

토파정

25밀리그램

(Topiramate 25mg)

■원료약품의 분량 : 1 정 중
토피라메이트(염기) 25mg

■성상 : 연한 녹색의 원형 필름코팅정제

■효능·효과

- 간질
 - 단독요법 : 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료
 - 부가요법 : 기존 1차 항간질제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에게서 다음 질환에 사용됨
 - 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작
 - 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작
 - 1차성 상각성/신대상 전신발작

■용법·용량

1. 간질

1) 단독요법

단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항간질약물을 중단할 경우, 발작조절에 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 감량할 필요가 있습니다.

성인 (17세 이상) : 처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작합니다. 이후, 1~2주 간격으로 25 또는 50mg/일씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 경과를 견디기 어려우면, 증량간격을 길게 하도록 합니다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정합니다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장 용량은 1일 100~200mg입니다. 최대 권장용량은 1일 500mg입니다. 재발된 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, 증량간격을 늘리도록 합니다. 용량이나 증량속도는 임상반응에 따라 결정합니다. 소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 3~6mg/kg/일입니다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 500mg/kg/일까지 투여한 경향이 있습니다.

2) 부가요법

성인 (17세 이상) : 최소요량은 1일 200mg이며 통상 1일 200~400mg을 2회로 나누어 투여합니다. 환자에 따라 최대 권장용량인 1일 800mg까지 투여할 수 있습니다. 본제는 낮은 용량에서 시작하여 유효량까지 증량하는 것이 바람직합니다. 처음 1주일 동안 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 증가 용량을 견디기 어렵거나, 낮은 용량을 증가시키거나 증량 간격을 연장시킬 수 있습니다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 합니다.

소아 (2~16세) : 1일 권장용량은 체중 킬로그램당 약 5~9mg이며, 1일 2회로 나누어 투여합니다. 처음 1주일 동안은 25mg(또는 그 이하, 1일 체중 킬로그램당 1~3mg을 기준으로 함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상 효과가 나타날 때까지 1~2주 간격으로 1일 체중 킬로그램당 1~3mg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여합니다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 합니다. 1일 체중 킬로그램당 30mg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았습니다.

- 본 정제는 적량의 음료와 함께 분할하지 않고 투여하도록 합니다. 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다.
- 본제 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터링할 필요는 없습니다.
- 본 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용됩니다.

■사용상의 주의사항

1. 간질

간질환자의 돌연사

이 약의 시판된 개발과정 도중 치료받은 일군의 환자(환자들이) 약물로 노출된 년수는 총 2,798년이었음에서 10명의 돌연사가 기록되었습니다. 이것은 환자 치료년수당 발생률 0.0035에 해당합니다. 비록 이 발생률이 건강한 인구집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위내에 있습니다(전체 간질환자에서의 발생률은 0.0005이며, 토피라메이트의 경우와 유사한 임상 시험대상환자 중의 발생률은 0.003이고, 치료불응성간질환자에서의 발생률은 0.005입니다.)

2. 이 약의 성분에는 부형제가 없습니다.

이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 신장 손상이 있는 환자들은 안정상태의 혈중농도에 도달하는데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과/발작횟수, 부작용에 따라 용량적정을 실시하여야 합니다.
- 이 약은 혈액투석으로 혈장에서 제거되므로 혈액투석을 실시하는 날마다 1일 용량의 약 1/2에 해당하는 용량을 추가로 보충해 주어야 합니다. 보충 투여량은 혈액투석의 시작 및 종료시에 각각 나누어 투여합니다. 보충 투여량은 투석처리의 특성에 따라 달라질 수 있습니다.
- 이 약의 배설은 비변화제 및 내사제 모두 신장을 통해서 이루어지며 신장에서의 배설속도는 신장기능에 따라 다르며 연령과는 무관합니다. 정상적인 신장기능을 갖는 환자의 경우 4~8일만에 안정상태의 혈중농도에 도달 하나 중등도 이상의 신장기능 손상이 있는 경우에는 10~15일이 소요됩니다.
- 어떤 환자들, 특히 신장질환의 소인이 있는 환자들은 신장질환성 및 신장통, 신통증, 근육부 통증과 같은 신장질환과 관련된 징후나 증상의 위험이 증가할 수 있습니다. 이러한 위험을 줄이기 위해서는 적절한 수분공급이 필요합니다. 신장질환에 대한 위험인자로는 이전의 결석형성현상, 신장 및 골관절의 가족력이 있으나 이러한 인자들이 본제 치료도중의 신장질환을 반드시 예견하는 것은 아닙니다.
- 간손상이 있는 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 합니다.
- 이 약 투여 도중 만약 환자의 체중이 감소하거나 체중증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음식섭취의 증가를 고려하도록 합니다.

4. 이상반응

- 안식/정신신경계 이상반응 : 지각이상, 경면, 운동실조, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 척감각증, 혼돈, 사고이상, 격성(충동), 감성불안(기분이상 및 신경과민증으로 나타남), 우울증, 식욕부진, 무력증, 극한, 기억력장애, 복시, 현기증, 언어장애, 어휘선택장애, 구역, 안구진탕증, 정신운동서행, 진전, 이상사각 및 체중 감소가 나타날 수 있습니다. 또한 드물게 보행장애, 공격적인 반응, 무감정, 인식이상, 조화이상, 백혈구감소증, 정신이상증(환각) 및 미각도실이 나타날 수 있습니다.

2. 신장 : 이 약의 개발 당시 투여받은 2088명 중 32명(1.5%)에서 신장질환이 형성되었습니다(약물상호작용형 환자)

3. 혈액색자증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확인되어 있지 않습니다.

다음은 100~200mg의 일 투여량에 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응으로 표 1에는 위약 투여 환자와 비교하여 200~400mg/일 투여 받은 환자의 1% 이상에서 약물 투여와 관련하여 흔히 나타나는 이상반응을 열거해 놓았습니다. 일반적으로 처음 8주의 투여기간 동안 이상반응을 경험한 대부분의 환자들은 마지막 방문 때까지 그러한 이상반응을 다시 경험하지 않았습니다.

약물 처방시 의사는 이러한 자료가 현재 사용중인 항간질제에 본제를 추가투여하였을 때 얻어졌다는 것과 실제 환자 치료시에는 환자들의 특징과 다른 여러 요인들이 임상시험에서와 다르기 때문에 이상반응의 빈도를 예측하는데 사용해서는 안된다는 것을 명심해야 합니다. 또한 여기에서 언급한 빈도수를 다른 투여 약물과 다른 연구자에 의한 임상시험에서 얻어지 치료와 직접적으로 비교하여서는 안됩니다. 그러나, 이 빈도수는 임상시험에 참여했던 환자들에게 발생된 이상반응이 약물에서 기인했을 가능성과 그렇지 않았을 가능성을 상대적으로 예측하는데 기초를 제공할 수 있습니다.

표 1 : 성인 대상 위약대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생률(%)
(본제 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위 이상반응	본제 투여량 (mg/일)			신체부위 이상반응	본제 투여량 (mg/일)		
	위약 (291명)	200~400 (183명)	600~1000 (414명)		위약 (291명)	200~400 (183명)	600~1000 (414명)
일반적인 전신적 장애				가역적 장애	3.1	12.0	14.5
피로	13.4	14.8	20.7	차단	5.2	11.5	13.8
무력증	1.0	6.0	3.1	우울증	4.8	5.5	13.0
혼돈	4.1	5.5	2.9	집중/주의력 장애	1.7	8.0	14.5
복통	3.4	3.8	2.4	식욕부진	4.5	10.4	12.3
안구진탕증	2.4	3.3	3.6	각막	2.1	3.3	3.4
어지러움	1.7	2.2	3.6	기분장애	2.1	3.8	9.2
알레르기	1.0	1.6	2.9	공격적인 반응	1.7	2.7	2.9
조동	1.4	1.6	0.7	인지 장애	1.0	2.7	2.9
체위	0.0	1.1	0.0	리비도 감소	0.7	1.6	0.2
부종	1.4	1.6	1.0	무감정	0.7	1.1	3.1
경직	0.0	1.1	0.5	아만증	0.7	1.1	2.2
중추 및 말초신경계 장애				감성불안	1.4	2.7	2.7
어지러움(dizziness)	15.1	24.6	32.1	생식기계 장애, 여성	(93명)	(57명)	(128명)
운동실조	6.5	15.8	14.5	유방통	2.2	3.5	0.0
말초신경병증	2.1	13.1	11.4	무월경	1.1	1.8	1.6
안구진탕증	6.9	9.8	11.1	월경과다	0.0	1.8	0.8
지각이상	3.8	10.9	19.1	월경이상	1.1	1.6	0.6
진전	6.2	8.7	8.9	생식기계 장애, 남성	(198명)	(126명)	(286명)
언어(Language)문제	1.0	8.0	10.4	전립선 장애	0.5	2.4	0.0
조화이상	1.7	3.8	3.6	저항 기전 장애			
감각저하	0.7	2.2	1.2	감염	1.0	1.6	0.7
노발이상	1.4	2.2	2.2	바이러스 감염	1.4	1.6	0.5
불수의적 근육수축	1.0	2.2	2.2	간염	0.3	1.1	0.0
혼미	0.0	1.6	1.2	호흡기계 장애			
현기(verdigo)	1.0	1.1	1.7	폐렴	5.8	6.6	6.3
위장관계 장애				인두염	2.1	6.0	3.1
구역	8.2	9.8	12.1	부비동염	4.1	4.9	5.6
소화불량	6.2	7.1	6.3	호흡곤란	1.0	1.1	2.4
복통	3.8	6.0	7.0	피부 및 피부부속기 장애			
변비	2.4	3.8	3.4	홍반성 발진	0.3	1.1	0.2
위장염(gastroenteritis)	1.4	2.2	1.0	사마귀 장애	0.3	1.6	0.7
구갈	0.7	1.6	3.9	무문비 증가	0.3	1.1	0.5
위장장애 NOS	0.3	1.1	0.0	기타 특수 감각 장애			
치은염	0.3	1.1	1.2	미각도실	0.0	1.6	3.9
청각 및 전정 장애				비뇨기계 장애			
청각 이상	0.7	1.6	1.2	요로감염	0.7	2.2	2.9
대사 및 영양 장애				혈뇨	0.7	1.6	0.5
체중 감소	3.1	9.3	12.8	노상증	0.3	1.6	1.4
근골격계 장애				변연성 혈뇨	0.7	1.1	2.4
근육통	0.7	1.6	1.7	쇼켄 이상	0.0	1.1	0.5
관절통	0.0	1.1	0.0	사각 장애			
혈소판, 출혈 및 응고 장애				복시	5.5	10.4	10.4
비출혈	1.4	2.2	0.7	사각이상	2.4	12.6	10.1
자반	0.7	1.1	0.0	안구통	1.1	1.8	2.0
정신의학계 장애				백혈구 및 세균내피계 장애			
경면	12.0	29.0	27.8	백혈구 감소증	0.7	1.6	1.2
정신운동 서행	2.4	12.6	21.8	적혈구 장애			
신경과민	6.2	16.4	19.3	빈혈	1.0	1.1	0.5

a. 본 병용요법 시험에서 환자들은 본제 또는 위약과 1~2가지의 항간질제를 함께 투여받았습니다.
b. 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타냅니다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 category 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있습니다.

표 2 : 5개의 위약조절, 병용요법 시험에서 보고된 용량관련 이상반응의 유발률(%)

이상반응	본제 투여량 (mg/일)				이상반응	본제 투여량 (mg/일)			
	위약 (174명)	200 (45명)	400 (68명)	600~1000 (247명)		위약 (174명)	200 (45명)	400 (68명)	600~1000 (247명)
피로	14.1	11.1	11.8	30.8	언어장애	0.6	2.2	8.8	11.7
신경과민	7.5	13.3	17.6	20.6	불면	5.2	22	29	9.3
심장수역색성	1.1	6.7	8.8	15.4	가분이상	1.7	0.0	5.9	10.1
각막	5.2	8.9	10.3	15.0	안식이상 외(NOS)	0.6	0.0	0.0	4.0
우울증	6.3	8.9	7.4	13.4	체중감소	2.3	4.4	8.8	12.6
식욕부진	4.0	4.4	5.9	11.3	진전	6.3	13.3	8.8	13.8

표 3 : 소아(16세 미만) 대상 위약대조 병용시험에서 보고된 이상반응 발생률(%)
(토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위 이상반응 (101명)	위약 (98명)		신체부위 이상반응 (101명)	위약 (98명)		신체부위 이상반응 (101명)	위약 (98명)	
	토피라메이트 (98명)	위약 (98명)		토피라메이트 (98명)	위약 (98명)		토피라메이트 (98명)	위약 (98명)
일반적인 전신적 장애			심장 박동 장애	0.0	1.0	생식기계 장애, 여성		
피로	5.0	15.3	사색	0.0	1.0	백대하	0.0	2.3
상해	12.9	14.3	대사 및 영양 장애			저항 기전 장애		
알레르기 반응	1.0	2.0	체중 감소	1.0	9.2	바이러스 감염	3.0	7.1
혼돈	0.0	1.0	감동	1.0	2.0	각막	3.0	3.1
항복	0.0	1.0	체중증가	0.0	1.0	호흡기계 장애		
심혈관계 장애 - 일반			혈소판, 출혈 및 응고 장애			상기도 감염	36.6	36.7
구혈	0.0	1.0	자반	4.0	8.2	폐렴	1.0	5.1
중추 및 말초신경계 장애			비출혈	1.0	4.1	호흡 장애	0.0	1.0
보행이상	5.0	8.2	혈중	0.0	1.0	피부 및 피부부속기 장애		
운동실조	2.0	6.1	프로트롬빈 증가	0.0	1.0	자반	2.0	3.1
운동과다성	4.0	5.1	혈소판감소증	0.0	1.0	발모	1.0	2.0
어지러움(dizziness)	2.0	4.1	정신의학계 장애			피부염	1.0	2.0
말초신경병증	2.0	4.1	경면	15.8	25.5	홍반성 발진	0.0	2.0
경련 억제	3.0	3.1	식욕부진	14.9	24.5	진전	0.0	1.0
신시저	0.0	2.0	산성과민	6.9	14.3	지루	0.0	1.0
대발작	0.0	1.0	안각장애(행동 장애)	8.9	11.2	피부 변색	0.0	1.0
변실금	0.0	1.0	집중/주의력 장애	2.0	10.2	비뇨기계 장애		
지각이상	0.0	1.0	공격적 반응	4.0	9.2	노상증	2.0	4.1
위장관계 장애			불면	6.9	8.2	아가미	0.0	1.0
구역	5.0	6.1	기분 장애	6.9	7.1	사각 장애		
침분비 증가	4.0	6.1	가역적 장애	0.0	5.1	눈 이상	1.0	2.0
변비	2.0	3.1	감각 불안전	5.0	5.1	사각이상	1.0	2.0
위장염(gastroenteritis)	4.0	5.1	각막	3.0	4.1	복시	0.0	1.0
언어(Language)	0.0	1.0	정신운동 서행	2.0	3.1	눈물이상	0.0	1.0
고장(altitude)	0.0	1.0	식욕 증가	0.0	1.0	근시	0.0	1.0
위식도 역류	0.0	1.0	신경과민	0.0	1.0	백혈구 및 세균내피계 장애		
설염	0.0	1.0				백혈구감소증	0.0	2.0

a. 본 병용요법 시험에서 환자들은 본제 또는 위약과 1~2가지의 항간질제를 함께 투여받았습니다.
b. 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타냅니다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 category 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있습니다.
5) 또한 모든 임상시험 기간 동안 1715명의 간질 환자에서 토피라메이트를 보조요법제로 투여하여 나타난 이상 반응은 다음과 같습니다. (사주 : 1%이상, 때때로 : 0.1~1%, 드물게 : 0.1%미만 환자에서 발생)
(1) 지루신경계 : 때때로 발진/홍반이 나타났습니다.
(2) 전신적인 부작용 : 자주 열, 때때로 피로, 무력증, 실신, 구역, 복부 팽만, 드물게 알코올 불내성, 흉통, 호흡 곤란, 급사 나타났습니다.

- (3) 심혈관계: 때때로 고혈압, 저혈압, 체위성 저혈압이 나타났습니다.
- (4) 중추 및 말초신경계: 자주 긴장과도, 발기부전, 편각, 다행증, 정신증, 때때로 운동저해증, 어지러움, 혼미, 대발작, 과운동증, 긴장과도, 다리 경련, 반사억압, 신경증, 편두통, 무동작, 자각과민, 운동이상, 반사형진, 발작성에, 암전, 허수증, 이상근경증, 사지경증, 혼수, 뇌증, 배변실금, 상부운동성 neuron 손상, 불면, 안과장애, 발기부전, 편각, 다행증, 정신병, 리비도 감소, 조증반응, 자살사도, 편집양상 반응(paranoid reaction), 식욕증가, 망상, 편집증, 섬망, 비정상적 꿈, 신경증, EEG이상, 허파비, 리비도 증가, manic reaction이 나타났습니다.
- (5) 내분비계: 때때로 갑상선증, 드물게 갑상선장애가 나타났습니다.
- (6) 소화기계: 자주 설사 구토, 차질, 때때로 방귀, 위장염, 치은 과증식, 충치, 구내염, 연하장애, 흑변, 위염, 타액증가, 발국설, 위식도 역류, 허부증, 식도염, 드물게 트림이 나타났습니다.
- (7) 청각 및 전정 장애: 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났습니다.
- (8) 심장: 때때로 협심증, 심계항진, AV block, 서맥, 각률목, 드물게 부정맥, 심방상부정맥, 심방세동이 나타났습니다.
- (9) 간 및 담즙계: 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭장애, γ -GT 상승이 나타났습니다.
- (10) 대사 및 영양 장애: 자주 탈수, 때때로 저혈당증, 갈증, 저칼륨혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈압증, 크레아티닌 증가, 고염소혈증, 안구건조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청염산 이상, 저나트륨혈증, 저칼레스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증이 나타났습니다.
- (11) 근골격계: 자주 관절통, 근육약화, 때때로 관절증, 골다공증이 나타났습니다.
- (12) 혈액 (신장질환): 때때로 가시세포중양이 나타났습니다.
- (13) 종양: 자주 빈혈, 때때로 잇몸출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 초산구종다증, 림프구 감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수억제, 백혈구감소증이 나타났습니다.
- (14) 생식기계: 때때로 월경사이의 출혈, 백태, 월경통, 살염, 누혈증, 사생장애, 남성에서의 유능분비가 나타났습니다.
- (15) 호흡기계: 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련이 나타났습니다.
- (16) 피부: 자주 여드름, 두드러기, 때때로 탈모, 피부염, 손발톱장애, 모낭염, 건조성 피부, 습진, 피부탈색, 건선, 광과민 반응, 홍반성 발진, 자루성 피부염, 염분비 감소, 모발이상, 드물게 갈색반이 나타났습니다.
- (17) 감각기관: 때때로 미각·촉각, 미각이상, 착각 등이 나타났습니다.
- (18) 비뇨기계: 자주 배뇨곤란, 신경성, 때때로 요로감염, 빈뇨, 뇨실금, 뇨자류, 안면부종, 신장통증, 아노증, 알부민뇨증, 다뇨, 빈뇨가 나타났습니다.
- (19) 혈관: 때때로 조혈, 정맥혈전증, 정맥염, 드물게 혈관경색이 나타났습니다.
- (20) 눈: 자주 결막염, 때때로 조절이상, 눈부심, 유두, 사시, 색맹, 근시, 산통, 드물게 백내장, 각막혼탁, 동맥염이 나타났습니다.

6) 토파라메이트 저용량 (25~100mg/일) 투여군과 고용량 (200~1,000mg/일) 투여군을 비교한 이중맹검시험에서, 양 투여군에서 발생빈도가 10%이상 발생한 부작용은 다음과 같습니다: 이상감각, 두통, 한기증, 피로, 졸음, 체중 감소, 구역, 식욕부진, 설사.

이러한 부작용들은 본제의 부가요법에서 발생한 부작용들과 일치하였습니다.

7) 시판후 조사 및 기타

- (1) 이 약을 복용하면서 다른 약을 병용하거나 또는 병용하지 않은 환자에서 간기능 검사 수치의 상승이 보고되었습니다. 이 약을 복용하면서 여러 약물을 병용한 환자에서 간염과 간부전 사례가 보고되었습니다. 핵장염, 신세 노관산증 사례가 보고되었습니다.
- 수포성 피부 및 점막 반응(다형홍반, 물집증, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해증)을 포함에 대한 이례적인 보고가 또한 있었습니다. 이들 보고의 대부분은 수포성 피부, 점막 반응과 관련이 있는 다른 약물을 함께 복용중인 환자에서 발생되었습니다.
- 이 약의 사용과 관련하여 드물게 명분비감소증이 보고되었습니다. 대부분 소아에서 보고되었습니다.
- 자살사고, 자살사도 및 자살이 매우 드물게 보고되었습니다.
- 대사성 산증이 드물게 보고되었습니다.
- (2) 국내에서 6년 동안 7,034명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응중 이 약과의 인과관계가 있을 수 있는 것은 다음과 같습니다: 류마티스.

5. 일반적 주의사항

- 1) 이 약을 포함한 항전간제 투약중단은 발작빈도의 증가가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 합니다.
- 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. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경험이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에게는 잠재적인 위험이 될 수도 있습니다.
- 3) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요합니다. 수분공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있습니다. 운동이나 높은 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있습니다.
- 4) 이 약 치료 중 기본 장애 및 우울증의 발생빈도 증가가 관찰되었습니다.
- 5) 이 약의 허가된 적응증 및 연구상인 적응증에 대한 이중 맹검 임상시험에서 자살 사도가 이 약 투여군에서 0.003 (중 환자 치료년수 3,999 년에 13례), 위약 투여군에서 0 (중 환자 치료년수 1,430년에 0례)의 비율로 발생하였으며 양극성 장애에 대한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 한 명이 자살하였음이 보고되었습니다.
- 6) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함됩니다. 안과적인 검사시 근시, 좁아진 전방, 안 출혈 및 안압 상승이 관찰될 수 있습니다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있습니다. 이 증후군은 모양체상방 삼출 (suprachillary effusion)로 인한 수정체와 홍채의 전방 이동 및 이차성 협우각 녹내장과 관련이 있을 수 있습니다. 증상은 이 약 투여시작 1개월 내에 나타납니다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 협우각 녹내장과 달리 토파라메이트와 관련된 이차성 협우각 녹내장은 성인나 소아 환자에서 보고되었습니다. 치료로는 치료의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 합니다. 이러한 치료로 일반적으로 안압이 저하되었습니다.

7) 음이온 치의 변화 없는(non-anion gap) 고염소혈증증 대사성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상 범위 이하로 혈청 숯산 이온 농도 저하) 이 약 치료와 관련이 있습니다. 혈청 숯산이온의 저하는 신장의 carbonic anhydrase 에 대한 이 약의 저해 효과로 인한 것일 수 있습니다. 중탄산염 농도의 저하는 이 약 투여 중 어떤 시기에도 나타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생합니다. 이 감소는 대개 경미하거나 중등도 (혈중에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 8mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)입니다. 드물게 10mmol/L 아래의 저하가 보고되었습니다. 신장 질환, 심한 호흡기 질환, 간질 증후군, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 등 신증의 위험을 증가시킬 수 있는 상태 혹은 치료하기 어려운 중탄산염 농도 저하증상을 증가시킬 수 있습니다.

소아 환자에게 만성적인 대사성 산증은 성장발달을 감소시킬 수 있습니다. 소아 혹은 성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았습니다.

가운의 상태에 따라, 이 약 치료중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장됩니다. 대사성 산증이 발견되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단시켜서 감량하여 중단하는 것을 고려해야 합니다.

8) 토파라메이트의 투여로 입원이 필요할 수도 있는 명분비 감소증이 보고되었습니다. 명분비 감소증은 체온상승을 동반하며 주로 어린이에게서 보고되었습니다. 다른 날씨에 토파라메이트를 투여받는 소아환자에 대하여는 명분비 감소와 체온증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 합니다.

6. 약물상호작용

아래에서 '영향없음'은 15% 이하의 변화를 말합니다.

1) 다른 항전간제에 대해 이 약이 미치는 영향

다른 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 프라미돈)에 대한 이 약이 첨가투여는 다른 약제에 안정상태의 혈장농도에 영향을 주지 않습니다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈장농도를 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 정상상태의 혈장농도에 영향을 미치지 않았습니다. 또한, 라모트리진 (평균 327mg/일) 병용중 혹은 중단 후에 토파라메이트의 정상상태 혈장농도에도 변화가 없었습니다.

2) 이 약에 대하여 다른 항전간제에 미치는 영향

페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈장농도를 감소시키므로 이 약 치료시에 페니토인 또는 카르바마제핀을 병용 투여하거나 투여중단하는 경우에는 적절한 임상적 효과가 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정해야 합니다. 발프로산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않습니다.

병용항전간제	항전간제 농도	토파라메이트 농도	병용항전간제	항전간제 농도	토파라메이트 농도
페니토인	--**	↓	라모트리진	--	--
카르바마제핀	--**	↓	페노바르비탈	--	NS
발프로산	--	--	프라미돈	--	NS

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

3) 기타 다른 약물과의 상호작용

(1) 다국산 : 1회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈장농도곡선 아래 혈청 다국산 면적(AUC)이 12% 감소되었습니다. 이러한 관찰 결과에 대한 임상적인 관련성은 확립되지 않았지만 다국산치료를 받는 환자에게 이 약을 병용 투여하거나 중단시에는 다국산의 혈장농도 모니터링에 세심한 주의를 해야 합니다.

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

(3) 경구용피임제 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에티드론 1mg과 에타닐에스트

라디올 35ug을 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 병용 중인 환자에 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에타닐에스트 라디올에 대한 노출이 통계학적으로 유의하게 저하되었습니다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에서 노르에티드론에 대해서는 이 약(일 50mg~600mg)은 유의한 영향을 주지 않았습니다. 에타닐에스트라디올에 대한 노출은 이 약 200~800mg 병용에서는 오히려 의존적으로 감소되었지만 50~200mg 병용시에는 유의한 오히려의 증감 변화는 없었습니다. 이 관련 변화의 임상적 중요성은 알려져 있지 않습니다. 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 불발성 출혈이 증가할 가능성이 있음을 고려해야 합니다. 에스 트로겐 함유 피임제를 복용하는 환자는 출혈 때의 어떤 변화도 의사에게 보고하도록 해야 합니다. 불발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있습니다.

(4) Carbonic anhydrase 억제제 : 이 약이 약한 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamide나 dichlorophenamide와 같은 carbonic anhydrase inhibitor는 노중 구연산의 배설을 감소시켜 노의 pH를 높임으로써 결석형성을 촉진시킵니다. 따라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase inhibitor의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야만 합니다. 이 약을 신결석의 경향을 나타내는 다른 약제와 병용투여하는 경우 신결석의 위험이 증가될 수 있습니다. 수분 섭취량을 늘리면 노의 배설량이 증가하면서 결석형성과 관련된 물질들의 농도를 낮출 수 있습니다. 따라서 새로운 결석형성을 막기 위해서는 수분 공급이 권장되고 있습니다.

(5) 하이드로클로로티아이드(HCTZ) : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ (25mg 매 24시간마다)와 이 약(96mg 매12시간마다)을 단독 및 병용 투여후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였습니다. 이 연구 결과 HCTZ를 추가하였을 때 토파라메이트의 C_{max}가 27%, AUC가 29% 증가되었습니다. 이러한 변화의 임상적 중요성은 알려져 있지 않습니다. 이 약 치료 중 HCTZ를 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있습니다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈장농도는 토파라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았습니다. 토파라메이트와 HCTZ 투여후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났습니다.

(6) 메토폴민 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메토폴민 단독 투여시와 메토폴민과 토파라메이트를 병용투여시 임상상에서 약물동력학을 검토하였습니다. 이 연구의 결과 메토폴민을 토파라메이트와 병용투여시 메토폴민의 C_{max}와 평균 AUC_{0-24h}가 각각 18%, 25% 상승되었으며, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었습니다. 토파라메이트는 메토폴민의 t_{max}에는 영향을 주지 않았습니다. 토파라메이트가 메토폴민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않습니다. 경구투여한 토파라메이트의 클리어런스는 메토폴민과 병용투여시 저하되는 것 같지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메토폴민이 토파라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않습니다. 메토폴민을 투여중인 환자 에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들의 당뇨병 상태의 적절한 조절을 위해 통상적인 모니터링시 주의 하도록 합니다.

(7) 피오글리타존 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토파라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였습니다. 피오글리타존의 AUC_{0-24h}가 15% 저하되었으며 C_{max,ss}에는 변화가 관찰되지 않았습니다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았습니다. 혈청 수산화-대사체의 C_{max,ss}와 AUC_{0-24h}는 각각 13%, 18% 저하되었으며, 혈청 keto-대사체의 C_{max,ss}와 AUC_{0-24h}는 60% 저하되었습니다. 이 결과가 임상적 중요성은 알려져 있지 않습니다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 환자에 피오글리타존을 투여할 때, 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터링하는 데 주의 합니다.

(8) 기타 약물 상호작용 연구 : 이 약과 다른 약물들 사이의 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험들이 시행되었습니다. C_{max}와 AUC의 변화를 아래표에 나타내었습니다.

병용약물	병용약물의 농도 ^a	토파라메이트 농도
아미트립틸린	노르도립틸린 대사체의 C _{max} 와 AUC 20% 증가	NS
다이하이드로에르고타민 (경구, 파하)	--	--
할로페라돌	현원 대체제 AUC 31% 증가	NS
프로프라놀롤	4-OH 프로프라놀롤에 대한 C _{max} 17% 증가 (토파라메이트 50mg 매 12시간)	C _{max} 16%, AUC 17% 증가 (프로프라놀롤 80mg 매 12시간)
수미트립틸린 (경구, 파하)	--	NS
싸조티딘	--	--

a : 단독 투여시와 비교시 변화된 % -- : 모약물(parental drug)의 C_{max}와 AUC 변화 없음(15% 이하 변화)
NS : 연구되지 않음 (Not Studied)

4) 실험실적 검사 결과에 미치는 영향

임상 시험에서 이 약이 혈청 중탄산염 농도를 평균 4mmol/L 저하시킴이 보고되었습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 본제는 동물실험(마우스, 랫트, 래비트)에서 치기형성을 보였습니다. 랫트에서 이 약은 태반관통을 통과합니다. 임신부에 대한 이 약의 연구는 실시되지 않았습니다. 그러나 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태자에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 합니다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장합니다.
- 2) 토파라메이트는 랫트와 유종으로 분비됩니다. 토파라메이트의 사람의 유종으로의 분비에 대해서는 대수 연구되지 않았으며, 유종으로 이 약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었습니다. 많은 약물들이 사람의 유종으로 분비되므로, 약물 투여의 모체에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 약물을 중단 할지를 결정하도록 합니다.
- 3) 시판후 경험에서, 자궁내에서 토파라메이트다른 항전간제와의 병용여부와 관계없이에 노출되었던 남자 영아에게서 요도하열의 사례가 보고되었습니다. 그러나 토파라메이트와의 인과 관계는 확립되어 있지 않습니다.
8. 소아에 대한 투여 - 2세 미만의 소아에는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

9. 과량투여시의 처리

- 1) 중상 : 토파라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었습니다: 두통, 경련, 졸음, 말소리장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 조화 이상, 혼미, 저혈압, 복통, 조조, 어지러움, 우울증.
- 대부분의 사례에서 임상 결과는 심각하지 않았지만 토파라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 과량복용한 사례에서 사망이 보고되었습니다.
- 토파라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있습니다.
- 한 환자가 약 96~110g의 토파라메이트를 복용후 혼수상태로 병원에 입원하였습니다. 20~24시간동안 혼수 상태가 지속되다가 3~4일후 완전히 회복되었습니다.
- 2) 치료 : 급성 과량복용시, 복용한지 얼마 지나지 않았다면 즉시 위세척이나 구토를 유발시켜 위를 비워야 합니다. 혈청량은 in vitro에서 토파라메이트를 흡착형이 관찰되었습니다. 적절한 보조 처치를 해야 합니다. 혈액 투석은 이 약을 체내에서 제거하는 효과적 수단으로 여겨져 왔습니다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 합니다.
10. 발열, 돌연변이 발생, 종양생률감소

21개월 동안 음식에 토파라메이트를 투여한 (20, 75, 300mg/kg) 마우스에서 방광종양의 증가가 관찰되었습니다. 120mg/kg/mg/매에 근거한 권장 임상용량의 약 3배까지의 용량의 토파라메이트를 2년동안 경구 투여한 랫트에서 발암성은 입증되지 않았습니다. 토파라메이트는 in vitro와 in vivo에서 변이원성이 없었습니다. 100mg/kg/mg/매에 근거한 권장 임상용량의 약 2.5배까지의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수정능에 영향이 없었습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시고원인이 되거나 물질유지면에서 비합적이지 않으므로 이를 주의하십시오.

■ 저장방법 : 기밀용기, 25°C이하, 건조보관

■ 포장단위 : 자사 포장단위

* 본 약약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변색 또는 모순된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 이 청문서 작성일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 <http://www.dreampharma.co.kr> 나 수산부담문의전화 080-729-8800에서 확인하실 수 있습니다.

* 산명서 작성년월일 : 2008. 01. 24



(주) 드림파마

FM021016

경기도 화성시 함평면 상산리 902-3