

KGMP 적격업체제품

전문 의약품
분류번호 : 113

토펙스 정100mg
(토피라메이트)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중
토피라메이트(별규) 100mg

【성 상】 황색의 원형 필름코팅정

- 【용법 · 효과】
1. 간질
- 1) 단독요법 : 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분 발작 치료
- 2) 부가요법 : 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에서의 다음 질환에 사용된다.
- 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작
 - 레क्स-가스토 증후군과 관련된 발작
 - 1차성 감작성/간대성 전신발작

- 【용법 · 용량】
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. 약물대사 효소 유도 약물을 중단시, 토피라메이트 농도가 상승할 수 있다. 만약 임상적으로 토피라메이트의 농도 상승이 나타날 경우 이약의 용량을 감량할 필요가 있다.
- 성인 (17세 이상) : 처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작한다. 이 후, 1-2주 간격으로 25 또는 50mg/일씩 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 권장 용량은 1일 500mg이다. 재발된 간질 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법시 1일 1,000mg까지 내약성이 있었다.
 - 소아 (6-16세) : 처음 1주일 동안은 저녁에 0.5-1mg/kg으로 투여를 시작한다. 이 후 1-2주 간격으로 0.5-1mg/kg/일씩 증량하여 1일 2회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 견디기 어려워하면, 증량단위를 줄이거나, 증량간격을 늘리도록 한다. 용량이나 증량정도는 임상반응에 따라 결정한다. 소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 3-6mg/kg/일이다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 500mg/일까지 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. 본제는 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다. 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 체중 킬로그램당 약 5-9mg이며, 1일 2회로 나누어 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(또는-그 이하, 1일 체중 킬로그램당 1-3mg을 기준으로 함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 체중 킬로그램당 1-3mg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 체중 킬로그램당 30mg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았다.
 - 본 정제는 적량의 음료와 함께 분할하지 않고 투여하도록 한다. 식사와 관계없이 투여할 수 있다
 - 본제 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터링할 필요는 없다.
 - 본 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용한다.

- 【사용상의 주의사항】
1. 경고
- 간질환자의 돌연사
- 이 약의 시판전 개발과정 도중 치료받던 일군의 환자(환자들이 약물에 노출된 년수는 총2,796년이었음)에서 100예의 돌연사가 기록되었다. 이것은 환자 치료년수당 발생률 0.0036에 해당된다. 비록 이 발생률이 건강한 인구집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위내에 있다. (전체 간질환자에서의 발생률은 0.0006이며, 토피맥스의 경우와 유사한 임상시험대상환자 중의 발생률은 0.003이고, 치료불응성간질환자에서의 발생률은 0.005이다.)
2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.
- 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
- 1) 신장 손상이 있는 환자들은 안정상태의 혈장농도에 도달하는데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과(발작횟수, 부작용)에 따라 용량적정을 실시하여야 한다.
- 2) 이 약은 혈액투석으로 혈장에서 제거되므로 혈액투석을 실시하는 날마다 1일 용량의 약 ½ 에 해당하는 용량을 추가로 보충해 주어야 한다. 보충 투여량은 혈액투석의 시작 및 종료시에 각각 나누어 투여한다. 보충 투여량은 투석 장치의 특성에 따라 달라질 수 있다.
- 3) 이 약의 배설은 미변화체 및 대사체 모두 신장을 통해서 이루어지며 신장에서의 배설속도는 신장기능에 따라 다르며 연령과는 무관하다. 정상적인 신장기능을 갖는 환자의 경우 48일만에 안정상태의 혈장속도에 도달하나 중등도 이상의 신장기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요된다.
- 4) 어떤 환자들, 특히 신결석증의 소인이 있는 환자들은 신결석형성 및 신산통, 신통증, 측복부 통증과 같은 신결석과 관련된 징후나 증상의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 위험을 줄이기 위해서는 적절한 수분공급이 필요하다. 신결석에 대한 위험인자로는 이전의 결석형성경험이, 신결석 및 과칼슘의 가족력이 있으나 이러한 인자들이 본제 치료 도중의 신결석을 반드시 예견하는 것은 아니다.
- 5) 간손상이 있는 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.
- 6) 이 약 투여 도중 만약 환자의 체중이 감소하거나 체중증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음식섭취의 증가를 고려하도록 한다.
4. 이상반응
- 1) 인식/정신신경계 이상반응: 지각이상, 경면, 운동실조, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 착각각증, 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 보형장애, 공격적인 반응, 무감정, 인식이상, 조화이상, 백혈구감소증, 정신이상증상(환각) 및 미각도착이 나타날 수 있다.
- 2) 신장 : 이 약의 개발 당시 투여받은 2086명 중 32명(1.5%)에서 신결석이 형성되었다.(약물상호작용항 참조)
- 3) 혈전색전증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확립되어 있지 않다.
- 4) 다음은 표1과 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 나타나는 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 항전간제에 토피맥스를 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 위약대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생률(%)^{a,b} (토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위 / 이상반응	토피라메이트 투여량 (mg/일)			신체부위 / 이상반응	토피라메이트 투여량 (mg/일)		
	위약 (291명)	200-400 (183명)	600-1000 (414명)		위약 (291명)	200-400 (183명)	600-1000 (414명)
일반적인 전신적 장애				부종	1.4	1.6	1.0
피로	13.4	14.8	29.7	경직	0.0	1.1	0.5
무력증	1.0	6.0	3.1	중추 및 말초신경계 장애			
등통	4.1	5.5	2.9	어지러움(dizziness)	15.1	24.6	32.1
홍통	3.4	3.8	2.4	운동실조	6.5	15.8	14.5
인플루엔자상 증상	2.4	3.3	3.6	말소리(speech)장애	2.1	13.1	11.4
하지통	1.7	2.2	3.6	안구진탕증	6.9	9.8	11.1
알레르기	1.0	1.6	2.9	지각이상	3.8	10.9	19.1
조홍	1.4	1.6	0.7	진전	6.2	8.7	8.9
체취	0.0	1.1	0.0	언어(Language)문제	1.0	6.0	10.4

신체부위 / 이상반응	토피라메이트 투여량 (mg/일)		
	위약 (291명)	200-400 (183명)	600-1000 (414명)
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

- ^a 본 병용요법 시험에서 환자들은 토피라메이트 또는 위약과 1-2가지의 항전간제를 함께 투여받았다.
- ^b 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 category 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.

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

이상반응	토피라메이트 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 발생률)^{a,b} (토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

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

- ^a 본 병용요법 시험에서 환자들은 토피라메이트 또는 위약과 1-2가지의 항전간제를 함께 투여받았다.
- ^b 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고 할 수 있으므로, 한 category 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.
- 5) 또한 모든 임상시험 기간 동안 1715명의 간질 환자에게 토피라메이트를 보조요법제로써 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, 홍골하 홍통, 급사 가 나타났다.
- (3) 심혈관계 : 때때로 고혈압, 저혈압, 체위성 저혈압이 나타났다.
- (4) 중추 및 말초신경계 : 자주 긴장감도, 발기부전, 환각, 다행증, 정신증, 때때로 운동저하증, 어지러움, 혼미, 대발작, 과운동증, 다리 경련, 반사감각, 신경증, 편두통, 무동작, 지각과민, 운동이상, 반사항진, 발성장애, 입잠, 하수증, 이 상긴장증, 시각장애, 혼수, 뇌증, 배변실금, 상부운동성 neuron 손상, 불면, 인격장애, 리비도 감소, 조증반응, 자살 시도, 편집병양 반응(paranoid reaction), 식욕증가, 망상, 편집증, 섬망, 비정상적 꿈, 신경증, EEG이상, 드물게 소뇌 증후군, 허마비, 리비도 증가, manic reaction이 나타났다.
- (5) 내분비계 : 때때로 갑상선증, 드물게 갑상선장애가 나타났다
- (6) 소화기계 : 자주 설사, 구토, 치질, 때때로 방귀, 위장염, 치은 과증식, 충치, 구내염, 연하장애, 흑변, 위염, 타액증 가, 탈구질, 위식도 역류, 허부증, 식도염, 드물게 트림이 나타났다.
- (7) 청각 및 전정 장애 : 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다.
- (8) 심장 : 때때로 협심증, 심계항진, AV block 사맥, 각률동, 드물게 부정맥, 심방성부정맥, 심방세동이 나타났다.
- (9) 대 및 담계 : 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭장애, γ -GT 상승이 나타났다.
- (10) 간사 및 영양 장애 : 자주 탈수, 때때로 체중증가, 갈증, 저칼륨혈증, alkaline phosphatase 증가, 저철소혈증, 고지방 혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고염소혈증, 안구건조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청염산이상, 저 나트륨혈증, 저칼레스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증이 나타났다.
- (11) 근골격계 : 자주 관절통, 근육약화, 때때로 관절증, 골다공증이 나타났다.
- (12) 중앙(산생물) : 때때로 기저세포종양이 나타났다.
- (13) 혈액 : 자주 빈혈, 때때로 잇몸출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 호산구증다증, 림프구감 소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수억제, 범혈구감소증이 나타났다.
- (14) 생식기계 : 때때로 월경사이의 출혈, 백태하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유즙분비가 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, 팜분비 감소, 모발이상, 드물게 갈색반이 나타났다.
- (17) 감각기관 : 때때로 미각저조증, 미각상실, 착후각이 나타났다.
- (18) 비뇨기계 : 자주 배뇨곤란, 신결석, 때때로 요로감염, 빈뇨, 뇨실금, 뇨저류, 안면부종, 신장통증, 야뇨증, 알부민뇨 증, 다뇨, 핏뇨가 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 나타 났다.

- 6) 토피라메이트 저용량 (25~100mg/일) 투여군과 고용량 (200~1,000mg/일) 투여군을 비교한 이중맹검시험에서, 양 투여군에서 발생빈도가 10%이상 발생한 부작용은 다음과 같다. : 이상감각, 두통, 현기증, 피로, 졸음, 체중감소, 구역, 식욕부진, 설사. 이러한 부작용들은 본제의 부가요법에서 발생한 부작용들과 일치하였다.
- 7) 시판후 조사 및 기타

- ① 이 약을 복용하면서 다른 약을 병용하거나 또는 병용하지 않은 환자에서 간기능 검사 수치의 상승이 보고되었 다. 이 약을 복용하면서 여러 약물을 병용한 환자에서 간염과 간부전 사례가 보고되었다.
- 체장염, 신세뇨관산증 사례가 보고되었다. 수포성 피부 및 점막 반응(다형홍반, 물집증, 스티븐슨-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해증을 포함)에 대한 이례적인 보고가 또한 있었다. 이들 보고의 대부분은 수포성 피부, 점막 반응과 관련이 있는 다른 약물을 함께 복용중인 환자에서 발생되었다. 이 약의 사용과 관련되어 드물게 팜분비 감소증이 보고되었다. 대부분 소아에서 보고되었다. 자살사고, 자살시도 및 자살이 매우 드물게 보고되었다. 대사성 산증이 드물게 보고되었다.
- ② 국내에서 6년 동안 7,094명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응 중 이 약과의 인과관계가 있을 수 있는 것은 다음과 같다 : 눈의피로

5. 일반적 주의사항

- 1) 이 약을 포함한 항전간제의 투약중단은 발작빈도의 증가가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 한다.
- 2) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 현기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있다. 졸음이 발생할 수 있고 다른 항전간제보다 더 진정작용이 있을 수도 있다. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경험이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에게는 잠재적인 위험이 될 수도 있다.
- 3) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요하다. 수분공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있다. 운 동이나 높은 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다.
- 4) 이 약 치료 중 기본 장애 및 우울증의 발생빈도 증가가 관찰되었다.
- 5) 이 약의 허가된 적응증 및 연구중인 적응증에 대한 이중 맹검 임상시험에서 자살 시도가 이 약 투여군에서 0.003 (총 환자 치료년수 3999 년에 13례), 위약 투여군에서 0 (총 환자 치료년수 1430년에 0례)의 비율로 발생하였으며, 양 극성 장애에 대한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 한 명이 자살하였음이 보고되었다.
- 6) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 혐우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스 런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사시 근시, 좁아진 전방, 안 홍혈 및 안압 상승이 관찰될 수 있 다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증후군은 모양체상방 삼출 (supraciliary effusion)로 인한 수정체와 홍체의 전방 이동 및 이차성 혐우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여시작 1개월 내에 나타난다.
- 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 혐우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혐우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 치료로는 치료의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 치료로 일반적으로 안압이 저하되었다.
- 7) 음이온 차의 변화 없는(non-anion gap) 고염소혈증성 대사성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상 범위 이하로 혈청 중탄산염 농도 저하)이 이 약 치료와 관련이 있다. 혈청 중탄산염의 저하는 신장의 carbonic anhydrase에 대한 이 약 의 저해 효과로 인한 것이다. 중탄산염 농도의 저하는 이 약 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 아래의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 증접증, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 등 산증의 위험을 증가 시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중 탄산염 농도 저하효과를 증가시킬 수 있다. 소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장상을 감소시킬 수 있다. 소 아 혹은 성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았다.
- 기존의 상태에 따라, 이 약 치료중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장된다. 대사성 산증이 발현 되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.
- 8) 토피라메이트의 투여로 입원이 필요할 수도 있는 팜분비 감소증이 보고되었다. 팜분비 감소증은 체온상승을 동반 하며 주로 어린이에게서 보고되었다. 더운 날씨에 토피라메이트를 투여받는 소아환자에 대하여는 팜분비 감소와 체온증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의 하여야 한다.

6. 약물상호작용

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 점가투여는 다른 약제의 안정상태의 혈장농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토 인의 혈중농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자 는 페니토인 농도를 모니터해야 한다. 간질 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 이 약 100-400mg/일을 추가하는 것은 라모트리진의 정상상태의 혈장농도에 영향을 미치지 않았다. 또한, 라모트리진(평균 327mg/일) 병용증 혹은 중단 후에 토피라메이트의 정상상태 혈장농도에도 변화가 없었다.
- 2) 이 약에 대하여 다른 항전간제가 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 한다. 발프로 산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.

병용항전간제	항전간제 농도	토피라메이트 농도
페니토인	↔**	↓
카르바마제핀	↔	↓
발프로산	↔	↔
라모트리진	↔	↔
페노바르비탈	↔	NS
프리미돈	↔	NS

↔ : 혈장농도에 영향 없음(15% 이하의 변화),
↓ : 혈장농도 저하
** : 혈장농도가 상승된 환자 있었음
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 디곡신치료를 받는 환자에게 이 약을 병용투여하 거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터에 세심한 주의를 해야 한다.
- ② 중추신경억제제 : 임상연구에서 이 약 및 알코올 또는 기타 중추신경억제제와의 병용투여에 대해서는 평가 분

- 석되지 않았다. 이 약은 알코올 또는 다른 중추신경억제제와는 병용투여하지 않도록 한다.
- ③ 경구용피임제 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에틴드론 1mg과 에티닐에스트라 디올 35 μ g을 함유한 경구용 피임제를, 다른 병용 약물 없이 이 약 50-200mg/day와 병용 투여하였을 때, 피임제 성분 에 대한 평균 노출(AUC)에 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 또 다른 연구에서, 발프로익산을 복용 중 인 환자에 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올에 대한 노출이 통계 학적으로 유의하게 저하되었다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에서 노르에틴드론에 대해서는 이 약(1일 50mg-800mg)은 유의한 영향을 주지 않았다. 에티닐에스트라디올에 대한 노출은 이 약 200-800mg 병용에서는 용량 의존적 으로 감소되었지만 50-200mg 병용시에는 유의한 용량의존성 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 알 려져 있지 않다. 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 돌발성 출혈이 증가될 가 능성이 있음을 고려해야 한다. 에스트로겐 함유 피임제를 복용하는 환자는 출혈 패턴의 어떤 변화도 의사에게 보 고하도록 해야 한다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있다.
- ④ Carbonic anhydrase 억제제 : 이 약이 약한 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamide나 dichlorphenamide와 같 은 carbonic anhydrase inhibitor는 노중 구연산의 배설을 감소시켜 뇨의 pH를 높임으로써 결석형성을 촉진시킨다. 따 라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase inhibitor의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야만 한다. 이 약을 신결석의 경향을 나타내는 다른 약제와 병용투여하는 경우 신결석의 위험이 증가될 수 있다. 수분 섭취량을 늘리면 뇨의 배설량이 증가하면서 결석형성과 관련있는 물질들의 농도를 낮출 수 있다. 따라서 새로운 결석형성을 막기 위해서는 수분 공급이 권장되고 있다.
- ⑤ 하이드로클로로치아이드(HCTZ): 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ (25mg 매 24시간마 다)와 이 약(96mg 매12시간마다)을 단독 및 병용 투여후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 이 연구 결과 HCTZ를 추가하였을 때 토피라메이트의 C_{max}가 27%, AUC가 29% 증가되었다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알 려져 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ를 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있다. 정상 상태 에서의 HCTZ의 혈장농도는 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트와 HCTZ 투여후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.
- ⑥ 메트폴민 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트폴민 단독 투여시와 메트폴민과 토피라메 이트를 병용투여시의 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트폴민을 토피라메이트와 병용 투여시 메트폴민의 C_{max}와 평균 AUC_{0-12h}가 각각 18%, 25% 상승되었으며, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었 다. 토피라메이트는 메트폴민의 t_{max}에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트폴민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트폴민과 병용투여시 저하 되는 것 같지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메트폴민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않다. 메트폴민을 투여중인 환자에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들 의 당뇨병 상태의 적절한 조절을 위해 통상적인 모니터링시 주의하도록 한다.
- ⑦ 피오글리타존 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 피오글리타존의 AUC_{0-12h}가 15% 저하되었으며 C_{max}에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 활성 수산화-대사체의 C_{max}와 AUC_{0-12h}는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 활성 keto-대사체의 C_{max}와 AUC_{0-12h}는 60% 저하되었다. 이 결과의 임상적 유의성은 알려 져 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 환자에 피오글리타존을 투 여할 때 당도가 적절히 조절되고 있는지 모니터링하는데 주의한다.
- ⑧ 기타 약물 상호작용 연구 : 이 약과 다른 약물들 사이의 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험 들이 시행되었다. C_{max}와 AUC의 변화를 아래표에 나타내었다.

병용약물	병용약물의 농도 ^a	토피라메이트 농도
아미트리프틸린	↔ 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} 16%, AUC 17% 증가 (프로프라놀롤 80mg 매 12시간)
수마트립탄 (경구, 피하)	↔	NS
피조티펜	↔	↔

^a단독 투여시와 비교시 변화된 %

↔ : 모약물(parent drug)의 C_{max}와 AUC 변화 없음(15% 이하 변화)

NS : 연구되지 않음 (Not Studied)

- 4) 실험실적 검사 결과에 미치는 영향

임상시험에서 이 약이 혈청 중탄산염 농도를 평균 4mmol/L 저하시킴이 보고되었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 본체는 동물실험(마우스, 랫트, 래비트)에서 초기형성을 보였다. 랫트에서 이 약은 태반관문을 통과한다. 임신부에 대한 이 약의 연구는 실시되지 않았다. 그러나 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태자에 대한 잠재적인 위험성 을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다.
- 2) 토피라메이트는 랫트의 유즙으로 분비된다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유중으로 이 약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었다. 많은 약물들이 사람의 모유중으로 분비되므로, 약물 투여의 모체에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 약물을 중단할지를 결정하도록 한다.
- 3) 시판후 경험에서, 자궁내에서 토피라메이트(다른 항전간제와의 병용여부와 관계없이)에 노출되었던 남자 영아에게 서 요도하열의 사례가 보고되었다. 그러나 토피라메이트와의 인과 관계는 확립되어 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아에는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 과량투여시의 처리

- 1) 증상

토피라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었다: 두통, 경련, 졸음, 말소리장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 조화 이상, 혼미, 저혈압, 복통, 초조, 어 지러움, 우울증. 대부분의 사례에서 임상 결과는 심각하지 않았지만 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 과량 복용한 사례에서 사망이 보고되었다. 토피라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있다.

한 환자가 약 96-110g의 토피라메이트를 복용후 혼수상태로 병원에 입원하였다. 20-24시간동안 혼수상태가 지속되다 가 3-4일후 완전히 회복되었다.

- 2) 치료

급성 과량복용시, 복용한지 얼마 지나지 않았다면 즉시 위세척이나 구토를 유발시켜 위를 비워야 한다. 활성탄은 in vitro에서 토피라메이트를 흡착함이 관찰되었다. 적절한 보조 처치를 해야 한다. 혈액투석은 이 약을 체내에서 제거 하는 효과적인 수단으로 여겨져 왔다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 한다.

10. 발암, 돌연변이 발생, 출산능력감소

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

120mg/kg(mg/m²)에 근거한 권장 임상용량의 약 3배)까지의 용량의 토피라메이트를 2년동안 경구 투여한 랫트에서 발 암성은 입증되지 않았다. 토피라메이트는 in vitro와 in vivo에서 변이원성이 없었다. 100mg/kg(mg/m²)에 근거한 권장 임 상용량의 약 2.5배)까지의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수정능에 영향이 없었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【저장방법】 기밀용기, 25℃이하 건조보관

【포장단위】 30, 60, 100, 300, 500정

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 대표전화 : (02) 2672-1122 제품 문의 : 080-655-1414

설명서 문안 작성년월일 : 2006. 4. 24

I-0601

GUJU

구주제약주식회사
경기도 화성시 정남면 제거리 341-1
www.gujup.co.kr