

토피민 정

(토피라메이트)

【**원료약품 및 그 분량**】

1정 중
토피라메이트(별규) 100.0밀리그램

【**성상**】

황색의 원형 필름코팅정

【**효능·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
- 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작
- 1차성 감작성/간대상 전신발작

【**용법·용량**】

1. 간질
- 1) 단독요법
- 단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항전간약물을 중단할 경우, 발작조 절에 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 이 약의 용량을 감량할 필요가 있다.
- 성인 (17세 이상) :
 처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작한다. 이 후, 1-2주 간격으로 25 또는 50mg/일씩 증량 하여 1월 2회로 나누어 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 결과를 건디기 어려워지면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정한다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100-200mg이다. 최대 권장용량은 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 1월 2회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 건디기 어려워하면, 증량단위를 줄이 거나, 증량간격을 늘리도록 한다. 용량이나 증량정도는 임상반응에 따라 결정한다. 소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 3-6mg/kg/일이다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 500mg/일까지 투여한 경험에 있다.
- 2) 부가요법
- 성인(17세 이상) :
 최소유효량은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 2회로 나누어 투여한다. 환자에 따라 최대 권 장용량인 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 1월 2회로 나누어 투여한다. 만약 환자가 증가용량을 건디기 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 적 절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 체중 킬로그램당 1-3mg씩 증량하여 1월 2회 로 나누어 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 체중 킬로그램당 30mg 까지 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 모니터링 할 필요는 없다.
- 본 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용한다.

【**사용상의 주의사항**】

1. 경고
- 간질환자의 돌연사
- 이 약의 시판전 개발 과정 도중 치료받던 일군의 환자(환자들이 약물에 노출된 년수는 총 2,796년 이었음)에서 100예의 돌연사가 기록되었다.
- 이것은 환자 치료년수당 발생률 0.0035에 해당된다. 비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측 되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추 정범위 내에 있다.(전체 간질환자에서의 발생률은 0.00050이며, 이 약의 경우와 유사한 임상시험 대 상 환자 중의 발생률은 0.0030이고, 치료불응성 간질환자에서의 발생률은 0.0050이다.)
2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
- 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 신장 손상이 있는 환자들은 안정 상태의 혈장 농도에 도달하는 데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과(발작 횟수, 부작용)에 따라 옹량적정을 실시하여야 한다.
- 2) 이 약은 혈액 투석으로 혈장에서 제거되므로 혈액 투석을 실시하는 날마다 1일 용량의 약 ½ 에 해당하는 용량을 추가로 보충해 주어야 한다.
- 보충 투여량은 혈액 투석의 시작 및 종료시에 각각 나누어 투여한다. 보충 투여량은 투석장치의 특성에 따라 달라질 수 있다.
- 3) 이 약의 배설은 미분화제 및 대사체 모두 신장을 통해서 이루어지며 신장에서의 배설 속도는 신장 기능에 따라 다르며 연령과는 무관하다. 정상적인 신장 기능을 갖는 환자의 경우 4-8일만에 안정 상태의 혈장 속도에 도달하나 중증도 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 적절 한 수분 공급이 필요하다. 신결석에 대한 위험 인자로는 이전의 결석형성 경험에, 신결석 및 과칼슘 의 가족력이 있으나 이러한 인자들이 이 약 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 체중 증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음 식 섭취의 증가를 고려하도록 한다.
4. 이상반응
- 1) 인식/정신신경계 이상반응: 지각이상, 경면, 운동실조, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 척감각증, 혼몽, 사고이상, 격앙(흥분), 감정불안(기분이상 및 신경과민증으로 나타남), 우울증, 식 육부진, 무력증, 착란, 기억력장애, 복시, 현기증, 언어장애, 어휘선택장애, 구역, 안구진탕증, 정신 운동서행, 진전, 이상시각 및 체중감소가 나타날 수 있다. 또한 드물게 보혈장애, 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.(상호작용 항 참조)
- 3) 혈전색전증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확립되어 있지 않다.
- 4) 다음은 표과 2는 타 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응으로 표 1에는 위약 투 여 환자와 비교시 200-400mg/일을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 약물 투여와 관련되어 흔하 이거나 이상반응을 열거해 놓았다. 일반적으로 처음 8주의 투여기간 동안 이상반응을 경험한 대 부분의 환자들은 마지막 방문 때까지 그러한 이상반응을 다시 경험하지 않았다.
- 약물 처방시 이는 이러한 자료가 현재 임상중인 항전간제에 이 약을 추가투여하였을 때 얻어 졌다는 것과 실제 환자 치료시에는 환자들의 특징과 다른 여러 요인들이 임상시험에서와 다르기 때문에 이상반응의 빈도를 예측하는데 사용해서는 안된다는 것을 명시해야 한다. 또한 여기에서 언급한 빈도수를 다른 투여 약물과 다른 연구자에 의한 임상연구에서 얻어진 자료와 직접적으로 비교하여서는 안된다.
- 그러나, 이 빈도수는 임상시험에 참여했던 환자들에게 발생한 이상반응이 약물에서 기인했을 가 능성과 그렇지 않았을 가능성을 상대적으로 예측하는데 기초를 제공할 수 있다.

〈표 1〉 성인 대상 위약 대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생률(%)^{a,b}
(토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	이 약 투여량 (mg/일)			
	위약 (291명)	200-400 (183명)	600-1000 (414명)	
일반적인 전신적 장애				
피로	13.4	14.8	29.7	
무력증	1.0	6.0	3.1	
동통	4.1	5.5	2.9	
혼몽	3.4	3.8	2.4	
인플루엔자양 증상	2.4	3.3	2.6	
하지름	1.7	2.2	3.6	
알레르기	1.0	1.6	2.9	
조흔	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	
간각저하	0.7	2.2	1.2	
보행이상	1.4	2.7	2.2	
복수의적 근육수축	1.0	2.2	2.2	
흔들기	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	2.8	6.0	7.0	
변비	3.4	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	
골절통	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
정신/의학적 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
유방염	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
칸디디증	0.3	1.1	0.0
호흡기계 장애			
비염	5.8	6.6	6.3
인두염	2.1	6.0	3.1
폐비동염	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
발부비 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
노של금	0.3	1.6	1.4
노혈뇨 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 세균내피계 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 1-27자의 항전간제를 함께 투여받았다.
- b. 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 17가지 이상의 이상반 응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.

〈표 2〉 57명의 위약조절, 병용요법 시험에서 보고된 용량관련 이상반응의 유했율(%)

이상반응	이 약 투여량 (mg/일)			
	위약 (174명)	200 (45명)	400 (68명)	600-1000 (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)
일반적인 전신적 장애		
피로	5.0	16.3
상해	12.9	14.3
알레르기 반응	1.0	2.0
동통	0.0	1.0
0.0	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	2.0
청각 약화	0.0	3.1
반사저하	0.0	2.0
대발작	0.0	1.0
빈혈성	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
언하균감	0.0	1.0
위장차나균기증(Flatulence)	0.0	1.0
위식도 역류	0.0	1.0
설염	0.0	1.0
설염 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
출혈	1.0	4.1
피로트롬빈 증가	0.0	1.0
혈소판감소증	0.0	1.0
0.0	0.0	1.0
정신/의학적 장애		
경면	15.8	25.5
식욕부진	14.9	24.5
신경과민	6.9	14.3
인각장애(병동 장애)	8.9	14.3
집중/주의력 장애	2.0	10.2
공격적 반응	4.0	9.2
불안	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
신경증	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
폐염	1.0	5.1
호흡 장애		
호흡기 장애	0.0	1.0
피부 및 부속기 장애		
피부 장애	2.0	3.1
발부	0.0	2.0
피부염	0.0	1.0
다모증	1.0	2.0
홍반성 발진		
홍반	0.0	2.0
유진	0.0	1.0
피부 번식	0.0	1.0
비뇨기계 장애		
노של금	2.0	4.1
미각장애	1.0	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 세균내피계 장애		
백혈구감소증	0.0	2.0

- a. 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1-27자의 항전간제를 함께 투여받았다.
- b. 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 17가지 이상의 이상반 응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.
- 5) 또한 모든 임상시험 기간 동안 1,715명의 간질 환자에게 토피라메이트를 보조요법제로써 투여하 여 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, 구역, 복부 팽만, 드물게 알코올 불내 성, 흥골하 흥통, 급사가 나타났다.
- (3) 심혈관계 : 때때로 고혈압, 저혈압, 체위성 저혈압이 나타났다.
- (4) 중추 및 말초신경계 : 자주 긴장도통, 발기부전, 환각, 다행증, 정신증, 때때로 운동저하증, 어 지러움, 혼미, 대발작, 과운동증, 다리 경련, 반사감각, 신경증, 편두통, 무동작, 지각과민, 운동 이상, 반사항진, 발성장애, 압정, 하수증, 이상긴장증, 시각장애, 혼수, 뇌증, 배변실금, 상부운 동성 neuron 손상, 불면, 인격장애, 리비도 감소, 조증반응, 자살시도, 편집병양 반응(paranoid reaction), 순삭증가, 망상, 편집증, 실망, 비정상적 꿈, EEG의S, 드물게 소뇌증후군, 허미반, 리비도 증가가 나타났다.
- (5) 내분비계 : 때때로 갑상선증, 드물게 갑상선장애가 나타났다.
- (6) 소화기계 : 자주 설사, 구토, 치질, 때때로 방귀, 위장염, 치은 과증식, 충치, 구내염, 연하장 해, 흑변, 위염, 타액증가, 딸꾹질, 위식도 역류, 허부증, 식도염, 드물게 트림이 나타났다.
- (7) 청각 및 전정 장애 : 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다.
- (8) 신장 : 때때로 협심증, 심계항진, AV block 서맥, 각혈록, 드물게 부전맥, 심방성부정맥, 심방 세동이 나타났다.
- (9) 간 및 담낭계 : 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭장애, γ-GT 상승이 나타났다.
- (10) 대사 및 영양 장애 : 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갈증, 저칼륨혈증, alkaline phosphatase 증 가, 저칼슘혈증, 고지방혈증, 신증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고염소혈증, 인구건조증, 드물 게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클레스테롤혈증, 저혈당증, 저인 산혈증이 나타났다.
- (11) 근골격계 : 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 관절증, 골다공증이 나타났다.
- (12) 조양(신물음) : 때때로 기저세포종양이 나타났다.
- (13) 혈액 : 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 호산구증가증, 림프구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물 게 적혈구증가증, 골수억제, 범혈구감소증이 나타났다.
- (14) 생식기계 : 때때로 월경 사이의 출혈, 백대하, 월경증, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유 정 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, 염반비 감소, 모발탈락, 드물게 갈색반이 나타났다.
 - (17) 감각기계 : 때때로 시각각동증, 미각상실, 착취각이 나타났다.
 - (18) 비뇨기계 : 자주 배뇨빈번, 신결석, 때때로 요로감염, 빈뇨, 뇨결근, 뇨자류, 연변부종, 신장통증, 야뇨증, 알부민뇨증, 다뇨, 핏뇨가 나타났다.
 - (19) 혈관 : 때때로 초중, 장맥형성증, 장맥염, 드물게 혈관질환이 나타났다.
 - (20) 눈 : 자주 결막염, 때때로 조절이상, 눈부신, 유루, 사시, 색맹, 근시, 산동, 드물게 백내장, 각막혼탁, 홍채염이 나타났다.
6. 토피라메이트 저용량 (25~100mg/일) 투여군과 고용량 (200~1,000mg/일) 투여군을 비교한 이중맹검시험에서, 양 투여군에서 발생 빈도가 10% 이상 발생한 부작용은 다음과 같다. : 이상감각, 두통, 현기증, 피로, 졸음, 체중감소, 구역, 식욕부진, 설사.
- 이러한 부작용들은 이 약의 위약요법에서 발생한 부작용들과 일치하였다.
7. 편두통에 대한 이중맹검 시험에서 5% 이상의 빈도에서 나타나며, 위약을 투여한 환자보다 토피라메이트를 투여한 환자에서 더 높은 빈도로 관찰된 임상적으로 관련된 부작용은 다음과 같다. : 피로, 지각이상, 어지러움, 감각이상, 언어장애, 구역, 설사, 소화불량, 구갈, 체중감소, 식욕부진, 졸음, 기억장애, 집중/주의력 장애, 불면, 현기증, 기분장애, 우울증, 미각이상증, 시각이상, 토피라메이트를 투여한 환자는 평균적으로 응량의존적 체중의 변화를 경험하였다. 이러한 변화는 위약군에서는 관찰되지 않았다. 위약군, 토피라메이트 50mg, 100mg, 200mg군에서 평균 체중 변화는 각각 0.0, -2.3%, -3.2%, -3.8%로 관찰되었다.
8. 시판후 조사 및 기타
- ① 이 약 시판후 전 세계적으로 자발적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이상반응은 다음의 빈도에 따라 나열되었다(한자-추정 노출 연도별로 계산).
 - 매우자주 : 1/10 이상, 자주 : 1/100 이상 1/10 미만, 때때로 : 1/1,000 이상 1/100 미만, 드물게 : 1/10,000 이상 1/1,000 미만, 매우 드물게 : 1/10,000미만
 아래의 빈도는 자발적인 보고로부터 계산한 것이고, 임상시험이나 다른 시험연구로부터 얻을 수 있는 보다 정확한 추정치를 대변하지는 않는다.

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

혈청염, 신세뇨관산증 사례가 보고되었다.

수포성 피부 및 점막 반응(다형홍반, 물집증, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사)을 포함)에 대한 사례적인 보고가 또한 있었다. 이들 보고의 대부분은 수포성 피부, 점막 반응과 관련이 있는 다른 약물을 함께 복용중인 환자에서 발생되었다.

이 약의 사용과 관련되어 드물게 피부반비감소이 보고되었다. 대부분 소아에서 보고되었다.

혈액 및 임파계 장애	매우 드물게 : 백혈구 감소, 호중구감소, 혈소판감소
대사 및 영양 장애	드물게 : 식욕부진 매우 드물게 : 대사성 산증, 식욕저하, 고암노미아혈증
정신의학적 장애	드물게 : 우울증, 초조, 졸음 매우 드물게 : 불면, 혼돈 상태, 정신이상장애 (psychotic disorder), 공격성, 환각, 자살사고, 시도 및 자살, 언어표현 장애
신경계 장애	드물게 : 지각이상, 경련, 두통 매우 드물게 : 언어(speech)장애, 미각 장애, 건망증, 기억력 장애, 약물 투약중단에 의한 발작
눈 장애	드물게 : 시각 이상, 시야 흐림 매우 드물게 : 근시, 협우각 녹내장, 안구통
위장관계 장애	드물게 : 구역 매우 드물게 : 설사, 복통, 구토
피부 및 피하조직 장애	드물게 : 탈모 매우 드물게 : 발진
신장 및 비뇨기계 장애	드물게 : 신장석
일반적 장애 및 투여 부위 상태	드물게 : 피로 매우 드물게 : 발열, 감정 이상, 무력증
Investigations	드물게 : 체중감소

- 2) 국내에서 6년 동안 7,094명을 대상으로 실시한 심박수 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상의 이상반응 중 이 약과의 인과관계가 있을 수 있는 것은 다음과 같다 : 논외피로
5. 일반적 작용
- 1) 발작 혹은 간질 발령의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 항전간제의 투약중단은 발작 발생 가 능성 또는 발작 빈도의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 전진적으로 실시해야 한다. 임상 시험 에서, 성인 간질 환자를 대상으로 1주일 단위로 일일용량을 50-100mg씩 줄였고, 편두통 예방요 법으로 이 약을 1일 100mg까지 투여했던 성인에게 1주일 단위로 일일용량을 25-50mg씩 감량하였 다. 소아 대상 임상시험에서 이 약은 2-8 주에 걸쳐 전진적으로 투약중단되었다.
 - 이 약을 빠르게 투여 중단해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 모니터링이 권장된다.
 - 2) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 헛기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있다. 졸음이 발생 할 수 있는 다른 항전간제보다 더 진정작용이 있을 수도 있다. 특히 이 약에 대한 각 환자의 경 험치 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에게는 잠재적인 위험을 각심할 수 있다.
 - 3) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 받는 것이 중요하다. 수분 공급은 신혈액 형성의 위험 을 낮출 수 있다. 운동이나 땀은 몸에 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 받는 것은 열 과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다.
 - 4) 이 약 치료 중 기본 장애 및 우울증의 발생 빈도 증가가 관찰되었다.
 - 5) 이 약의 하위인 증상은 몇 연구군의 적용도에 대한 임상 시험시점에서 자살 시도가 이 약 투여군에서 0.03 (총 환자 치료군수 3,999 내의 138), 무위 투여군에서 0 (총 환자 치료군수 1,430내에 예)의 비율로 보고되었다. 양극성 장애에 대한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환 자 한 명이 자살하였음이 보고되었다.
 - 6) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상은 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사 후 근시, 종이인 전방, 안 홍채 및 안압 상승이 관찰될 수 있다. 상승은 녹내장 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증후군은 모양체성상 삼출 (suprachillous effusion)으로 인한 수장체와 홍채의 전방 이동 및 이차성 협우각 녹 내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드 물게 나타나는 원발성 협우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 협우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 치료로서 치료 의사의 판단에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 치료로 일반적으로 안압이 저 하되지는 않는다. 어떤 병에 의한 안압상승이라도 치료받지 않으면 영구 시력손실을 포함한 심각한 후 유증을 가져올 수 있다.
 - 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 약의 직접 작용에 의한 것이다. 중탄산염 농도의 저하는 이 약 복용 중 어떤 시기에든 나타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생한다. 이 가스는 대개 경미하거나 중등도 (성인에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)이다. 드물게 10mmol/L 이하로의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡 계 질환, 간질 중증증, 설사, 수술, 케톤 식이, 특약 약물 등 산증의 위험을 증가시킬 수 있는 상 태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 요인을 증가시킬 수 있다.
 - 소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장통을 감소시킬 수 있다. 소아 혹은 성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 질환에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았다.
 - 기존의 상태에 따라, 이 약 치료에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장된다. 대사성 산증이 발견되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중 단)하는 것을 고려해야 한다.
 - 8) 토피라메이트의 투여로 입원이 필요할 수도 있는 부분비 갑상선도 보고되었다. 부분비 갑상선은 체온 상승을 동반하며 주로 어린이에게서 보고되었다. 다른 남성에 토피라메이트를 투여받은 소아 환자에 대하여는 부분비 갑상과 체온 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.
6. 상호작용
- 1) 아래에서 "영향없음"은 15% 이하의 변화를 말한다.
- 1) 다른 항전간제에 대해 이 약이 미치는 영향
다른 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 상태의 혈청 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 토피라미온을 복용하거 면 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈청 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터링해야 한다. 간질 환자에게서 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 이 약 100-400mg/일을 추가하 는 것은 라모트리진의 정상 상태의 혈청 농도에 영향을 미치지 않았다. 또한, 라모트리진(평균 327mg/일) 병용증은 중단 후에도 토피라메이트의 정상상태 혈청 농도에도 변화가 없었다
 - 2) 이 약에 대하여 다른 항전간제가 미치는 영향
토피라미온과 카르바마제핀은 이 약의 혈청 농도를 감소시키므로 이 약 치료에 페니토인 또는 카르바마제핀을 병용투여하거나 투여중단하는 경우에는 적절한 임상적 효과나 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정해야 한다. 발프로산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈청농도에 임상 적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.
- | 병용 항전간제 | 항전간제 농도 | 토피라메이트 농도 |
|---------|---------|-----------|
| 페니토인 | ↔ | ↓ |
| 카르바마제핀 | ↔ | ↔ |
| 발프로산 | ↔ | ↔ |
| 라모트리진 | ↔ | ↔ |
| 페노바르비탈 | ↔ | ↔ |
| 프리미돈 | ↔ | NS |
- ↔: 혈청농도에 영향 없음(15% 이하의 변화), **: 혈청농도가 상승된 환자 있었음
↓: 혈청농도 저하 NS: 연구되지 않음(Not Studied)
- 3) 기타 다른 약물과의 상호작용
- 1) 디곡신 : 회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈청농도곡선 하리 혈청 디곡신 면적(AUC)이 12% 감소하였다. 이러한 관찰 결과에 대한 임상적인 관련성은 확립되지 않았지만, 디곡신 치료를 받는 환자에게 이 약을 병용투여하거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터링에 세심 한 주의를 해야 한다.
 - 2) 중추신경억제제 : 임상연구에서 이 약 및 알코올 또는 기타 중추신경억제제와의 병용투여에 대해서는 평가 분석되지 않았다. 이 약은 알코올 또는 다른 중추신경억제제와는 병용투여하 지 않도록 한다.
 - 3) 경구용 피임제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에티드론 1mg과 에티닐에스트라디올 35mc를 함유한 경구용 피임제를, 다른 병용 약물 없이 이 약 300mg/day와 병용 투여하였을 때, 피임제 성분에 대한 평균 노출(AUC)에 통계학적으로 유 의한 변화는 관찰되지 않았다. 또 다른 연구에서, 발프로산을 복용 중인 환자에 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올에 대한 노출이 통계학적 으로 유의하게 저하되었다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에서 노르에티드론에 대해서 는 이 약(1일 50mg-800mg)은 유익한 영향을 주지 않았다. 에티닐에스트라디올에 대한 노출은 이 약 200-800mg 병용에서는 용량 의존적으로 감소되었지만 50-200mg 병용에서는 유의한 용량 의존적 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약과 경구 용 피임제를 병용 투여하는 환자에서 피임 효과 저하되거나 동맥성 출혈이 증가될 가능성은

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 노출은 감소 (AUC 18%) 하였다. 양성전 장애 환자에서 토피라메이트 200mg/day 투여중 리튬의 약동학은 영향을 받지 않았다. 그러나, 토피라메이트를 600mg/day까지 투여한 후에는 전신 노출 증가 (AUC 26%)가 관찰되었다. 토피라메이트와 병용투여시 리튬의 농도를 모니터링 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/day로 병용 투여하여 병용투여시 리스페리돈(투여범위 1-6mg/day)의 전신 노출이 감소되었다(20, 400mg/day에서 각각 정상상태 AUC의 16%, 33% 감소). 총 활성제(리스페리돈 + 9-히드록시 리스페리돈)의 약동학은 경미하게 변화였고 9-히드록시리스페리돈에서는 변화가 없었다. 리스페리돈 총 활성제 혹은 토피라메이트의 전신 노출에 임상적으로 유의한 변화는 없었으며, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것 같지 않다.
- ⑥ 하이도콜로모리치산(HCTZ): 건강한 지원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ (25mg 매 24시간)와 이 약(96mg 매 24시간)을 단독 및 병용 투여후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 이 연구 결과 HCTZ를 추가하였을 때 토피라메이트의 C_{max}와 27%, AUC가 29% 증가되었다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ를 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈당분배는 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트와 HCTZ 투여후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었는데 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.
- ⑦ 메트포르민 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트포르민 단독 투여시 메트포르민과 토피라메이트를 병용투여시의 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트포르민을 토피라메이트와 병용투여시 메트포르민의 C_{max}와 평균 AUC_{0-12h}가 각각 18%, 25% 상승되었다. 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었다. 토피라메이트는 메트포르민의 t_{max}에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트포르민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트포르민과 병용투여시 저하되는 것 같지만 클리어런스의 변화 정도는 알려져 있지 않았으며, 메트포르민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않다. 메트포르민을 투여중간 환자에서 이 약을 추가하거나 중단할 때 한 환자의 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_{0-24h}가 15% 저하되었으며 C_{max}에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 활성 수산화물-C_{max}과 AUC_{0-24h}는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 활성 keto-C_{max}의 C_{max}과 AUC_{0-24h}는 60% 저하되었다. 이 결과의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터링하는데 주의한다.
- ⑨ 글리부리드 : 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 약물-약물 상호작용 연구에서 글리부리드 단독(5mg/day) 및 토피라메이트 병용(150mg/day)시의 정상상태 약동학을 평가하였다. 토피라메이트 투여 중 글리부리드 AUC_{0-24h}가 25% 감소하였다. 또한, 활성 대사체 4-trans-히드록시글리부리드(M1) 및 3-*o*-히드록시글리부리드(M2)의 전신노출은 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 : 이 약을 신결석 경향을 나타내는 다른 약물과 병용투여할 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 : 이 약의 약리적 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamid과 dichlorophenamide와 같은 carbonic anhydrase 억제제는 종종 구연산의 배설을 감소시켜 높은 pH를 몸으로 보내서 결석 형성을 촉진시킨다. 따라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase 억제제의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야 한다. 소변 섭취량을 늘려서 뇨의 배설량이 증가하면서 결석 형성과 관련하여 물질들의 농도를 낮출 수 있다. 따라서 새로운 결석 형성을 하기 위해서는 소변 공급이 권장되고 있다.
- ③ 발프로산 : 토피라메이트와 발프로산의 병용투여는 두 약제 단독 투여시에는 내약성을 가졌던 환자에서 뇌병증으로 인한 것임은 분명하지 않은 고암모니아혈증을 일으킬 수 있다. 대부분의 경우 두 약제 중 하나의 약제를 중단하면 증상과 증후는 완화되었다. 이러한 이상반응은 약동학적 상호작용으로 인한 것은 아니다. 토피라메이트 단독으로 혹은 다른 항전간제와의 병용 요법과 고암모니아혈증의 연관성은 확립되지 않았다.
- ④ 기타 약물 상호작용 연구 : 이 약과 다른 약물들 사이의 pharmac적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험연구가 시행되었다. C_{max}와 AUC의 변화율 아래에서 나타났다.

병용약물	병용약물의 농도 ^a	토피라메이트 농도
아이트립틸린	↔ 노르트립틸린 대사체의 C _{max} 와 AUC 20% 증가	NS
디하이드로에르고타민 (경구, 피하)	↔	↔
알로페리돌	↔ 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
피조티렌	↔	↔
딜티아젬	↔ 딜티아젬 AUC 25% 감소 DEA 18% 감소 DEM * ↔	AUC 20% 증가
벤라팍신	↔	↔
플루나리진	AUC 16% 증가 (토피라메이트 50mg 매 12시간) ^b	↔

^a : 단독 투여시와 비교시 변화된 %

↔ : 모약물(parent drug)의 Cmax와 AUC에 영향 없음(15% 이하 변화)

NS. 연구되지 않음 (Not Study)
- DEA = 데스크리세취티이저

^b 플루노리지 다독 투여시 플루노리지 AUC가 14% 증가

의 원인인 것으로 보인다.

부 및 스승에 대한 태도

- 1) 이 약은 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최적형상을 보였다. 랫트에서 이 약은 태반관문을 통과한다. 임신부에 대한 이 약의 연구는 실시되지 않았다. 그러나 임신 중에는 이 약 치료사의 유익성이 태자에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신 할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다.
 - 2) 토피라메이트는 랫드의 유육으로 분비된다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유중으로 이 약이 상당한 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 영아에게서 요도하열의 사례가 보고되었다. 그러나 토피라메이트의 인과 관계는 확립되어 있지 않다.
 8. 소아에 대한 투여
2세 미만의 소아에는 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.
 9. 임상검사치에의 영향
임상시험에서 이 약이 혈청 중탄산염 농도를 평균 4mmol/L 저하시킴이 보고되었다.
 10. 광광투여시의 처치
 - 1) 증상
토피라메이트 광광복음이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었다: 두통, 경련, 졸음, 언어장애(speech disturbance), 혼란 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 조화 이상, 저혈압, 복통, 초조, 어지러움, 우울증, 대부분의 사례에서 임신 경과는 심각하지 않았지만 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 광광 복용한 사례에서 사망이 보고되었다. 토피라메이트의 광광투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있다.
한 환자가 약 96-110g의 토피라메이트를 복용후 혼수 상태로 병원에 입원하였다. 20-28시간동안 혼수상태가 지속되다가 3-4일후 완전히 회복되었다.
 - 2) 치료
급성 광광복음시, 복용한지 얼마 지나지 않았다면 즉시 위세척이나 구토를 유발시켜 위를 비워야 한다. 할산탄은 in vitro에 토피라메이트를 흡착할이 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 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
 12. 기타
 - 1) 21개월 동안 음식에 토피라메이트를 투여한(20, 75, 300mg/kg)마우스에서 방광 종양의 증가가 관찰되었다.
 - 2) 120mg/kg(mg/m²)에 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/m²)에 근거한 권장 임상용량의 약 2.5배)까지의 용량을 투여한 랫트에서 암수컷의 수정능에 영향이 없었다.
- [저작방법]** 기밀용기, 25°C이하 건조보관

【저장방법】 기밀요기 25°C이하 거수보관

【포장단위】 100장

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

* 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지 또는 소비자 상담전화로 확인할 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805 (무료전화서비스)


명문제약주식회사
 제조·판매원
 경기도 화성시 향남면 상신리 901-1
 www.mmmpharm.co.kr
 <설명서작성년월:06. 3>
 <설명서개정년월:06. 7>
 <M02>