

전문 의약품
분류번호 113

토포람 100mg 정

(토피라메이트)

Topram Tablet 100mg

■ 원료약품 및 분량 : 정

토피라메이트(정) 100mg

■ 성상 : 황색의 원형 필름코팅정

■ 효능·효과

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

■ 용법·용량

- 간질
- 단독요법 :

단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항간질약물을 중단할 경우, 발작 조절에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 합니다. 안전성 문제로 다른 항간질약물을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항간질약물을 1/3정도로 단계적으로 감량 중단하도록 합니다. 약물대사 효소 유도 약물을 중단시, 토피라메이트 농도가 상승할 수 있습니다. 만약 임상적으로 토피라메이트의 농도 상승이 나타날 경우 이 약의 용량을 감량 할 필요가 있습니다.

성인 (17세 이상) : 처음 1주일 동안 저녁에 250mg씩 투여를 시작합니다. 이후, 1-2주 간격으로 25 또는 50mg/일씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 결과를 견디기 어려우면, 증량간격을 길게 하도록 합니다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정합니다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100-200mg입니다. 최대 권장용량은 1일 500mg입니다. 재발한 간질 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법시 1일 1,000mg까지 내약성이 있었습니다.

소아 (6-16세) : 처음 1주일 동안 저녁에 0.5-1mg/kg으로 투여를 시작합니다. 이후 1-2주 간격으로 0.5-1mg/kg/일씩 증량하여 1일 2회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 견디기 어려우면, 증량단위를 줄이거나, 1일 2회로 나누어 투여합니다. 처음 1주일 동안은 25mg/kg에 그치며, 1일 제증량 10-15mg/kg을 기준으로 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 제증량 10-15mg/kg 증량하여 1일 2회로 나누어 투여합니다. 용량 조절은 임상효과에 따라 결정해야 합니다. 1일 제증량 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았습니다.

어린 환자는 적량의 용량과 함께 분할하여 투여하도록 합니다. 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다.

본제 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터링 할 수 있습니다.

본 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용합니다.
- 부가요법

성인(17세 이상) : 최소요량은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 2회로 나누어 투여합니다. 환자에 따라 최대 권장용량인 1일 900mg까지 투여할 수 있습니다. 본제는 낮은 용량에서 시작하여 유효증상까지 증량하는 것이 바람직합니다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25-50mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 더 낮은 용량에서 시작하는 것도 가능합니다. 이후에는 1-2주 간격으로 용량은 25-50mg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여합니다. 만약 환자가 초기 용량을 견디기 어렵다면 더 적은 용량을 증가시키거나 증량 간격을 연장시킬 수 있습니다. 투여량은 임상효과에 따라 결정해야 합니다.

소아(16세-16세) : 1일 권장용량은 제증량 5-9mg/kg이며, 1일 2회로 나누어 투여합니다. 처음 1주일 동안은 25mg/kg에 그치며, 1일 제증량 10-15mg/kg을 기준으로 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 제증량 10-15mg/kg 증량하여 1일 2회로 나누어 투여합니다. 용량 조절은 임상효과에 따라 결정해야 합니다. 1일 제증량 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았습니다.

■ 사용상의 주의사항

- 간질

간질환자의 돌연사

이 약의 시판된 개발 과정 중 치료받은 일군의 환자(환자들)이 약물로 노출된 연수는 총 2,796,401일(에서) 10명의 돌연사가 기록되었습니다. 이러한 환자 치료연수당 발생률 0.003에 해당합니다. 비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위 내에 있습니다. (전체 발생률에서의 발생률은 0.00050이며, 이 약의 경우와 유사한 임상시험 대상 환자 중의 발생률은 0.0030)과, 치료불응성 간질환자에서의 발생률은 0.0050입니다.)
- 다른 환자에게 투여하지 마십시오.

이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 다른 환자에게는 신중히 투여하십시오.

1. 신장 손상이 있는 환자들은 안정 상태의 혈장 농도에 도달하는 데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과/혈액 검사, 부작용에 따라 용량 조절을 실시해야 합니다.

2. 이 약의 혈액 투석으로 혈장에서 제거되므로 혈액 투석을 실시하는 날마다 1일 용량의 약 1/2에 해당하는 용량을 추가로 보충하여 주어야 합니다. 보통 투여량은 혈액 투석의 시작 및 종료시간 각각 나누어 투여합니다. 보통 투여량은 투석시간의 특성(예를 들어)에 따라 달라질 수 있습니다.

3. 이 약의 배설은 신장 배설에 의해 대부분 신장을 통해서 이루어지므로 신장에서의 배설 속도는 신장 기능에 따라 다르며 연령과 무관합니다. 정상적인 신장 기능을 갖는 환자의 경우 4-8일만에 안정 상태의 혈장 농도에 도달하나 중증도 이상의 신장 기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요됩니다.

4. 어떤 환자들, 특히 신장질환의 소인이 있는 환자들은 신장적 정성 및 신장, 신동맥, 신축부 동맥과 같은 신장적과 관련된 장구나 증상의 위험이 증가할 수 있습니다. 이러한 위험을 줄이기 위해서는 적절한 수분 공급이 필요합니다. 신장적에 대한 위험 인자로는 이전의 급성/만성 신장염, 신장적 및 과소량의 이뇨제 사용이 있으며 이러한 인자들이 이 약 치료 중 신장적 손상을 반드시 예견하는 것은 아닙니다.

5. 간손상이 있는 환자들은 이 약의 클리어런스 간격을 수시로 모니터링하여 투여해야 합니다.

6. 이 약 투여 중 다른 약의 투여가 감소하거나, 증감 증가가 발생할 수 있으므로 신약/보존제 용량 증감의 증가를 고려하도록 합니다.
- 이성형성

1) 안성형성신경계 이상반응 : 자각이상, 경련, 운동실조, 집중/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 감각각각, 혼돈, 시야이상, 격성(震), 경정(震)이 동반될 수 있으며, 이러한 증상은 환자에게서 나타나는 이상반응으로 10-15%의 환자에서 관찰되었습니다. (심호흡유형 참조)

2) 다음에 표기된 2대 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타나는 이상반응으로 10-15%의 환자에서 관찰되었습니다. (심호흡유형 참조)

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

4) 다음에 표기된 2대 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타나는 이상반응으로 10-15%의 환자에서 관찰되었습니다. (심호흡유형 참조)

5) 간손상이 있는 환자들은 이 약의 클리어런스 간격을 수시로 모니터링하여 투여해야 합니다.

6) 이 약 투여 중 다른 약의 투여가 감소하거나, 증감 증가가 발생할 수 있으므로 신약/보존제 용량 증감의 증가를 고려하도록 합니다.

<표 1> 성인 대상 위약대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생률(%)^{a,b}
(토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위 / 이상반응	이 약 투여량 (mg/일)			신체부위 / 이상반응	이 약 투여량 (mg/일)			신체부위 / 이상반응	이 약 투여량 (mg/일)			
	위약 (291명)	200-400 (183명)	500-1000 (141명)		위약 (291명)	180-360 (183명)	540-1080 (141명)		위약 (291명)	200-400 (183명)	500-1000 (141명)	
일반적인 전신적 장애												
피로	13.4	14.8	29.7	항상 악化する 장애				생식기 장애, 남성	1.95	1.23	286명	
무력감	1.0	6.0	3.1	항상 악化する 장애	0.7	1.6	1.2	관상성 장애	(0.99)	(124)		
통통	4.1	5.5	2.9	대사 및 영양 장애				감염				
충동	3.4	3.8	2.4	체중 감소 장애	3.1	9.3	12.8	자각 이상	1.0	1.6	0.7	
인물/물체/공간 지각 이상	2.4	3.3	3.6	근골격계 장애				비대리성	1.4	1.6	0.5	
지각 이상	1.7	2.2	3.6	근골격계 장애	0.7	1.6	1.7	반사성	0.3	1.1	0.0	
알레르기	1.0	1.6	2.9	골격계	0.0	1.1	0.0	호흡기 장애				
조음	1.4	1.6	0.7	비출혈, 출혈 및 응고 장애				변연	5.8	6.6	6.3	
체중	0.0	1.1	0.0	비출혈				인두염	2.1	6.0	3.1	
부종	0.4	1.6	1.0	자반	1.4	2.2	0.0	부위통증	4.1	4.9	5.6	
일반적 이상	0.0	1.1	0.5					호흡곤란	1.0	1.1	2.4	
중추 및 말초신경계 장애												
어지러움(dizziness)	15.1	24.6	32.1	정신/의학적 장애				폐부 및 흉부부위 장애				
운동실조	6.5	15.8	14.5	경련	12.0	29.0	27.8	호흡성 발진	0.3	1.1	0.2	
언어(speech)장애	2.1	13.1	11.4	정신운동성 서형	2.4	12.6	20.8	피부 장애	0.3	1.6	0.7	
언어장애	6.9	13.8	11.1	신경과민성	6.2	16.4	19.3	발한 장애	0.3	1.1	0.5	
자각이상	3.8	10.9	19.9	착안	3.1	12.0	14.5	발한에 증가				
진전	6.2	8.7	8.9	우울증	5.2	11.5	13.8	기타 특수 장애				
어지러움/현기증/회전	1.0	6.0	10.4	우울증, 주의력 장애	4.8	5.5	13.0	마비	0.0	1.6	3.9	
조음이상	1.7	3.8	3.6	정신/의학적 장애	1.7	6.0	14.5	마비로 인한 장애				
감각이상	0.7	2.2	1.2	이상	2.1	10.4	12.3	외과적 장애				
불수의적 근육 수축	1.4	2.7	2.2	경련	5.1	3.3	3.4	요로장애	0.7	2.2	2.9	
흔들	0.0	1.6	1.2	근골격계	2.1	3.8	9.2	노출성	0.7	1.6	0.5	
흔들기(verigo)	1.0	1.1	1.7	근골격계 변형	1.7	2.7	2.9	발진성	0.3	1.6	1.4	
				인지 장애	1.0	2.7	2.9	발진성	0.7	1.1	2.4	
				인지 장애 감소	0.7	1.6	0.2	발진성	0.0	1.1	0.5	
				마비				신경 장애				
				마비증				시각 장애				
				우울증	0.7	1.1	2.2	시각 이상	5.5	10.4	10.4	
				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
위장관계 장애												
구역	8.2	9.8	12.1	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
소화불량	6.2	7.1	6.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
복통	3.8	6.0	7.0	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
변비	2.4	3.8	3.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
구갈	1.4	2.2	1.0	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
위장장애(gastroenteric)	0.7	1.6	3.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
위장장애 NOS	0.3	1.1	0.0	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
치은염	0.3	1.1	1.2	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
심각한 전신적 장애												
피로	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
일반적 이상				정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
자각이상	14.1	11.1	11.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신경/근	7.5	13.3	17.6	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
집중/주의력 장애	1.1	6.7	8.8	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
충동	5.2	8.9	10.3	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
우울증	6.3	8.9	7.4	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	
신체부위	4.0	4.4	5.9	정경발한	1.4	2.1	3.7	시각 이상	6.4	12.6	10.1	

혈액 및 임파계 장애	매우 드물게 백혈구 감소, 호중구 감소, 림프구 감소
대사 및 영양장애	드물게 식욕부진 매우 드물게 대사성 산증, 식욕부진, 고칼슘血症 출증
정신의학적 장애	드물게 우울증, 초조, 불안 매우 드물게 불안, 혼돈 상태, 정신이상 장애(psychotic disorder), 공격성, 환각, 지각상실, 시도 및 자살, 언어장애 등
신경계 장애	드물게 지각이상, 경련, 두통 매우 드물게 언어 장애(speech), 마작 장애, 건망증, 기억력 장애, 약물 투약중단에 의한 발작
눈 장애	드물게 시력 이상, 시야 축소 매우 드물게 근시, 실명 등 녹내장, 안구통, 일시적 안면부종
위장관계 장애	드물게 구역 매우 드물게 설사, 복통, 구토, 급성 횡행염
피부 및 피하조직 장애	드물게 발진 매우 드물게 발진
신장 및 비뇨기계 장애	드물게 신장애 매우 드물게 신장생존율
일반적 장애 및 투여 부위 상태	드물게 피로, 면역반응 감소* 매우 드물게 발열, 감염 악화, 무력증
Investigations	드물게 체중 감소

• 대부분 소아에서 보고되었습니다.

이 약을 복용하면서 다른 약을 병용하거나 또는 병용하지 않은 환자에서 간기능 검사치의 상승이 보고되었습니다. 이 약을 복용하면서 여러 약물을 병용한 환자에서 간염과 간부전 사례가 보고되었습니다.

수포성 피부 및 점막 반응(홍역발진, 물집증, 스티븐슨-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 증후군을 포함)에 대한 이례적인 보고가 또한 있었습니다. 이들 보고의 대부분은 수포성 피부, 점막 반응과 관련이 있는 다른 약물을 함께 복용중인 환자에서 발생되었습니다.

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

5. 일반적 작용

1) 발작 혹은 간질 발작의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 항전간제의 투약종단은 발작 발생 가능성 또는 발작 빈도의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 권장되므로 실시해야 합니다. 임상시험에서, 성인 간질 환자를 대상으로 1주일 단위로 일일용량을 50~100mg/kg 줄였고, 평두통 예방요법으로 이 약을 1일 100mg까지 투여하면 성인에서 1주일 단위로 일일용량을 25~50mg/kg 감량하였습니다. 소아 대상 임상시험에서 이 약은 2~8세에 걸쳐 점진적으로 투약종단되었습니다. 이 약을 빠르게 투약종단해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 모니터링이 권장됩니다.

2) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 현기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있습니다. 졸음이 발생할 수 있고 다른 항전간제보다 더 진정작용이 있을 수도 있습니다. 이것은 또한 시각 장애 및/혹은 시야초점을 유발할 수 있습니다. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경향이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에서는 잠재적인 위험이 될 수도 있습니다.

3) 이 약을 투여 중에 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요합니다. 수분 공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있습니다. 운동이나 높은 기온에 노출되거나 전 및/혹에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있습니다.

4) 이 약 치료 중 기분 장애 및 우울증의 발생 빈도 증가가 관찰되었습니다.

5) 이 약의 허가된 적응증 및 연구중인 적응증에 대한 이중 맹검 임상시험에서 자살 시도가 이 약 투여군에서 0.003(총 환자 치료년수 3,999년에 13례), 위약 투여군에서 이중 환자 치료년수 1,430(에 0례)의 비율로 발생하였으며, 양극성 장애에 대한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 한 명이 자살하였음이 보고되었습니다.

6) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 혈우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상은 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함됩니다. 안과적인 검사(근시, 좁아진 전방, 안 출혈 및 안압 상승)이 관찰될 수 있습니다. 시동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있습니다. 이 증후군은 모양체상방 삼출(suprachilliar effusion)로 인한 수장장애와 총해의 전방 이등 및 이차성 혈우각 녹내장과 관련이 있을 수 있습니다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 내에 나타납니다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 월발성 혈우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈우각 녹내장은 성인소아 소아 환자에게 보고되었습니다. 치료로는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 한 조치를 하도록 합니다. 이러한 치료로 일반적으로 안압이 저하되었습니다.

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

7) 음이온의 지의 변화 없는(inon-anion gap) 고염소혈증증 대상성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상 범위 이하로 혈청 중탄산염 농도 저하)이 이 약 치료와 관련이 있습니다. 혈청 중탄산염의 저하는 신장의 carbonic anhydrase에 대한 이 약의 약제 효과로 인한 것임니다. 중탄산염 농도의 저하는 이 약 투여 중 어떤 시기에든 나타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생됩니다. 이 감소는 대개 경미하거나 중등도(성인에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)입니다. 드물게 10mmol/L 아래로의 저하가 보고되었습니다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 증후군, 설사, 수술, 격식 운동, 특정 약물 등 신증의 위험을 증가시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있습니다.

소아 환자에게 만성적인 대사성 산증은 성장장애를 감소시킬 수 있습니다. 소아 혹은 성인에서의 성장 및 관련과 연결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았습니다.

기존의 상태에 따라, 이 약 치료중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장됩니다. 대사성 산증이 발견되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단하는 것을 고려해야 합니다).

8) 토피라메이트의 투여로 알약이 필요할 수도 있는 동반제 감소종이 보고되었습니다. 동반제 감소증은 체온 상승을 동반하며 주로 어린이에게서 보고되었습니다. 다른 날씨에 토피라메이트를 투여받은 소아 환자에 대해서는 동반제 감소와 체온 증가를 주의하게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 합니다.

6. 상호작용

아래에서 ‘영향없음’은 15% 이하의 변화를 말합니다.

1) 다른 항전간제에 대해 이 약이 미치는 영향

다른 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 프리미딘)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 상태의 혈장 농도에 영향을 주지 않습니다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈중 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터링해야 합니다. 간질 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 이 약 100~400mg/일을 추가하는 것은 라모트리진의 정상 상태의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았습니다. 또한, 라모트리진(평균 327mg/일) 병용증 측은 중단 후에 토피라메이트의 정상상태 혈장 농도에도 변화가 없었습니다.

2) 이 약에 대하여 다른 항전간제가 미치는 영향

페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈장 농도를 감소시키므로 이 약 치료시에 페니토인 또는 카르바마제핀을 병용투여하거나 투여종단하는 경우우에는 적절한 임상적 효과가 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정해야 합니다. 발프로산의 병용투여 및 투여종단은 이 약의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않습니다.

병용 항전 간제	항전 간제 농도	토 피라메이트 농도
페니토인	***	↓
카르바마제핀	***	↓
발프로산	**	↓
라모트리진	**	↓
페노바르비탈	NS	NS
프리미딘	NS	NS

***: 혈장농도에 영향 있음(15% 이하의 변동), **: 혈장농도가 상승한 환자 있음

↓: 혈장농도 저하, NS: 연구되지 않음(Not Studied)

3) 기타 다른 약물과의 상호작용

① 디곡신: 1회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈청농도측정 아래 혈청 디곡신 면적(AUC)이 12% 감소되었습니다. 이러한 관찰 결과에 대한 임상적인 관련성은 확립되지 않았지만 디곡신치료를 받는 환자에게 이 약을 병용투여하거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터링에 세심한 주의를 해야 합니다.

② 중추신경억제제: 임상연구에서 이 약 및 알코올 또는 기타 중추신경억제제와의 병용투여에 대해서는 평가 분석되지 않았습니다. 이 약은 알코올 또는 다른 중추신경억제제와는 병용투여하지 않도록 합니다.

③ 경구용 피임제: 건강한 성인환자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에탄드론 1mg과 에티나베스트라디올 35μg를 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 관찰되지 않았습니다. 또 다른 연구에서, 발프로산을 복용 중인 환자에서 부 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg를 각각 투여하였을 때, 에티나베스트라디올에 대한 노출이 통계학적으로 유의하게 저하되었습니다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에서 노르에탄드론에 대해서는 이 약(1일 50mg~800mg)은 유의한 영향을 주지 않았습니다. 에타나베스트라디올에 대한 노출은 이 약 200~800mg 병용에서는 용량의 선적으로 감소되었지만 50~200mg 병용에서는 유의한 용량/존속 변화는 없었습니다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다. 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 돌발성 출혈이 증가될 가능성이 있음을 고려해야 합니다. 에스트로겐 함유 피임제를 복용하는 환자는 출혈 패턴의 어떤 변화도 의사에게 보고하도록 해야 합니다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있습니다.

④ 리튬: 건강한 자환자에서 토피라메이트 200mg/day와 병용투여 중 리튬의 전신 노출이 감소(AUC 18%)하였습니다. 양극성 장애 환자에게 토피라메이트 200mg/day 투여중 리튬의 약동학적 영향을 받지 않았습니다. 그러나, 토피라메이트를 600mg/day까지 투여한 후에는 전신 노출 증가(AUC 26%)가 관찰되었습니다. 토피라메이트와 병용투여시 리튬의 농도를 모니터링 해야 합니다.

⑤ 리스페리돈: 건강한 자환자에서 양극성 장애 환자를 대상으로 한 한회 및 반복 투여시 약물-약물 상호작용 연구에서 유사한 결과가 도출되었습니다. 토피라메이트를 100, 250, 400mg/day로 용량을 증가하여 병용투여시 리스페리돈(투여병량 1~6mg/day)의 전신 노출이 감소되었습니다(각 25%, 40%, 40mg/day에서 각각 정상상태 AUC의 16%, 33% 감소). 총 혈청제(리스페리돈 + 9-히드록시리스페리돈)의 약동학은 경미하게 변화였고 9-히드록시리스페리돈에서는 변화가 없었습니다. 리스페리돈 총 혈청제 측은 토피라메이트의 전신 노출에 임상적으로 유의한 변화는 없었으므로, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것일지 않습니다.

⑥ 히드로콜로로티지드(HCTZ): 건강한 자환자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ(25mg, 대 24시간)과 이 약(96mg, 대 12시간)과을 단독 및 병용 투여후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였습니다. 이 연구 결과 HCTZ를 추가하였을 때 토피라메이트의 Cmax가 27%, AUC가 29% 증가되었습니다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다. 이 약 치료 중 HCTZ를 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있습니다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈청농도는 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않습니다. 토피라메이트와 HCTZ 투여후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크나 나타났습니다.

⑦ 메트폴민: 건강한 자환자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트폴민 단독 투여시와 메트폴민과 토피라메이트를 병용투여시와 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였습니다. 이 연구의 결과 메트폴민을 토피라메이트와 병용투여시 메트폴민의 Cmax와 평균 AUC0~12h가 각각 18%, 25% 상승되었음, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었습니다. 토피라메이트는 메트폴민의 lmax에는 영향을 주지 않았습니다. 토피라메이트가 메트폴민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않습니다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트폴민과 병용투여시 저하되는 것일지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메트폴민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않습니다. 메트폴민을 투여중단 한환자에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들의 당뇨병 상태의 적절한 조절을 위해 통상적인 모니터링시 주의하도록 합니다.

⑧ 피오글리타존: 건강한 자환자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였습니다. 피오글리타존의 AUC0~4가 15% 저하되었으며 Cmax에는 변화가 관찰되지 않았습니다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았습니다. 혈청 인산염-대사체의 Cmax와 AUC0~는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 혈청 keto-대사체의 Cmax와 AUC0~는 60% 저하되었습니다. 이 결과와 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받은 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨병이 적절히 조절되고 있는지 모니터링해 주어야 합니다.

⑨ 글리부리드: 2회당 당뇨병 환자를 대상으로 한 약물-약물 상호작용 연구에서 글리부리드 단독(5mg/day) 및 토피라메이트와 병용(150mg/day)시의 정상상태 약동학을 평가하였습니다. 토피라메이트 투여중 글리부리드 AUC0~가 25% 감소하였습니다. 또한, 혈청 대사체 4-trans-히드록시글리부리드(M1) 및 2-os-히드록시글리부리드(M2)의 전신노출은 각각 13% 및 15%까지 저하되었습니다. 토피라메이트의 정상상태 약물동력은 글리부리드와의 병용투여에 영향을 받지 않았습니다. 토피라메이트가 글리부리드 요법에 부가되거나 글리부리드가 토피라메이트 요법에 부가될 때, 환자의 당뇨병 상태를 적절히 조절하기 위해서 정기적인 모니터링을 해야 합니다.

4) 기타 형태의 상호작용

1) 신결석 경향을 나타내는 약물: 이 약을 신결석 경향을 나타내는 다른 약물과 병용투여할 경우 신결석의 위험이 증가될 수 있습니다. 이 약과 이러한 약제의 병용 투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리학적 환경을 만들 수 있으므로 피해야 합니다.

② Carbonic anhydrase 억제제: 이 약이 약한 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamide나 dichlorphenamide와 같은 carbonic anhydrase 억제제는 노출 구연산의 배설을 감소하고 pH를 낮춤으로써 결석 형성을 촉진시킬 수 있습니다. 따라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase 억제제간의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리학적 환경을 만들 수 있으므로 피해야 합니다. 수분 섭취량을 늘리면 뇨의 배설량이 증가하면서 결석 형성과 관련있는 물질들의 농도를 낮출 수 있습니다. 따라서 새로운 결석 형성을 막기 위해서는 수분 공급이 권장되고 있습니다.

③ 발프로산: 토피라메이트와 발프로산의 병용투여 두 약제 단독 투여시에는 내약성을 가졌던 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고 양도(이)혈증을 일으킬 수 있습니다. 대부분의 경우 두 약제 중 하나의 약제를 중단하면 증상과 증후는 완화되었습니다. 이러한 이상반응은 약동학적 상호작용으로 인한 것은 아닙니다. 토피라메이트 단독요법 혹은 다른 항전간제와의 병용요법과 고양도니아혈증의 연관성은 확립되지 않았습니다.

4) 기타 약물 상호작용 연구: 이 약과 다른 약물들 사이의 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험들이 시행되었습니다. Cmax와 AUC의 변화를 아래표에 나타내었습니다.

병용항전간제	병용약물 병용약물의 농도*	토피라메이트 농도
이미트립라민	노르토프라민 대사체의 Cmax와 AUC 20% 증가	NS
디하이드로에프에드린 (경구, 피하)	NS	**
알로콜리올	환원 대사체의 AUC 31% 증가	NS
프로모르나를	4-OH-프로모르나를에 대한 Cmax 37% 증가 (토피라메이트 50mg, 대 12시간)	Cmax 16%, AUC 17% 증가 (프로모르나를 80mg, 대 12시간)
수미트립탄 (경구, 피하)	NS	NS
피토스타틴	NS	**
일리마스트	일리마스트 AUC 25% 감소, DEA 18% 감소, DEA* **	AUC 20% 증가
벤모락산	NS	**
올루나리잔	AUC 16% 증가 (토피라메이트 50mg, 대 12시간)	**

* 단독 투여시와 비교시 변화율 %

** = 약물(arent drug)의 Cmax와 AUC변화 없음(15% 이하 변동)

NS = 연구되지 않음 (Not Studied).

DEA = 대사-아세트알데하이드, DEA* = N-디하이드로일리마스트

8 불투과성 단독 투여시 올루나리잔 AUC가 14%증가되었습니다. 정상상태 도달 기간 중의 노출 증가 현안으로 보임니다.

7. 임무 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최기형성을 보였습니다. 랫트에서 이 약은 대만관문을 통과합니다. 임신부에 대한 이 약의 연구는 실시되지 않았습니다. 그러나 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 득자에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 합니다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장됩니다.

2) 토피라메이트는 랫트의 유즙으로 분비됩니다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유중으로 이 약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었습니다. 많은 약물들이 사람의 모유중으로 분비되므로, 약물 투여의 목적에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 여부를 중단할지를 결정하도록 합니다.

3) 시판후 경험에서, 자궁내에서 토피라메이트(다른 항전간제와의 병용여부와 관계없이)에 노출되었던 남자 영아에게서 요도하열의 사례가 보고되었습니다. 그러나 토피라메이트와의 인과 관계는 확립되어 있지 않습니다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아에는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

9. 임상연구치에의 영향

1) 임상시험에서 이 약이 혈청 중탄산염 농도를 평균 4mmol/L 저하시킴이 보고되었습니다.

2) 이종맹검시험에서 3.5mmol/L 미만의 혈청 칼륨 감소로 정의되는 저칼륨혈증이 위약 투여 피하환자의 0.1%에서 보고된 것과 비교하여 토피라메이트 투여 피하환자의 0.4%에서 보고되었습니다.

10. 과량투여시의 조치

1) 증상

토피라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었습니다.: 두통, 경련, 졸음, 언어장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신적용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 조화 이상, 현미, 저혈압, 복통, 초조, 어지러움, 우울증. 대부분의 사례에서 임상 경과는 심각하지 않았지만, 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물과 과량 복용한 사례에서 사망이 보고되었습니다.

토피라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있습니다. 한 환자가 약 96~110g의 토피라메이트를 복용후 혼수 상태로 병원에 입원하였습니다. 20~24시간 동안 혼수상태가 지속되다가 3~4일후 완전 회복되었습니다.

2) 치료

급성 과량복용시, 복용한지 얼마 지나지 않았던 즉시 위세척이나 구토를 유발시켜 위를 비워야 합니다. 활성탄은 in vitro에서 토피라메이트를 흡착함에 관찰되었습니다. 적절한 보조 조치를 해야 합니다. 혈액투석은 이 약을 체내에서 제거하는 효과적인 수단으로 여겨져 왔습니다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오

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

3) 약용식품을 혼합하여 보관하지 마십시오(멸균제에 한함)

12. 기타

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

2) 120mg/kg(mg/m²)에 근한한 권장 임상용량의 약 3배가치의 용량의 토피라메이트를 2년 동안 경구 투여한 랫트에서 발암성은 입증되지 않았습니다. 토피라메이트는 in vitro와 in vivo에서 변이원이었습니다.

3) 100mg/kg(mg/m²)에 근한한 권장 임상용량의 약 2.5배)가치의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수경능에 영향이 없었습니다.

■ 저장방법

기밀용기, 25℃이하, 건조보관

* 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
* 본 약품들은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변형, 변태 또는 오손된 제품 이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

이 침부분서 작성일(2007년 10월 17일) 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.dongkoo.co.kr)의 제품소개에서 제품명을 클릭하거나 소비자 상담실(전화번호:080-611-8690 수신시간부담)로 문의하시어 확인하실 수 있습니다.

