200x400

R-02.0

토피렉스정 25mg

(토피라메이트)

전 문 의 약 품

분류번호 : 113

[원료약품 및 그 분량] 1정 중
- 유효성분 : 토피라메이트(USP) · · ·

⑤ 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 나타내었다. 권장 용량(100mg/day)을 복용한 성인 환자에서 5% 초과의 발생률로 나타난 이상약물반응을 빈도가 높은 순서대로 나타내자면 다음과 같다 : 감각이상, 피로, 구역, 설사, 체중감소, 미각이상, 식욕부진, 식욕감소, 불면, 감각저하, 주의력장애, 불안, 졸음, 어휘선택장애

(표 8) 이중맹검, 위약대조군, 편두통 예방요법 시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

전신/조직계 이상약물반응	이 약 50mg/day (N=227) %	이 약 100mg/day (N=374) %	이 약 200mg/day (N=501) %	위 약 (N=436) %
대사 및 영양 장애				
식욕부진	3.5	7.5	7.2	3.0
식욕감소	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
어휘선택장애	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
정동 불안정	0.4	1.1	0.2	0.2
정신완서	1.8	1.1	3.4	1.4
신경계 장애				
감각이상	35.7	50.0	48.5	5.0
미각이상	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
떨림	1.3	1.9	2.4	1.4
균형장애	0.4	1.3	0.4	0
정신장애	0.4	1.1	1.8	0.9
눈 장애				
흐린 시야	4.0	2.4	4.4	2.5
귀 및 미로 장애				
이명	0.4	1.3	1.6	0.7
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란	1.3	2.7	1.6	1.4
코피	0.4	1.1	0.6	0.5
위장관 장애				
구역	9.3	13.6	14.6	8.3
설사	9.3	11.2	10.0	4.4
입안 건조	1.8	3.2	5.0	2.5
구강 감각이상	1.3	2.9	1.6	0.5
변비	1.8	2.1	1.8	1.4
복부팽만	0	1.3	0.2	0.2
위불편감	2.2	1.3	1.0	0.2
위식도역류질환	0.4	1.1	1.2	0.5
근골격 및 결합 조직 장애				
근육단일수축	1.8	1.3	1.8	0.7
일반적 장애 및 투여부위 상태				
피로	15.0	15.2	19.2	11.2
무력증	0.9	2.1	2.6	0.5
과민	3.1	1.9	2.4	0.9
갈증	1.3	1.6	1.0	0.5
조사				
체중감소	5.3	9.1	10.8	1.4

편두통 예방요법에 대한 권장용량은 100mg/day이다.

⑥ 기타 임상시험 데이터

이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상약물반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 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
백혈구감소증, 림프절종창, 혈소판감소증
면역계 장애
과민증
대사 및 영양 장애
고염소혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가, 대사성산증, 다음다갈증
정신 장애
이상행동, 성 불감증, 감정둔마, 울음, 주의산만, 성 흥분 장애, 말더듬음, 조기기상, 고양된 기분, 다행감, 정동둔마, 환각, 환청, 환시, 경조증, 초기 불면증, 자발적 발화 결여, 성욕 감소, 나른함, 성욕 상실, 조증, 중도불면증, 극치감 감소, 공황발작, 공황장애, 공황반응, 편집증, 고집증, 읽기장애, 안절부절, 수면장애, 자살관념, 자살시도, 눈물이 많아짐, 이상사고(thinking abnormal)
신경계 장애
미각상실, 운동불능, 후각상실, 언어상실, 행위상실증, 전조, 작열감, 소뇌증후군, 일주기율동수면장애, 어둔함, 복합부분발작, 경련, 의식상태저하, 기립성 어지러움, 침흘림, 감각이상, 쓰기장애, 운동이상, 언어장애, 근육긴장이상, 본태성 떨림, 의주감(formication), 대발작, 지각과민, 과다수면, 미각저하, 운동감소, 후각저하, 말초신경병증, 이상후각, 수면의 질 저하, 실신전조, 반복적 언어, 감각장애, 감각상실, 혼미, 실신, 자극에 대한 무반응
눈 장애
조절장애, 시각적 심도 지각 변화, 약시, 눈꺼풀연축, 일시적 시각상실, 한쪽 시각상실, 녹내장, 눈물흘림증가, 동공산대, 야맹증, 광시증, 노안, 섬광암점, 암점, 시력 감퇴
귀 및 미로 장애
난청, 감각신경 난청, 한쪽 난청, 귀 불편감, 청각장애
심 장애
서맥, 동 서맥, 두근거림
혈관 장애
홍조, 안면홍조, 기립성 저혈압, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon)
호흡기, 흉부 및 종격 장애
발성장애, 운동호흡곤란, 코막힘, 부비동 과다분비
위장관 장애
복부 불편감, 하복부 통증, 복부압통, 구취, 명치부 불편감, 위창자내공기찰, 혀통증, 구강 감각저하, 구강 통증, 췌장염, 침 과다분비
피부 및 피하조직 장애
무한증(땀없음증), 알레르기성 피부염, 홍반, 반상 발진, 피부변색, 피부냄새이상, 얼굴부기, 두드러기, 국소적 두드러기
근골격 및 결합 조직 장애
옆구리 통증, 근육피로, 근육약화, 근골격 경직
신장 및 비뇨기계 장애
요관결석, 뇨결석, 혈뇨, 실금, 급박뇨, 신산통, 신장통증, 뇨실금
생식기계 및 유방 장애
성기능장애
일반적 장애
석회증, 안면부종, 이상느낌, 술취한 느낌, 신경질, 권태감, 말초냉증, 나태함
조사
혈중 중탄산나트륨 감소, 결정형 뇨의 존재, 일렬보행테스트 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 모든 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 보고된 모든 이상약물반응

혈액 및 림프계 장애
호산구증가증, 백혈구감소증, 림프절종창, 혈소판감소증
면역계 장애
과민증
대사 및 영양 장애
고염소혈증성 산증, 저칼륨증, 식욕증가
정신장애
분노, 감정둔마, 울음, 주의산만, 어휘선택장애, 초기 불면증, 불면, 중도불면증, 기분 동요, 고집증, 수면 장애, 자살관념, 자살시도
신경계장애
일주기율동수면장애, 경련, 말더듬증, 미각이상, 대발작, 감각저하, 정신장애, 안구진탕, 이상후각, 수면의 질 저하, 정신운동 과다, 정신운동 기술 장애, 실신, 떨림
눈 장애
복시, 눈물흘림증가, 흐린 시야
귀 및 미로 장애
귀 통증
심 장애
두근거림, 동 서맥
혈관장애
기립성 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격 장애
코막힘, 부비동 과다분비, 콧물
위장관 장애
복부 불편감, 복통, 입안 건조, 위창자내공기찰, 위염, 위식도역류질환, 잇몸 출혈, 혀통증, 췌장염, 구강 감각이상, 위장 불편감
근골격 및 결합 조직 장애
관절통, 근골격 경직, 근육통
신장 및 비뇨기계 장애
심금, 급박뇨, 빈뇨증
일반적 장애
이상느낌, 고열, 권태감, 나태함
조사
혈중 중탄산나트륨 감소, 결정형 뇨의 존재, 일렬보행테스트 이상(tandem gait test abnormal), 백혈구수 감소

7) 시판 후 조사 및 기타

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

매우 흔히 ≥ 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 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

감염 및 기생충 침입
매우 드물게 비인두염
혈액 및 림프계 장애
매우 드물게 호중구감소증
면역계 장애
매우 드물게 알레르기성 부종
대사 및 영양 장애
매우 드물게 고암모니아혈증
매우 드물게 고암모니아혈증성뇌병증
정신장애
매우 드물게 절망감
눈 장애
매우 드물게 눈의 이상감각
매우 드물게 폐쇄각 녹내장
매우 드물게 결막부종
매우 드물게 눈 운동 장애
매우 드물게 눈꺼풀 부종
매우 드물게 황반병증
매우 드물게 근시
호흡기, 흉부 및 종격 장애
매우 드물게 기침
심 장애
드물게 가슴불편감
피부 및 피하조직 장애
매우 드물게 다형성 홍반
매우 드물게 눈주위 부종
매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)
매우 드물게 독성표피괴사용해
근골격 및 결합 조직 장애
흔하지 않게 말초 부종
매우 드물게 관절 부기
매우 드물게 팔다리 불편감
신장 및 비뇨기계 장애
매우 드물게 신세뇨관산증
일반적 장애 및 투여 부위 반응
매우 드물게 전신적 부종
매우 드물게 인플루엔자 유사 질병
조사
매우 드물게 체중증가
흔하지 않게 식은땀

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

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

인과관계와 상관없이 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1) 전신: 무력증, 피로, 가슴불편감, 말초 부종, 부종, 흉통 (2) 신경계: 감각이상, 어지러움, 두통, 졸음, 지각이상, 기면, 진전, 현기, 진정, 언어장애, 이상긴장증 (3) 심혈관계: 심계항진 (4) 위장관계: 구역, 소화불량, 구토, 위장장애, 구갈, 변비, 복부 불편감, 복통, 상복부 통증, 설사 (5) 정신계:기억장애, 경면, 집중력/주의력 장애, 불면, 인지장애, 우울증, 건망증, 기분변화, 불안, 신경과민 (6) 피부 및 부속기계: 발진 (7) 혈관 장애: 조용, 홍조 (8) 근골격계: 근육통 (9) 눈 장애: 안구통, 시야 흐림 (10) 대사 및 영양: 체중감소, 식욕부진 (11) 생식기계: 월경이상 (12) 혈액 및 임파계: 혈소판 감소 (13) 기타: 수술(입원연장)

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

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

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

- 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%었으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다.
- 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다.
- 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.

2) 발작 혹은 간질 병력의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 항간간제의 투약중단은 발작 발생 가능성 또는 발작 빈도의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 한다. 임상시험에서, 성인 간질 환자를 대상으로 1주일 단위로 일일용량을 50~100mg씩 줄였고, 편두통 예방요법으로 이 약을 1일 100mg까지 투여받린 성인에서 1주일 단위로 일일용량을 25~50mg씩 감량하였다. 소아 대상 임상시험에서 이 약은 2~8 주에 걸쳐 점진적으로 투약 중단되었다. 이 약을 빠르게 투약 중단해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 모니터링이 권장된다.

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

4) 이 약을 투여 중에는 적절한 수분 공급을 하는 것이 중요하다. 수분 공급은 신결석 형성의 위험을 낮출 수 있다. 운동이나 높은 기온에 노출되기 전 및 중에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다(4.이상반응 항 참조).

5) 이 약 치료 중 기분 장애 및 우울증의 발생 빈도 증가가 관찰되었다.

6) 이중맹검 임상시험에서 자살관련 사례(자살관념, 자살시도, 및 자살)가 토피라메이트 투여환자에서는 0.5%의 빈도(투여환자 8652명 중 46명)로 나타났고, 위약 투여환자에서는 0.2%의 빈도(투여환자 4045명 중 8명)로 나타났다. 양극성 장애에 대한 이중맹검 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 한 명이 자살하였음이 보고되었다.

7) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 혈우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사시 근시, 졸아진 전방, 안 충혈 및 안압 상승이 관찰될 수 있다. 산동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증후군은 모양체상방 삼출(supracilliary effusion)로 인한 수정체와 홍체의 전방 이동 및 이차성 혈우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 혈우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 혈우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 치치료는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처치로 일반적으로 안압이 저하되었다.

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

8) 이 약을 투여받은 환자에게서 안압 상승과 독립적으로 시야결손이 보고되었다. 임상시험에서 이러한 반응의 대부분은 이 약 중단 후 가역적이었다. 만일 이 약 치료 중 어느 때라도 시각 문제가 발생한다면 약물 중단을 고려해야 한다.

9) 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 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 아래로의 저하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 중첩증, 설사, 수술, 케톤 식이, 특정 약물 등 산증의 위험을 증가 시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있다.

소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장률을 감소시킬 수 있다. 소아 혹은 성인에서의 성장 및 뼈와 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되지 않았다.

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

10) 토피라메이트의 투여로 임원이 필요할 수도 있는 땀분비 갑소증이 보고되었다. 땀분비 감소증은 체온 상승을 동반하며 특히 높은 온도에 노출된 어린이에게서 보고되었다. 더운 날씨에 토피라메이트를 투여받는 소아 환자에 대하여는 땀분비 감소와 체온 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.

11) 토피라메이트를 투여 받은 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고암모니아혈증이 보고되었다. 고암모니아혈증은 토피라메이트와 발프로산을 병용 투여한 경우 더 빈번하게 보고되었다(상호작용 항 참조). 고암모니아혈증은 임상적으로 증상이 없을 수 있으나, 고암모니아혈증성 뇌병증은 기면 또는 구토를 동반한 의식수준 및/또는 인지기능에 있어서 급격한 변화를 자주 보인다. 토피라메이트 단독요법이나 부가요법과 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 항전간제에 대해 이 약이 미치는 영향

다른 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 발프론산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다른 약제의 안정 상태의 혈장 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자의 경우 이 약의 투여가 페니토인의 혈중 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자 중 임상적으로 독성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터해야 한다.

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

2) 이 약에 대하여 다른 항전간제가 미치는 영향

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

병용 항전간제	항전간제 농도	토피라메이트 농도
페니토인	↔**	↓(48%)
카르바마제핀	↔	↓(40%)
발프론산	↔	↔
라모트리진	↔	↔
페노바르비탈	↔	NS
프리미돈	↔	NS

↔ : 혈장농도에 영향 없음(15% 이하의 변화),
** : 혈장농도가 상승된 환자 있었음
↓ : 혈장농도 저하
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 디곡신 치료를 받는 환자에게 이 약을 병용투여하거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터에 세심한 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, 노르에틴드론 1mg과 에티닐에스트라디올 35㎍을 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 않았다. 또 다른 연구에서, 발프로산을 복용 중인 환자에 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올에 대한 노출이 통계학적으로 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 의존적으로 감소되었지만 50~200mg 병용시에는 유의한 용량의존성 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 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 의사에게 보고하도록 해야 한다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있다.

④ 리튬 : 건강한 지원자에서 토피라메이트 200mg/day와 병용투여 중 리튬의 전신 노출이 감소(AUC 18%)하였다. 양극성 장애 환자에서 토피라메이트 200mg/day 투여 중 리튬의 약동학은 영향을 받지 않았다. 그러나, 토피라메이트를 600mg/day까지 투여한 후에는 전신 노출 증가(AUC 26%)가 관찰되었다. 토피라메이트와 병용투여시 리튬의 농도를 모니터 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/day 로 용량을 증가하여 병용투여시 리스페리돈(투여범위 1~6mg/day)의 전신 노출이 감소되었다(250, 400mg/day에서 각각 정상상태 AUC의 16%, 33% 감소). 총 활성체(리스페리돈 + 9-히드록시리스페리돈)의 약동학은 경미하게 변하였고 9-히드록시리스페리돈에서는 변화가 없었다. 리스페리돈 총 활성체 혹은 토피라메이트의 전신 노출에 임상적으로 유의한 변화는 없었으므로, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것같지 않다.

⑥ 하이드로클로로치아지드(HCTZ) : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ(25mg 매 24시간마다)와 이 약(96mg 매 12시간마다)을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 이 연구 결과 HCTZ을 추가하였을 때 토피라메이트의 C_{max}가 27%, AUC가 29% 증가되었다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ을 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈장농도는 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트와 HCTZ 투여 후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.

⑦ 메트폴민 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트폴민 단독 투여시와 메트폴민과 토피라메이트를 병용투여시의 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트폴민을 토피라메이트와 병용투여시 메트폴민의 C_{max}와 평균 AUC_{0-12h}가 각각 18%, 25% 상승되었으며, 평균 클리어런스(CL/F)는 20% 저하되었다. 토피라메이트는 메트폴민의 t_{max}에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트폴민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트폴민과 병용투여시 저하되는 것같지만 클리어런스의 변화 정도는 알려지지 않았으며, 메트폴민이 토피라메이트의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적 중요성은 명확하지 않다. 메트폴민을 투여중인 환자에게 이 약을 추가하거나 중단할 때 그 환자들의 당뇨병 상태의 적절한 조절을 위해 통상처인 모니터링시 주의하도록 한다.

⑧ 피오글리타존 : 건강한 자원자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 피오글리타존의 $AUC_{τ,ss}$가 15% 저하되었으며 C_{max+ss}에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 활성 수산화-대사체의 C_{max+ss}와 $AUC_{τ,ss}$는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 활성 keto-대사체의 C_{max+ss}와 $AUC_{τ,ss}$는 60% 저하되었다. 이 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받는 환자에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터하는데 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 AUC24가 25% 감소하였다. 또한, 활성 대사체 4-trans-히드록시글리부리드(M1) 및 3-cis-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 병용 투여할 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 약이 약한 carbonic anhydrase 억제제이므로, acetazolamide나 dichlorphenamide와 같은 carbonic anhydrase 억제제는 뇨중 구연산의 배설을 감소시켜 뇨의 pH를 높임으로써 결석 형성을 촉진시킨다. 따라서 이 약과 다른 carbonic anhydrase 억제제의 병용투여는 신결석 형성의 위험을 증가시키는 생리적 환경을 만들 수 있으므로 피해야만 한다. 수분 섭취량을 늘리면 뇨의 배설량이 증가하면서 결석 형성과 관련있는 물질들의 농도를 낮출 수 있다. 따라서 새로운 결석 형성을 막기 위해서는 수분 공급이 권장되고 있다.

③ 발프로산 : 토피라메이트와 발프로산의 병용투여는 두 약제 단독 투여시에는 내약성을 가졌던 환자에서 뇌병증을 동반 혹은 동반하지 않은 고암모니아혈증을 일으킬 수 있다. 대부분의 경우 두 약제 중 하나의 약제를 중단하면 증상과 증후는 완화되었다(일반적 주의 항 참조). 이러한 이상반응은 약동학적 상호작용으로 인한 것은 아니다.

체온이 의도치 않게 35℃ 아래로 저하된 경우를 뜻하는 저체온증이 토피라메이트와 발프로산의 병용투여와 관련하여 보고되었고, 고암모니아혈증을 동반하거나 또는 동반하지 않았다. 이 이상반응은 토피라메이트 투여를 시작하거나 또는 토피라메이트의 일일 용량을 증가시킨 후 나타날 수 있다. 체온저하가 나타난 환자들에게는 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 이는 기면, 착란, 혼수 그리고 심혈관계와 호흡기계와 같은 다른 주요 장기의 유의한 변화를 포함한 다양한 임상적 이상 징후로 나타날 수 있다. 임상적인 치료와 평가에 혈중 암모니아 수치 검사를 포함해야 한다.

④ 기타 약물 상호작용 연구 : 이 약과 다른 약물들 사이의 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 임상시험들이 시행되었다. C_{max}와 AUC의 변화를 아래표에 나타내었다.

병용약물	병용약물의 농도[a]	토피라메이트 농도
아미트립틸린	↔ 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} 9% 및 16%, AUC 9% 및 17% 증가 (각각 프로프라놀롤 40mg 및 80mg 매 12시간)
수마트립탄(경구, 피하)	↔	NS
피조티펜	↔	↔
딜티아젬	딜티아젬 AUC 25% 감소 DEA 18% 감소 DEM* ↔	AUC 20% 증가
벨라팍신	↔	↔
플루나리진	AUC 16% 증가 (토피라메이트 50mg 매 12시간)[b]	↔

[a] 단독 투여시와 비교시 변화된 %
↔ = 모약물(parent drug)의 C_{max}와 AUC에 영향 없음(15% 이하 변화)
NS = 연구되지 않음(Not Studied)
* DEA = 데스아세칠딜티아젬, DEM = N-디메칠딜티아젬
[b] 플루나리진 단독 투여시 플루나리진 AUC가 14% 증가되었다. 정상상태 도달 기간 중의 노출 증가의 원인인 것으로 보인다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최기형성을 보였다. 랫트에서 이 약은 태반관문을 통과한다. 임부에 대한 이 약의 적절하고, 잘 관리된 연구는 없다. 이 약은 임부가 복용했을 때 태아 손상을 야기할 수 있다. 임신등록기구(Pregnancy registeries)의 자료분석결과, 자궁 내에서 토피라메이트에 노출됐던 유아들의 경우 선천성 기형(예, 구순열/구개열과 같은 두개안면결손, 요도밑열림증, 및 여러 신체기관과 관련된 기형)의 위험이 증가되었다. 이는 토피라메이트 단독요법 및 다제병용요법의 일부로서 토피라메이트를 사용한 것에서 보고되었다. 또한, 이러한 등록체계 및 기타 시험에서 얻은 데이터는 단독요법과 비교했을 때 병용요법에서 항간질약의 사용과 관련된 최기형작용의 위험 증가를 나타낸다. 항간질약을 복용하지 않은 대조군과 비교하여 이 약 단독 요법의 등록 데이터에서 저체중출생(2500g 미만)의 높은 유병률이 나타났다. 임신등록기구의 자료분석 결과, 자궁 내 토피라메이트 단독요법에 노출된 영아에서 부당 경량아(SGA: 임신주수로 보정되고, 성별로 층화된 10번째 백분위수 미만의 출생체중으로 정의)의 빈도 증가가 보고되었다. 부당 경량아에 대한 장기적인 영향은 확인되지 않았다. 저 출생체중