

토피렉스정 25mg

(토피라메이트)

전 문 의 약 품

분류번호：113

【원료약품 및 그 분량】1정 중

- 유효성분: 토피라메이트(USP)・・・・・・・・・・・・・・・・・・25mg
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소/우유)
- 기타첨가제: 푸타디올레스, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트레올, 오파드라이Ⅱ 흰색(SF18422), 전분글리콜산나트르, 폴리도싱이산화규소, 크로스로버드

【성상】 흰색의 원형 필름코팅정제

【효능·효과】

- 간질1) 단독요법: 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료2) 부가요법: 기존 1차 항진간제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에게서 다음 질환에 사용된다.－2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작－레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작－1차성 강직성/간대성 전신발작
- 편두통의 예방

【용법·용량】

- 이 약은 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다. 이 약의 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터링 필요는 없다. 이 약의 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용한다. 식사의 관계없이 투여할 수 있다. 적제는 부수지 말고 그대로 복용해야 한다.

1. 간질

- 1) 단독요법: 단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항진간약물을 중단할 경우, 발작조절에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다. 안전성 문제로 다른 항진간약물을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항진간제들을 1/3정도로 단계적으로 감량 중단해서 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 (17세 이상)

- 처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작한다. 이후, 1-2주 간격으로 1일 25 또는 50mg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 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 경험 있다.

- 2) 부가요법: 성인(17세 이상): 최초요량은 1일 200mg/회 통상 1일 200~400mg을 2회로 나누어 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 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 약 5~9mg/kg/회, 1일 2회로 나누어 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 2회로 나누어 투여한다. 용량 조절은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았다.

2. 편두통의 예방: 성인: 처음 1주일 동안은 저녁에 이 약 25mg으로 투여를 시작한다. 이후 1주 간격으로 25mg/일 씩 증량한다. 만약 환자가 이러한 증량을 견디기 어려워하면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 1일 권장용량은 100mg으로 1일 2회로 분할하여 투여하도록 한다. 일부 환자에서는 1일 50mg 용량에서도 효과를 나타낼 수 있다. 1일 200mg까지 투여할 수 있으며, 용량 및 증량 속도는 임상반응에 따라 결정 하도록 한다.

3. 신장에 환자 : 증량도 측정 (Cler (70mL/min/1.73m²)의 신장에 환자는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장된다.－혈액투석환자: 이 약은 혈액투석에 할당되어 제거되기 때문에 혈액투석환자는 투석 당일에도 이 약 투여용량을 약 1/2로 감량한다. 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소능 및 투석환자의 신장속도 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다.

4. 간에 환자 : 간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 1) 환자과 자살관련항진간제 복용한 환자에서 자살관련 또는 자살행동의 위험성이 증가된다. 항진간제의 무작위배정 위약대조군 시험에 대한 메타분석 결과에서 자살관련과 자살행동의 증가가 나타났다(항간질약 0.43%, 위약 0.24%). 이러한 위험의 증가에 대한 기전은 알려져 있지 않다. 항진간제를 치료 받은 환자는 자살관련 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 항진간제를 처방받은 간질환과 다른 많은 질병은 그 자체가 이러한 위험 증가와 관련된 자살관련과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항진간제 처방시 환자의 치료기간 동안 자살관련 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 중요성을 함께 고려한다.

2) 간질환자의 돌연사

- 이 약의 시판 전 개발 과정 도중 치료받은 환자(2,794 patient-years의 노출)에서 10명의 돌연사가 나타나 연간사발생률은 0.0035에 해당 된다. 비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여하지 않은 간질환자들에게서 나타나는 돌연사의 발생률 추정치의 내역 이다(연간 간질환환자에서의 발생률은 0.0005이며, 이 약의 경우와 유사한 임상시험 대상 환자 중의 발생률은 0.003이고, 치료불능 성 간질환환자에서의 발생률은 0.005이다.).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것1) 이 약의 성분과 불합종이 있는 환자2) 이 약은 유당염을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당 함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중회 투여할 것

- 1) 신장에 환자들은 안정 상태의 혈장 농도에 도달하는데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과/발작 횟수, 부작용에 따라 용량조절을 실시하여야 한다(용법용량 '3. 신장에 환자' 항목 참조).2) 이 약은 혈액 투석에 의해 혈장에서 제거되므로 혈액투석 시 투석조건을 고려하여 용량을 증량하여야 한다. (예, 고효율 투석장치(역향혈, 일회 투과율 이용하여 400ml/min의 속도로 혈액투석을 하였을 때, 이 약의 청소율은 120ml/min으로 건강인에서 경구투여시 청소율인 20~30ml/min과 비교시 4~6 배 높은 청소율을 나타낸다).

- 3) 이 약의 기능은 미분해된 및 대사되지 두 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 증량도 이상의 신장 기능 상승이 있는 경우에는 10~15일이 소요된다.

- 4) 어떤 환자들, 특히 신결석증의 소인이 있는 환자들은 신결석 형성 및 신신통, 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 결석성형 경험, 신결석의 가족력 및 고칼슘농도에 있으나 이러한 인자들이 이 약 치료 도중의 신결석을 반드시 예견하는 것은 아니다.

- 5) 간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.

- 6) 이 약투여 도중 만약 환자의 체중이 감소하거나 체중 증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음식 섭취의 증가를 고려하도록 한다.

4. 이상반응

- 1) 인성/정신신경계 이상반응: 지각이상, 경면, 운동장애, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 착각증상, 혼동, 사고이상, 격앙(흥분), 감정불안(기괴이상 및 신경과민증으로 나타남), 우울증, 식욕부진, 무력증, 착란, 기억력장애, 복시, 현기증, 언어장애, 어휘신태장애, 구역, 양구 진통증, 정신운동성형, 진전, 이식이상 및 체중감소가 나타날 수 있다. 또한 드물게 보행장애, 공격적인 반응, 무감정, 인식이상, 조화이상, 백혈구감소증, 정신이상증상(환각) 및 비자각적이 나타날 수 있다.

- 2) 신장 : 이 약의 개발 당시 투여받은 2,086명 중 32명(1.5%)에서 신결석이 형성되었다(상호작용할 참조).3) 혈전성전색증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확립되어 있지 않다.

- 4) 다음 표 1과 2는 다 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응으로 표 1에는 위약 투여 환자화 비교시 200~400mg/일을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 약을 투여와 관련된이 흔히 나타내 이상반응을 열거해 놓았다. 일반적으로 처음 8주의 투여기간 동안 이상반응을 경험한 대부분의 환자들은 마지막 방문 때까지 그러한 이상반응을 다시 경험하지 않았다.

- 약물 처방이 의사는 이러한 정보가 현재 사용중인 항진간제에 이 약을 추가투여하였을 때 얻어졌다는 것과 실제 환자 치료에서는 환자들의 특성과 다른 여러 요인들이 임상시험에서의 다르고 때문에 이상반응의 빈도도 예측하는데 사용해서는 안된다는 것을 명심해야 한다. 또한 여기에서 언급한 빈도수를 다른 투여 약물과 다른 연구에 의한 임상연구에서 얻어진 자료와 직접적으로 비교해서는 안된다.

- 그러나, 이 빈도수는 임상시험에 참여했던 환자들에게 발생한 이상반응이 약물에서 기인할수 가능성과 그렇지 않았을 가능성을 상대적으로 예측하는데 도움을 제공할 수 있다.

- (표 1) 성인 대상 위약 대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생율(%) (토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	위약 (291명)	이 약 투여량(mg/일) 200~400 (183명)	600~1,000 (414명)
일반적인 전신적 장애			
피로	13.4	14.8	29.7
무력증	1.0	6.0	3.1
두통	4.1	5.5	2.9
오후부	3.4	3.8	2.4
이불면제자양 조상	2.4	3.3	3.6
하지떨	1.7	2.2	3.6
알레르기	1.0	1.6	2.9
조종	1.4	1.6	0.7
체취	0.0	1.1	0.0
부루	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
언구진탕증	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
감각지하	0.7	2.2	1.2
보행이상	1.4	2.7	2.2
불수면적 근육수축	1.0	2.2	2.2
흔비	0.0	1.6	1.2
회기(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	0.5
지루염	0.3	1.1	1.2
장각 및 점막 장애			
장각 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
관절통	0.0	1.1	0.0
혈소판 출혈 및 응고 장애			
지반	1.4	2.2	0.7
정신의학적 장애			
경면	12.0	29.0	27.8
정신운동 서행	2.4	12.6	20.8

‘ 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1~2가지의 항진간제를 함께 투여받았다.

‘ 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 17가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 함께 포함될 수 있다.

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

이상반응	위약 (174명)	이 약 투여량(mg/일) 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 와(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(%)^(*) (토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	위약 (101명)	토피라메이트 (98명)	신장 발달 장애	지혈 기전 장애
일반적인 전신적 장애			사면	바이러스감염
피로	5.0	16.3	대사 및 영양 장애	간염
알레르기 반응	12.9	14.3	체중 감소	호흡기계 장애
두통	1.0	2.0	감소	상기도 감염
장벽	0.0	1.0	저혈당증	폐렴
신원관계 장애－일반	0.0	1.0	체중 증가	호흡 장애
고열양	0.0	1.0	혈소판 출혈 및 응고 장애	피부 및 근육기 장애
중추 및 말초신경계 장애			자반	피부 장애
보행이상	5.0	8.2	비출혈	탈모
운동실조	2.0	6.1	혈종	피부염
언어	2.0	6.1	프로트롬빈 증가	다모증
운동과동자	4.0	5.1	혈소판감소증	홍반성 발진
어지러움(dizziness)	2.0	4.1	정신의학적 장애	수진
언어(speech)장애	2.0	4.1	정면	지루
경련 악화	3.0	3.1	식욕부진	피부 변색
변사저하	0.0	2.0	신경과민	비노기계 장애
대발작	0.0	1.0	인격장애(행동 장애)	노스금
변식금	0.0	1.0	집중/주의력 장애	야간뇨
지각이상	0.0	1.0	공격적 반응	시간 장애
위장관계 장애			불면	눈 이상
구역	5.0	6.1	기분 장애	시각이상
침분비 증가	4.0	6.1	기억력 장애	복시
변비	4.0	5.1	감정 불안정	눈물이상
위장염(gastroenteritis)	2.0	3.1	착란	근시
위장도관	0.0	1.0	정신운동 서행	백혈구 및 세막내피계 장애
위장장애가림(stultation)	0.0	1.0	식욕 증가	백혈구감소증
위독도 약물	0.0	1.0	신경증	
심혈	0.0	1.0	생식기계 장애, 여성	
지은 증식	0.0	1.0	백태하	0.0, 2.3

‘ 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1~2가지의 항진간제를 함께 투여받았다.

‘ 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다. 환자들은 17가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 함께 포함될 수 있다.

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

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

- ① 자살신경계: 때때로 혈관확장이 나타났다. ② 전신적인 부작용: 자주 열, 때때로 피로, 무력증, 심신, 구역, 복부 팽만, 드물게 알코올 불내성, 흉골가 흉통, 급사기 나타났다. ③ 심혈관계: 때때로 고혈압, 저혈압, 폐위성 저혈압이 나타났다. ④ 중추 및 말초신경계: 자주 긴장파도, 발바닥 통증, 환각, 다발증, 정신증, 때때로 운동저하증 어지러움, 혼미, 때때로, 과운동증, 다리 경련, 반사저하, 신경증, 편두통, 무통각, 지각과민, 혼수, 언어이상, 발성장애, 압력, 하수증, 이상진동증, 시각장애, 혼수, 뇌졸, 배변실금, 상부운동성 neuron 손상, 불면, 인격장애, 리비도 감소, 조종반응, 자살시도, 편집광상 반응(paranoid reaction), 식욕부진, 망상, 편집증, 심방, 비정상적 꿈, EEG이상, 드물게 소뇌증후군, 허비미, 리비도 증가가 나타났다. ⑤ 내분비계: 때때로 갑상선기능이 나타났다. ⑥ 소화기계: 자주 설사, 구토, 지질, 때때로 방귀, 위장염, 지은 과다증, 충치, 구내염, 연하장애, 후복, 위염, 타액증후, 딸꾹질, 위식도 역류, 혀부종, 식도염, 드물게 트림이 나타났다. ⑦ 장각 및 점막 장애: 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다. ⑧ 신장: 때때로 혈신증, 심계항진, AV block 서맥, 각막막, 드물게 부종, 심방방정맥, 심방세동이 나타났다. ⑨ 간 및 담즙계: 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭염, γ-GT 상승이 나타났다. ⑩ 대사 및 영양 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ⑪ 근골격계: 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ⑫ 중양(신장염): 때때로 기저지폐종양이 나타났다. ⑬ 혈액: 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 지반, 혈소판감소증, 폐색전증, 원발성증, 혈관질환, 호산구증상, 혈구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 백혈구감소증이 나타났다. ⑭ 생식기계: 때때로 월경 시기의 순환, 백태하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유精 불비가 나타났다. ⑮ 호흡기계: 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ⑯ 감각이상: 자주 팔관통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ⑰ 중양(신장염): 때때로 기저지폐종양이 나타났다. ⑱ 장각 및 점막 장애: 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다. ⑲ 신장: 때때로 혈신증, 심계항진, AV block 서맥, 각막막, 드물게 부종, 심방방정맥, 심방세동이 나타났다. ⑳ 간 및 담즙계: 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭염, γ-GT 상승이 나타났다. ㉑ 대사 및 영양 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ㉒ 근골격계: 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ㉓ 중양(신장염): 때때로 기저지폐종양이 나타났다. ㉔ 혈액: 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 지반, 혈소판감소증, 폐색전증, 원발성증, 혈관질환, 호산구증상, 혈구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 백혈구감소증이 나타났다. ㉕ 생식기계: 때때로 월경 시기의 순환, 백태하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유精 불비가 나타났다. ㉖ 호흡기계: 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ㉗ 감각이상: 자주 팔관통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ㉘ 장각 및 점막 장애: 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다. ㉙ 신장: 때때로 혈신증, 심계항진, AV block 서맥, 각막막, 드물게 부종, 심방방정맥, 심방세동이 나타났다. ㉚ 간 및 담즙계: 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭염, γ-GT 상승이 나타났다. ㉛ 대사 및 영양 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ㉜ 근골격계: 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ㉝ 중양(신장염): 때때로 기저지폐종양이 나타났다. ㉞ 혈액: 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 지반, 혈소판감소증, 폐색전증, 원발성증, 혈관질환, 호산구증상, 혈구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 백혈구감소증이 나타났다. ㉟ 생식기계: 때때로 월경 시기의 순환, 백태하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유精 불비가 나타났다. ㊱ 호흡기계: 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ㊲ 감각이상: 자주 팔관통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ㊳ 장각 및 점막 장애: 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다. ㊴ 신장: 때때로 혈신증, 심계항진, AV block 서맥, 각막막, 드물게 부종, 심방방정맥, 심방세동이 나타났다. ㊵ 간 및 담즙계: 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭염, γ-GT 상승이 나타났다. ㊶ 대사 및 영양 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ㊷ 근골격계: 자주 관절통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ㊸ 중양(신장염): 때때로 기저지폐종양이 나타났다. ㊹ 혈액: 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 지반, 혈소판감소증, 폐색전증, 원발성증, 혈관질환, 호산구증상, 혈구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 백혈구감소증이 나타났다. ㊺ 생식기계: 때때로 월경 시기의 순환, 백태하, 월경통, 질염, 무월경, 사정장애, 남성에서의 유精 불비가 나타났다. ㊻ 호흡기계: 때때로 기침, 기관지염, 천식, 기관지경련, 드물게 후두경련 장애: 자주 탈수, 때때로 체중 증가, 갑증, 저칼슘혈증, alkaline phosphatase 증가, 저칼슘혈증, 고지혈증, 산증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 고열성혈증, 양구진조증, 드물게 당뇨병, 고나트륨혈증, 혈청 염산 이상, 저나트륨혈증, 저클로스테롤혈증, 저혈당증, 저인산혈증 이 나타났다. ㊼ 감각이상: 자주 팔관통, 근육 약화, 때때로 팔관통, 골다공증이 나타났다. ㊽ 장각 및 점막 장애: 자주 이명, 드물게 이통, 청각과민이 나타났다. ㊾ 신장: 때때로 혈신증, 심계항진, AV block 서맥, 각막막, 드물게 부종, 심방방정맥, 심방세동이 나타났다. ㊿ 간 및 담즙계: 때때로 SGPT 상승, SGOT 상승, 담낭염, γ-GT 상승이 나타났다.

6) 임상시험데이터

- 이 약의 안전성 1차성 강직성-간대성 전신발작, 부분발작, 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작, 처음 보는 최근 진단된 간질 또는 편두통의 치료를 위해 20건의 이중맹검시험에 참여한 4,111명의 환자가 약 : 3,182명, 위약 : 929명과 34건의 공개(open-label)시험에 참여한 2,847명의 환자로 구성된 임상시험 데이터베이스로부터 평가하였다. 본 분석에 계통되는 정보는 통태데이터로부터 도출되었다. 모든 이상약물반응의 대부분은 경증 내지 중등도였다.

① 이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험－성인 환자

- 이중맹검, 위약대조군, 간질 보조요법 시험에서 얻은 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응을 아래 표4에 나타냈다. 권장 용량(200~400mg/day)을 복용한 성인에서 5% 초과와 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내지만 다음과 같다: 흉통, 어지러움, 피로, 과민, 체중감소, 정신완서(bradyphrenia), 감각이상, 복시, 조화이상, 구역, 양구진통, 기면, 식욕부진, 말더듬증, 혼란 시야, 식욕 감소, 기억력장애, 철사

- (표 4) 이중맹검, 위약대조군, 간질 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
---------------	-------------------------------------	--------------------------------------	----

⑥ 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 나타 내었다. 권장 용량(100mg/day)을 복용한 성인 환자에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내지만 다 음과 같다. 감각이상, 피로, 구역, 설사, 체중감소, 미각이상, 식욕감소, 불면, 감각저하, 주의력장애, 불안, 졸음, 어휘실패장애 (표 8) 이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

	전신/조작계 이상약물반응	이 약 50mg/day (N=227) %	이 약 100mg/day (N=374) %	이 약 200mg/day (N=501) %	위 약 (N=436) %
대상 및 영향 장애					
식욕감소		3.5	7.5	7.2	3.0
식욕부진		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
어휘실패장애		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
정동불안정		0.4	1.1	0.2	0.2
정신쇠사		1.8	1.1	3.4	1.4
신경계 장애					
감각이상		35.7	50.0	48.5	5.0
감각이상		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
현훈		1.3	1.9	2.4	1.4
구체형상		0.4	1.3	0.4	0

⑥ 기타 임상시험 데이터

이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모 든 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	심 장애
백혈구감소증, 림프결핍증, 혈소판감소증	서맥, 동 서맥, 두근거림
면역계 장애	혈관 장애
과민성	홍조, 안면홍조, 기립성 저혈압, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon)
대상 및 영향 장애	호흡기, 흉부 및 종격 장애
고열성혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가, 대사성산증, 다음다갈증	발성장애, 운동호흡근, 코막힘, 부비동 과다분비
정신 장애	위장관 장애
이상행동, 성 불균등, 감동증, 우울, 주의산만, 성 흥분 장애, 말 더듬, 조기상기, 고열된 기분, 다행감, 정동불안, 환각, 환청, 환 청, 인지 장애, 초기 불면증, 자발적 발화 결여, 성욕 감소, 나른함, 성욕 상실, 조증, 중도불면증, 극지각 감소, 공황발작, 공황장애, 흥행장애, 편집증, 고집증, 일기장애, 안절부절, 수면장애, 자살 판명, 자살시도, 눈물과 많이걸, 이상사고(thinking abnormal)	불부 불균감, 허부부 통증, 복부압통, 구취, 명치부 불균감, 위창 자내내감, 허통증, 구강 감각저하, 구강 통증, 폐정증, 침 과다 분비
미각이상, 운동불능, 후각이상, 언어상실, 행위이상행동, 전조, 작업 결, 소뇌주동증, 일주기운동수면장애, 어둠불, 복합부반발, 경련, 의식상실, 기립성 어지러움, 침롤림, 감각이상, 쓰기장애, 운동이상, 언어장애, 근육긴장이상, 본래성 떨림, 의주강 (formication), 대변적 지각과민, 과다수면, 미각저하, 운동감소, 후각저하, 말초신경병증, 이상후각, 수면의 질 저하, 심신전조, 반 복적 언어, 감각장애, 감각상실, 혼인, 실신, 지각내 다한 무반응 는 장애	피부 및 피부조작 장애
조절장애, 시각적 심도 지각 변화, 약시, 눈꺼풀연축, 일직시 시각 상실, 한쪽 시각상실, 눈누락, 눈물샘염증, 동공산대, 야맹증, 망시증, 안진, 실명장애, 앞멀, 시력 감퇴	무한증(맹목증), 알레르기성 피부염, 흉만, 반상 발진, 피부변 색, 피부발적상기, 결결구부, 두드러기, 국소적 두드러기
귀 및 미로 장애	근골격 및 결합 조직 장애
난청, 감각신경 난청, 한쪽 난청, 귀 불균감, 청각장애	일부러 통증, 근육과로, 근육약화, 근골격 경직
	신장 및 비뇨기계 장애
	요관결석, 노혈석, 혈소, 설금, 급박뇨, 신산성, 신장통증, 노혈금
	생식기계 및 유방 장애
	성기능장애
	일반적 장애
	식화증, 안면부종, 이상노혈, 술취한 노혈, 신경질, 권태감, 말초 냉증, 나태함
	조사
	혈증 중단산트름 감소, 결결능 노의 존재, 일열보행테스트 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 모 든 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 보 고된 모든 이상약물반응

혈액 및 림프계 장애	심 장애
호산구증가증, 백혈구감소증, 림프결핍증, 혈소판감소증	두근거림, 동 서맥
면역계 장애	혈관장애
과민증	기립성 저혈압
대상 및 영향 장애	호흡기, 흉부 및 종격 장애
고열성혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가	코막힘, 부비동 과다분비, 콧물
정신장애	위장관 장애
불면, 감동증, 우울, 주의산만, 어휘실패장애, 초기 불면증, 불면, 중도불면증, 기분 동요, 고집증, 수면 장애, 자살관념, 자살 시도	복부 불균감, 복통, 입안 건조, 위장자내공기감, 위염, 위식도역류 질환, 잇몸 출혈, 허통증, 폐정염, 구강 감각이상, 위장 불균감
신경계장애	근골격 및 결합 조직 장애
일주기운동수면장애, 경련, 말더듬, 미각이상, 대변적, 감각저하, 정신장애, 안구진탕, 이상후각, 수면의 질 저하, 정신운동 과다, 정신운동 기술 장애, 실신, 떨림	관절통, 근골격 경직, 근육통
귀 및 미로 장애	신장 및 비뇨기계 장애
귀 통증	설금, 급박뇨, 빈뇨증
	일반적 장애
	이상노혈, 고열, 권태감, 나태함

7) 시판 조사 및 기타

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

매우 흔하 > 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 보고를로부터 추정된 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

감염 및 기생충 침입	심 장애
매우 드물게 비인두염	드물게 가슴불편감
혈액 및 림프계 장애	피부 및 피부조작 장애
매우 드물게 호중구감소증	매우 드물게 다형성 홍반
면역계 장애	매우 드물게 눈부시 부종
매우 드물게 알레르기성 부종	매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)
대상 및 영향 장애	매우 드물게 독성표피괴사후해
매우 드물게 고암모니아혈증	근골격 및 결합 조직 장애
매우 드물게 고암모니아혈증성뇌병증	혼하지 않게 말초 부종
정신장애	매우 드물게 관절 부기
매우 드물게 절망감	매우 드물게 팔다리 불균감
는 장애	신장 및 비뇨기계 장애
매우 드물게 눈의 이상감각	매우 드물게 신세노관산증
매우 드물게 폐쇄각 눈내장	일반적 장애 및 투여 부위 반응
매우 드물게 결막부종	매우 드물게 전신적 부종
매우 드물게 는 운동 장애	매우 드물게 인플루엔자 유사 질병
매우 드물게 눈물샘 부종	조사
매우 드물게 황반병증	매우 드물게 체중증가
매우 드물게 근시	흔하지 않게 식은땀
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
매우 드물게 기침	

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

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

④ 편두통과 상관없이 보고된 이상변증을 기관별로 분류하면 다음과 같다. (1) 전신: 두통, 피로, 가슴불편감, 말초 부종, 부종, 홍조 (2) 신경계: 감각이상, 어지러움, 두통, 졸음, 지각이상, 기면, 진전, 현기, 진정, 언어장애, 이상건조증 (3) 심혈관계: 심계항진 (4) 위장관계: 구역, 소화불량, 구토, 위장장애, 구강, 변비, 복부 불균감, 복통, 상복부 통증, 설사 (5) 정신적/기억장애, 경련, 집중력/주의력 장애, 불면, 인지장애, 우울증, 긴장증, 기분불안, 불안, 신경과민 (6) 피부 및 부속기: 발진 (7) 내분비계: 조증, 홍조 (8) 근골격계: 근육통 (9)는 장애: 안구통, 시야 흐림 (10) 대사 및 영양: 체중감소, 식욕부진 (11) 생식기계: 월 경이상 (12) 혈액 및 림프계: 혈소판 감소 (13) 기타: 수술입원장애

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

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

⑤ 항진정제를 처방받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다.

- 11명의 다른 항진정제를 사용한 환자의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항진정적 부작용증상은 위약 투여환 자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27.864명의 항진정제 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명당 자살 충동 또는 자살 행동은 약 2명 의환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예제가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결정지을 수 없었다.

- 항진정제 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 후 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑥ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑦ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑧ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑨ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑩ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑪ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑫ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑬ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑭ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

⑮ 이 약을 투여받은 환자에서 안압 상승과 관련된 시력 이상 증상을 관찰할 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증상은 모양체상장출액(supraciliary effusion)로 인한 수장체와 종체의 전방 이동 및 이차성 혈증과 노배장애 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 이내 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나 는 일반성 혈증과 노배장애 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈증과 노배장애 는 신장과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 인원을 저지시키는 적절한 조치를 도록 한다. 이러한 치료로 일반성 혈증은 안정이 저하되었다.

- 어떤 환자 어떤 임상성이라도 치료받지 않았던 경우 시력손실을 포함한 심각한 후유증을 가져올 수 있다.

는 이 약 투여 중 어떤 시기에든 나타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생한다. 이 감소는 대개 경미하거나 중등도(성인에서 100mg/일 이하의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L) 이하이다. 드물게 10mmol/L 이하로의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 증후군, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 또는 중독의 위험을 증가시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 조율 효과를 감소시킬 수 있다.

소아 환자에게 만성적인 대사성 산증은 정상률을 감소시킬 수 있다. 소아 혹은 성인에서의 신장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았다.

기존의 상태에 따라, 약 치료 중에는 혈청 중탄산염 농도를 포함한 적절한 평가가 권장된다. 대사성 산증이 발현되고 지속되는 경우 이 약의 용량을 감량하거나 중단(시작시 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.

10) 토피라메이트의 투여로 입원시킬 수도 있는 말초비 감소증이 보고되었다. 말초비 감소증은 세손 증상을 동반하며 특히 높은 온도에 노출된 어린이에게서 보고되었다. 다른 남성에 토피라메이트를 투여받은 소아 환자에 대해서는 말초비 감소와 세손 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소의를 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.

11) 토피라메이트를 투여 받은 환자에서 뇌병증은 동반 혹은 동반되지 않은 고암모니아혈증이 보고되었다. 고암모니아혈증은 토피라메이트와 발 프로산염 병용 투여한 경우 더 빈번하게 보고되었다(상호작용 항 참조). 고암모니아혈증은 임상적으로 증상이 없을 수 있으나, 고암모니아혈증 성 뇌병증은 기면 또는 구토를 동반한 의식수준 및/또는 인지기능에 있어서 급격한 변화를 자주 보인다. 토피라메이트 단독요법이나 부가요법 과 관련하여 설명할 수 없는 기면, 구토 혹은 정신상태의 변화가 발생한 환자의 경우, 고암모니아혈증성 뇌병증을 고려하여 혈중 암모니아 수치를 측정하는 것이 권장된다.

6. 상호작용

아래에서 "영향없음"은 15% 이하의 변화를 말한다.

1) 다른 항진정제에 대해 이 약이 미치는 영향

다른 항진정제(페니토인, 카르바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 장애의 혈청 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈청 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 환자 중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터링해야 한다.

간질 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 라모트리진에 이 약 100~400mg/일을 추가하는 것은 라모트리진의 정상 상태의 혈청 농도에 영향을 미치지 않았다. 또한, 라모트리진(평균 327mg/일) 병용 증 혹은 중단 후에 토피라메이트의 정상상태 혈청 농도에도 변화가 없었다.

2) 이 약에 대하여 다른 항진정제가 미치는 영향

페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈청 농도를 감소시키므로 이 약 치료시에 페니토인 또는 카르바마제핀을 병용투여하거나 투여중단하는 경우에는 적절한 임상적 효과가 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정해야 한다. 발프로산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈청농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.

병용 항진정제	항진정제 농도	토피라메이트 농도	↔: 혈청농도에 영향 없음(15% 이하의 변화), ** : 혈청농도가 상승된 환자 있음 ! : 혈청농도 저하 NS : 연구되지 않음(Not Studied)
카르바마제핀	↔↔	↔(48%)	
발프로산	↔↔	↔(40%)	
라모트리진	↔↔	↔	
페노바르비탈	↔↔	↔NS	
프리미돈	↔↔	↔NS	

3) 기타 다른 약물과의 상호작용

① 디곡신 : 1회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈청농도곡선 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 모니터링에 심한 주의를 해야 한다.

② 중추신경억제제 : 임상연구에서 이 약 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, 노르에티드론 1mg과 에티닐레스트라디올 35mcg 함유한 경구용 피임제를, 다른 병용 약을 들면 이 약 50~200mg/day와 병용 투여하였을 때, 피임제 성분에 대한 평균 농도(AUC)에 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 또 다른 연구에서, 발프로산을 복용 중인 환자에 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에티닐레스트라디올에 대한 노출이 통계학적으로 유의하게 저하되었다(각각 18%, 21%, 30%)。 두 연구 모두에서 노르에티드론에 대해서는 이 약110 50mg~800mg)은 유의한 영향을 주지 않았다. 에티닐레스트라디올에 대한 노출은 이 약 200~800mg 병용에서는 용량 의존적으로 감소되었지만 50~200mg 병용에서는 유의한 용량 의존성 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 중요성은 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 의자에 보고하도록 해야 한다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있다.

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

⑤ 리소클라로 : 건강한 지지자와 양극성 장애 환자를 대상으로 한 단회 및 반복 투여시 약물-약물 상호작용 연구에서 유사한 결과가 도출되었 다. 토피라메이트를 100, 250, 400mg/day 두 용량을 증가하여 병용투여시 리소클라로(투여량 1~6mg/day)의 전신 노출이 감소되었다 (250, 400mg/day에서 각각 정상상태 AUC의 16%, 33% 감소)。 총 활성제(리소클라로 + 9-히드록시리소클라로)의 약동학적 경미하게 변 화했고 9-히드록시리소클라로에서는 변화가 없었다. 리소클라로 총 활성제 혹은 토피라메이트의 전신 노출에 임상적으로 유의한 변화는 없 었으며, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것일지 않다.

⑥ 히드로클로로티아이드(HCTZ) : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ(25mg 대 24시간마다)와 이 약(6mg 대 12시간마다)을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 이 연구 결과 HCTZ를 추가하였을 때 토피라메이트의 C_{max}가 27%, AUC가 29%증가되었다. 이러한 변화의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ를 추가하는 것은 이 약의 용량을 조정할 필요가 있을 수도 있다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈청농도는 토피라메이트의 병용으로 인한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트 와 HCTZ 투여 후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.

⑦ 메트포르민 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트포르민 단독 투여시와 메트포르민과 토피라메이트를 병용투여시의 정상 상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트포르민을 토피라메이트와 병용투여시 메트포르민의 C_{max}와 평균 AUC₀₋₂₄는 각각 18%, 25% 감소되었으며, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었다. 토피라메이트는 메트포르민의 t_{1/2}에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트포르민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여된 토피라메이트와 클리어런스는 메트포르민과 병용투여 시 저하되는 것지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메트포르민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않다. 메트포르민을 투여중인 환자에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들의 당뇨병 상태의 적절한 평가를 위해 항상적인 모니터링을 주의하도록 한다.

⑧ 피오글리타존 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 피오글리타존의 AUC₀₋₂₄가 15% 저하되었고 C_{max}에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유 의하지 않았다. 활성 수산화-대사체의 C_{max}와 AUC₀₋₂₄는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 활성 keto-대사체의 C_{max}와 AUC₀₋₂₄는 6% 저하되었다. 이 결과의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받은 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터링하는 데 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 AUC2/4가 25% 감소되었었다. 또한, 활성 대사체 4-trans-히드로시글리부리드(M1) 및 3-cis-히드로시글리부리드(M2)의 전신노출은 각각 13% 및 15%까지 저하되었다. 토피라메이트의 정 상태에 약함은 글리부리드의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 토피라메이트는 글리부리드 투여로 인해 부가되거나 글리부리드가 토피라메이트 효능에 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 병용 투여할 경우 신결석의 위험이 증가될 수 있다. 이 약과 이 러한 약제의 병용 투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야 한다.