료와 관련이 있다. 혈청 중탄산염의 저하는 신장의 carbonic anhydrase에 대한 토피라메이트의 저해 효과로 인한 것이다. 중탄산염 농도의 저하는 토피라메이트 투여 중 어떤 시기에도 나타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생한다. 이 감소는 대개 경미하거나 중등도(성인에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)이다. 드물게 10mmol/L 아래로의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 뇌전증 중첩증, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 등 산증의 위험을 증가 시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 토피라메이트의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있다.

소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장률을 감소시킬 수 있다.

또 다른 연구에서는 어느 시점에서든 대사성 산증이 모든 속방형 토피라메이트 투여군에서 관찰되었다. 전체 연구에서 속방형 토피라메이트를 투여한 환자가 지속성 대사성 산증을 레비티라세탐 투여군 대비 76% 더 경험하였다. 전체 연구에서 속방형 토피라메이트를 투여한 환자에서 현저히 비정상적으로 낮은 혈청 중탄산염 수치가 레비티라세탐 투여군 대비 35% 더 나타났다. 이는 더 중증인 대사성 산증의 빈도를 의미한다. 12개월 시점에서의 골밀도 감소는 혈청 중탄산염 수치 감소와 연관이 있었는데, 이는 최소한 대사성 산증이 골밀도에 부작용을 일으키는 부분적 요인이라는 것을 시사한다. 또한, 속방형 토피라메이트 투여한 소아에서 대조군 대비 혈청 크레아티닌이 증가할 위험성이 더 높은 것으로 나타났다.

성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 토피라메이트의 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.

6. 상호작용

아래에서 "영향없음"은 15% 이하의 변화를 말한다.

1) 다른 항뇌전증약에 대해 토피라메이트가 미치는 영향

다른 항뇌전증약(페니토인, 카르바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 토피라메이트의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 상태의 혈장 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 토피라메이트의 투여가 페니토인의 혈중 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자 중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터해야 한다.

뇌전증 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 토피라메이트 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) 토피라메이트에 대하여 다른 항뇌전증약이 미치는 영향

페니토인과 카르바마제핀은 토피라메이트의 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 토피라메이트의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.

병용 항뇌전증약	항뇌전증약 농도	토피라메이트 농도
페니토인	↔**	↓(48 %)
카르바마제핀	↔	↓(40 %)
발프론산	↔	↔
라모트리진	↔	↔
페노바르비탈	↔	NS
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 토피라메이트의 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 토피라메이트 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 토피라메이트 50-200mg/day와 병용 투여하였을 때, 피임제 성분에 대한 평균 노출(AUC)에 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 또 다른 연구에서, 발프로산을 복용 중인 환자에 부가 요법으로 토피라메이트 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에치닐에스트라디올에 대한 노출이 통계학적으로 유의하게 저하되었다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에서 노르에틴드론에 대해서는 토피라메이트(1일 50mg-800mg)는 유의한 영향을 주지 않았다. 에치닐에스트라디올에 대한 노출은 이 약 200-800mg 병용에서는 용량 의존적으로 감소되었지만 50-200mg 병용시에는 유의한 용량의존성 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 돌발성 출혈이 증가될 가능성이 있음을 고려해야 한다. 에스트로겐 함유 피임제를 복용하는 환자는 출혈 패턴의 어떤 변화도 의사에게 보고하도록 해야 한다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있다.

④ 리튬 : 건강한 지원자에서 토피라메이트 200mg/day와 병용투여 중 리튬의 전신 노출이 감소(AUC 18%)하였다. 양극성 장애 환자에서 토피라메이트 200mg/day 투여 중 리튬의 약동학은 영향을 받지 않았다. 그러나, 토피라메이트를 600mg/day까지 투여한 후에는 전신 노출 증가(AUC 26%)가 관찰되었다. 토피라메이트와 병용투여시 리튬의 농도를 모니터 해야 한다.

⑤ 리스페리돈 : 건강한 지원자와 양극성 장애 환자를 대상으로 한 단회 및 반복 투여시 약물-약물 상호작용 연구에서 유사한 결과가 도출되었다. 토피라메이트를 100, 250, 400mg/day 로 용량을 증가하여 병용투여시 리스페리돈(투여범위 1-6mg/day)의 전신 노출이 감소되었다(250, 400mg/day에서 각각 정상상태 AUC의 16%, 33% 감소). 총 활성체(리스페리돈 + 9-히드록시리스페리돈)의 약동학은 경미하게 변하였고 9-히드록시리스페리돈에서는 변화가 없었다. 리스페리돈 총 활성체 혹은 토피라메이트의 전신 노출에 임상적으로 유의한 변화는 없었으므로, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것같지 않다.

⑥ 하이드로클로로치아지드(HCTZ) : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ(25mg 매 24시간마다)와 토피라메이트(96mg 매 12시간마다)를 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 이 연구 결과 HCTZ을 추가하였을 때 토피라메이트의 C_{max}가 27%, AUC가 29% 증가되었다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ을 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있다. 정상상태에서의 HCTZ의 혈장농도는 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트와 HCTZ 투여 후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.

⑦ 메트폴민 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트폴민 단독 투여시와 메트폴민과 토피라메이트를 병용투여시의 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트폴민을 토피라메이트와 병용투여시 메트폴민의 C_{max}와 평균 AUC_{0-12h}가 각각 18%, 25% 상승되었으며, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었다. 토피라메이트는 메트폴민의 t_{max}에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트폴민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트폴민과 병용투여시 저하되는 것같지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메트폴민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않다. 메트폴민을 투여중인 환자에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들의 당뇨병 상태의 적절한 조절을 위해 통상적인 모니터링시 주의하도록 한다.

⑧ 피오글리타존 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 피오글리타존의 $AUC_{τ,ss}$가 15% 저하되었으며 $C_{max,ss}$에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 활성 수산화-대사체의 $C_{max,ss}$와 $AUC_{τ,ss}$는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 활성 keto-대사체의 $C_{max,ss}$와 $AUC_{τ,ss}$는 60% 저하되었다. 이 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터하는데 주의한다.

⑨ 글리부리드 : 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 약물-약물 상호작용 연구에서 글리부리드 단독(5mg/day) 및 토피라메이트와 병용(150mg/day)시의 정상상태 약동학을 평가하였다. 토피라메이트 투여중 글리부리드 AUC_{24}가 25% 감소하였다. 또한, 활성 대사체 4-trans-히드록시글리부리드(M1) 및 3-cis-히드록시글리부리드(M2)의 전신 노출은 각각 13% 및 15%까지 저하되었다. 토피라메이트의 정상상태 약동학은 글리부리드의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 토피라메이트가 글리부리드 요법에 부가되거나 글리부리드가 토피라메이트 요법에 부가될 때, 환자의 당뇨병 상태를 적절히 조절하기 위해서 정기적인 모니터링을 해야 한다.

4) 기타 형태의 상호작용

① 신결석 경향을 나타내는 약물 : 토피라메이트를 신결석 경향을 나타내는 다른 약물과 병용 투여할 경우 신결석의 위험이 증가될 수 있다. 이 약과 이러한 약제의 병용 투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야 한다.

② Carbonic anhydrase 억제제 : 토피라메이트가 약한 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamide나 dichlorphenamide와 같은 carbonic anhydrase 억제제는 뇨중 구연산의 배설을 감소시켜 뇨의 pH를 높임으로써 결석 형성을 촉진시킨다. 따라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase 억제제의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야만 한다. 수분 섭취량을 늘리면 뇨의 배설량이 증가하면서 결석 형성과 관련있는 물질들의 농도를 낮출 수 있다. 따라서 새로운 결석 형성을 막기 위해서는 수분 공급이 권장되고 있다.

③ 발프로산 : 토피라메이트와 발프로산의 병용투여는 두 약제 단독 투여시에는 내약성을 가졌던 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고암모니아혈증을 일으킬 수 있다. 대부분의 경우 두 약제 중 하나의 약제를 중단하면 증상과 증후는 완화되었다. 이러한 이상반응은 약동학적 상호작용으로 인한 것은 아니다. 토피라메이트 단독요법 혹은 다른 항뇌전증약과의 병용요법과 고암모니아혈증의 연관성은 확립되지 않았다.

체온이 의도치 않게 35℃ 아래로 저하된 경우를 뜻하는 저체온증이 토피라메이트와 발프로산의 병용투여와 관련하여 보고되었고, 고암모니아혈증을 동반하거나 또는 동반하지 않았다. 이 이상반응은 토피라메이트 투여를 시작하거나 또는 토피라메이트의 일일 용량을 증가시킨 후 나타날 수 있다. 체온저하가 나타난 환자들에게는 이 약의 투여중지를 고려해야 한다. 이는 기면, 착란, 혼수 그리고 심혈관계와 호흡기계와 같은 다른 주요 장기의 유의한 변화를 포함한 다양한 임상적 이상 징후로 나타날 수 있다. 임상적인 치료와 평가에 혈중 암모니아 수치 검사를 포함해야 한다.

④ 기타 약물 상호작용 연구 : 토피라메이트와 다른 약물들 사이의 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험들이 시행되었다. C_{max}와 AUC의 변화를 아래표에 나타내었다.

병용약물	병용약물의 농도[a]	토피라메이트 농도
아미트립틸린	↔ 노르트립틸린 대사체의 C_{max}와 AUC 20 % 증가	NS
디하이드로에르고타민 (경구, 피하)	↔	↔
할로페리돌	↔ 환원 대사체의 AUC 31 % 증가	NS
프로프라놀롤	↔ 4-OH 프로프라놀롤에 대한 C_{max} 17 % 증가 (토피라메이트 50mg 매 12시간)	C_{max} 9 % 및 16 %, AUC 9 % 및 17 % 증가 (각각 프로프라놀롤 40 mg 및 80 mg 매 12시간)
수마트립탄(경구, 피하)	↔	NS
피조티펜	↔	↔
딜티아젬	딜티아젬 AUC 25 % 감소 DEA 18 % 감소 DEM* ↔	AUC 20 % 증가
벤라팍신	↔	↔
플루나리진	AUC 16 % 증가 (토피라메이트 50 mg 매 12시간)[b]	↔

[a] 단독 투여시와 비교시 변화된 %
↔ = 모약물(parent drug)의 Cmax와 AUC에 영향 없음(15 % 이하 변화)
NS = 연구되지 않음(Not Studied)
* DEA = 데스아세칠딜티아젬, DEM = N-디메칠딜티아젬
[b] 플루나리진 단독 투여시 플루나리진 AUC가 14 % 증가되었다. 정상상태 도달 기간 중의 노출 증가의 원인인 것으로 보인다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 토피라메이트는 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최기형성을 보였다. 랫트에서 토피라메이트는 태반관문을 통과한다. 임부에 대한 토피라메이트의 적절하고, 잘 관리된 연구는 없다. 토피라메이트는 임부가 복용했을 때 태아 손상을 야기할 수 있다. 임신등록기구(Pregnancy registeries)의 자료분석결과, 자궁 내에서 토피라메이트에 노출됐던 유아들의 경우 선천성 기형(예, 구순열/구개열과 같은 두개안면결손, 요도밑열림증, 및 여러 신체기관과 관련된 기형)의 위험이 증가되었다. 이는 토피라메이트 단독요법 및 다제병용요법의 일부로서 토피라메이트를 사용한 것에서 보고되었다. 또한, 이러한 등록체계 및 기타 시험에서 얻은 데이터는 단독요법과 비교했을 때 병용요법에서 항뇌전증약의 사용과 관련된 최기형작용의 위험 증가를 나타낸다. 항뇌전증약을 복용하지 않은 대조군과 비교하여 토피라메이트 단독 요법의 등록 데이터에서 저체중출생(2500g 미만)의 높은 유병률이 나타났다. 임신등록기구의 자료분석 결과, 자궁 내 토피라메이트 단독요법에 노출된 영아에서 부당 경량아(SGA: 임신주수로 보정되고, 성별로 층화된 10번째 백분위수 미만의 출생체중으로 정의)의 빈도 증가가 보고되었다. 부당 경량아에 대한 장기적인 영향은 확인되지 않았다. 저 출생체중과 부당 경량아에 대한 인과관계는 확립되지 않았다. 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다. 임신할 가능성이 있는 여성을 치료 및 상담할 때는 위험성에 대비한 유익성을 숙고하여야 하고, 대체가능한 치료 방법을 고려해야 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 투여 중에 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려주어야 한다.

2) 토피라메이트는 랫트의 유즙으로 분비된다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유 중으로 토피라메이트가 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었다. 많은 약물들이 사람의 모유 중으로 분비되므로, 약물 투여의 모체에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 약물을 중단할지를 결정하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아에는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 임상시험에서 토피라메이트가 혈청 중탄산염 농도를 평균 4 mmol/L 저하시킴이 보고되었다.

2) 이중맹검시험에서 3.5mmol/L 미만의 혈청 칼륨 감소로 정의되는 저칼륨혈증이 위약 투여 피험자의 0.1%에서 보고된 것과 비교하여 토피라메이트 투여 피험자의 0.4%에서 보고되었다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상

토피라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었다. : 두통, 경련, 졸음, 언어장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 협조운동이상, 혼미, 저혈압, 복통, 초조, 어지러움, 우울증. 대부분의 사례에서 임상 경과는 심각하지 않았지만 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 과량 복용한 사례에서 사망이 보고되었다.

토피라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있다(5. 일반적주의 항 참조).

토피라메이트의 보고된 최대 과량투여량은 96-110g이었고, 20-24시간 동안 혼수상태가 지속되다가 3-4일 후 완전히 회복되었다.

2) 치료

급성 과량복용시, 복용한지 얼마 지나지 않았다면 즉시 위세척이나 구토를 유발시켜 위를 비워야 한다.

약용탄은 in vitro에서 토피라메이트를 흡착함이 관찰되었다. 적절한 보조 처치를 해야 한다. 혈액투석은 이 약을 체내에서 제거하는 효과적인 수단으로 여겨져 왔다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

12. 전문가를 위한 정보[주1]

[의약품동등성시험 정보]

가. 시험약 토피메드서방정50밀리그램(토피라메이트)[(주)인트로바이오파마]과 대조약 큐덱시서방캡슐50밀리그램(토피라메이트)[에스케이케미칼(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정(캡슐)씩 건강한 성인에게 공복 및 식후시 단회 경구투여하여 35명(공복) 및 35명(식후)의 혈중 토피라메이트를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90%신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈공복〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-264hr}$ (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	큐덱시서방캡슐50밀리그램 (토피라메이트) [에스케이케미칼(주)]	33.15±6.17	0.4295±0.0892	12.00 (6.00~26.07)	84.76±9.42
시험약	토피메드서방정50밀리그램 (토피라메이트) [(주)인트로바이오파마]	31.80±7.80	0.4042±0.1023	18.00 (4.02~26.00)	89.99±12.95
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00 ~ 125.00%)		88.82~100.53	85.28~99.27	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=35)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

〈식후〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-264hr}$ (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	큐덱시서방캡슐50밀리그램 (토피라메이트) [에스케이케미칼(주)]	32.84±5.227	0.4051±0.0743	16.00 (8.00~32.00)	89.73±11.05
시험약	토피메드서방정50밀리그램 (토피라메이트) [(주)인트로바이오파마]	32.80±5.827	0.4771±0.1041	10.00 (6.00~16.00)	86.49±12.90
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00 ~ 125.00%)		97.07~102.36	111.91~122.38	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=35)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 토피메드서방정25밀리그램[㈜인트로바이오파마]은 토피메드서방정50밀리그램[㈜인트로바이오파마]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 ㈜인트로바이오파마 토피메드서방정50밀리그램(토피라메이트))과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 ㈜인트로바이오파마에 위탁 제조하였음.

13. 기타

1) 21개월 동안 음식에 토피라메이트를 투여한(20, 75, 300mg/kg) 마우스에서 방광 종양의 증가가 관찰되었다.

2) 120mg/kg(mg/m^2에 근거한 권장 임상용량의 약 3배)까지의 용량의 토피라메이트를 2년 동안 경구 투여한 랫트에서 발암성은 입증되지 않았다. 토피라메이트는 in vitro와 in vivo에서 변이원성이 없었다.

3) 100mg/kg(mg/m^2에 근거한 권장 임상용량의 약 2.5배)까지의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수정능에 영향이 없었다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관
[포장단위] 30정/병, 100정/병

※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, "소비자 피해보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
※ 의약품 부작용 피해구제신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 할 수 있습니다.
※ 어린이 손에 닿지 않는 장소에 보관합니다.
※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr) 또는 031)314-0329(소비자상담실)에서 확인할 수 있습니다.

문안작성일: 2024. 12. 26 (Rev. 0)

[제조의뢰 및 판매자] (주)씨엠지제약
/ 경기도 시흥시 공단1대로27번길 27

[제조자] (주)인트로바이오파마
/ 경기도 평택시 서탄면 마두길 104-12, 104-2 1동 1층(일부)및2층(일부)(보관소)