

[**이** 약을 사용하기 전에 첨부된 문서를 주의깊게 읽으시기 바랍니다. 읽으신 후 버리지 마시고, 이 약과 함께 보관하시기 바랍니다.]

<p><b>항진균제 · 편두통 예방</b></p> <p><b>토피론 정25mg /50mg / 100mg</b></p> <p><b>TOPIRON Tab. 25mg/50mg/100mg</b></p> <p>토피라메이트 (Topiramate)</p>	<p><b>분류번호:113</b></p>
---	------------------------

토피라메이트의 주성분인 토피라메이트는 치환된 탄양류로서 구조적으로 기존의 항진균제와 다른데 약리적으로도 다양한 기전을 가지고 있습니다. 토피라메이트는 페니실린과 카바마제핀처럼 대양된 작수 신경원 세포들에서 반복적 흥분을 차단하여-외포적 나트륨 통로를 억제하여 활동 전위의 반도를 감소시켜 발작의 진폭을 억제합니다. 한편 토피라메이트는 GABA A 수용체에서 벤조디아제핀이나 바비투레이트의 작용위치는 다른 위치에 작용하여 GABA의 농도 증가 없이 GABA의 억제효과를 강화시킵니다. 또한 토피라메이트는 글루타메이트 수용체를 변화시켜 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트와 결합을 억제한다. 토피라메이트는 다른 항진균제와의 병용용 방 아나리 단독요법에서도 그 유효성과 안전성을 입증하였습니다. 토피라메이트는 투약 후 매우 빠르게 흡수되어(약 2시간) 80%의 생체이용률을 나타내며 반감기가 대략 20~30시간으로 1일 2회 복용에 적당하며, 정기나 사용시에도 내성 발생이 적습니다.

<b>【용약학 및 그 분량】</b>	
• 25mg 1정 중 토피라메이트(Topiramate)(미국약선)..... 25mg	
• 동물유래성분 <span> </span> : 유당수화물(소, 젖)	
• 50mg 1정 중 토피라메이트(Topiramate)(미국약선)..... 50mg	
• 동물유래성분 <span> </span> : 유당수화물(소, 젖)	
• 첨가제(사약치인장타르에스): 청색소, 황색203호, 황색5호	
• 100mg 1정 중 토피라메이트(Topiramate)(미국약선)..... 100mg	
• 동물유래성분 <span> </span> : 유당수화물(소, 젖)	
• 첨가제(사약치인장타르에스): 청색소, 황색203호, 황색5호	

<b>【성 성】</b>	
• 25mg <span> </span> : 흰색의 원형 필름코팅 정제	
• 50mg <span> </span> : 미황색의 원형 필름코팅 정제	
• 100mg <span> </span> : 흰색의 원형 필름코팅 정제	

<b>【효능 · 효과】</b>	
1. 간질 <ul style="list-style-type: none"><li>1) 단독요법<span> </span>: 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료</li> <li>2) 부가요법<span> </span>: 기존 1차 항진균제 투여에 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에게서 다음 질병에 사용된다. <ul style="list-style-type: none"><li>- 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작</li> <li>- 레베스-가스토 증후군과 관련된 발작</li> <li>- 1차성 감작성/간대성 전신발작</li></ul></li></ul>	
2. 편두통의 예방	

<b>【용법 · 용량】</b>	
1. 간질 <ul style="list-style-type: none"><li>간질요법<span> </span>: 단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항진균약물을 중단할 경우, 발작조정에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다. 안전성 문제도 다른 항진균약물을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항진균약물을 1/3정도로 단계적으로减量 중단하도록 한다. 약물대사 효소 유도 약물을 중단시, 토피라메이트 농도가 상승할 수 있다. 만약 임상적으로 토피라메이트의 농도 상승이 나타날 경우 이 약의 용량을减量할 필요가 있다.</li></ul>	

성인 (17세 이상) <span> </span> : 처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작한다. 이후, 1-2주 간격으로 1일 25 또는 50mg씩 증량하여 1일 2회 1200 mg 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 경로를 견디기 어려워하면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정한다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100~200mg이다. 최대 권장용량은 1일 500mg이다. 처방할 간질 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법 시 1일 1,000mg까지 내약성이 있었다.	
--	--

소아 (6-16세) <ul style="list-style-type: none"><li>처음 1주일 동안은 저녁에 0.5-1mg/kg으로 투여를 시작한다. 이후 1-2주 간격으로 1일 0.5-1mg/kg씩 증량하여 1일 2회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 견디기 어려워하면, 증량간격을 줄이거나, 증량간격을 늘리도록 한다. 용량이나 증량정도는 임상적응에 따라 결정한다.</li></ul> 소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 3-6mg/kg이다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 1일 500mg까지 투여한 경험이 있다.	
--	--

2) 부가요법 <ul style="list-style-type: none"><li>성인(17세 이상) <ul style="list-style-type: none"><li>최소효율은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 2회로 나누어 투여한다. 환자에 따라 최대 권장용량은 1일 800mg까지 투여할 수 있다. 본제는 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25-50mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 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 임상 효과에 따라 결정하여야 한다.</li></ul></li></ul>	
--	--

소아(2-16세) <ul style="list-style-type: none"><li>1일 권장용량은 5-9mg/kg이며, 1일 2회로 나누어 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(또는 그 이하, 1-3mg/kg을 기준으로 할)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 1-3mg/kg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여한다. 용량 정정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋다.</li></ul> 본 정제는 적량의 음료와 함께 분할하지 않고 투여하도록 한다. 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 본제 투여를 시작하기 위해 혈중농도를 모니터링 할 필요는 없다.	
---	--

본 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인과 소아에게 그대로 적용한다.

2. 편두통의 예방 <ul style="list-style-type: none"><li>성인<span> </span>: 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.</li></ul>	
---	--

3. 신장에 환자 <ul style="list-style-type: none"><li>중등도 및 중증 (Clcr &lt; 70 ml/min/1.73 m)의 신장에 환자는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로减量하는 것이 권장된다.</li></ul>	
---	--

혈액투석환자 : 이 약은 혈액투석으로 혈장에서 제거되기 때문에 혈액투석에서는 투여용량을 증량한다. 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소능 및 투석환자의 신장상태 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다.

4. 간장애 환자 <ul style="list-style-type: none"><li>간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소할 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.</li></ul>	
--	--

<b>【사용상의 주의사항】</b>	
<b>1. 경고</b> <ol style="list-style-type: none"><li>자살과 자살관련 <ul style="list-style-type: none"><li>항간질약을 복용한 환자에서 자살관련 또는 자살행동의 위험성이 증가된다. 항간질약의 무작위배정 위약대조군 시험에 대한 meta분석 결과에서 자살관련과 자살행동의 증가가 나타났다(항간질약 0.43%, 위약 0.24%). 이러한 위험의 증가에 대한 기전은 알려져 있지 않다. 항간질약을 처방받은 환자는 자살관련 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링하여야 한다. 항간질약을 처방받은 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살관련과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방하는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살관련 또는 자살행동과 관련된 치료물 조절과의 안전성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.</li></ul></li> <li>간질환자의 돌연사 <ul style="list-style-type: none"><li>이 약의 사전 전 개발 과정 도중 치료받은 환자2,794 patient-years의 노출에서 10명의 돌연사가 나타나었으나발생률은 0.0035에 해당된다. 비록 이 발생률이 건강한 인구 집단에서 예측되는 수치보다는 높으나, 이 약을 투여받지 않은 간질환자중에서 나타나는 돌연사의 발생률 추정범위 내에 있다(건강 간질환자에서의 발생률은 0.0005이며, 이 약의 경우와 유사한 임상시험 대상 환자 중의 발생률은 0.0030이고, 치료불응성 간질환자에서의 발생률은 0.0050이다.)</li></ul></li></ol>	

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 <ol style="list-style-type: none"><li>이 약의 성분에 과민증이 있는 환자</li> <li>이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당 함유 제제에 한함)</li></ol>	
---	--

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 <ol style="list-style-type: none"><li>신장에 환자들은 안정 상태의 혈장 농도에 도달하는데 더 많은 시간이 소요된다는 사실을 고려하면서 임상적 결과(발작 횟수, 부작용)에 따라 용량정정을 실시하여야 한다(용량반응 3. 신장애 환자* 항목 참조).</li> <li>이 약은 혈액 투석에 의해 혈장에서 제거되므로 혈액투석 시 투석조각을 고려하여 용량을 증량하여야 한다. 예: 고소용 투석장치(혈액회환율 400 ml/min)를 이용하여 400 ml/min의 속도로 혈액투석을 하였을 때, 이 약의 청소율은 120 ml/min으로 건강인에서 경우부터시 청소율은 20~30 ml/min과 비교시 4~6 배 높은 청소율을 나타낸다.)</li> <li>이 약의 배설은 미변형제 및 대사체 모두 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 도달한다 중등도 이상의 신장 기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요된다.</li> <li>어떤 환자들, 특히 신장성증의 소인이 있는 환자들은 신장성 형성 및 신산물, 신독증, 축적부 독증과 같은 신장적과 관련된 징후나 증상의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 위험을 줄이기 위해서는 적절한 수분 공급이나 이러한 의약품이 이 약 치료 도중에 신장적 손상을 반드시 예방하는 것은 아니다.</li> <li>간장애 환자에는 이 약의 클리어런스(클)가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.</li> <li>이 약 투여 도중 만약 환자의 체중이 감소하거나 체중 증가가 적절치 못하다면 식이보조제나 음식 섭취의 증가를 고려하도록 한다.</li></ol>	
--	--

4. 이상반응 <ol style="list-style-type: none"><li>인지/정신신경계 이상반응<span> </span>: 지각이상, 경면, 운동실조, 집중력/주의력 장애, 혼돈, 어지러움, 피로, 척각각 증, 혼란, 시각이상, 격앙(흥분), 감정불안(기분이상 및 신경과민증으로 나타남), 우울증, 식욕부진, 무력증, 적란, 기억력장애, 복시, 환각증, 언어장애, 어휘선택장애, 구약, 안구진탕증, 정신분열서형, 진전, 이상시각 및 체중감소 가 나타날 수 있다. 또한 드물게 부정맥, 광각적인 반응, 무력증, 인식이상, 조화이상, 백혈구 감소증, 정신(이상성상)증가 및 미각도절이 나타날 수 있다.</li> <li>신장<span> </span>: 이 약의 개발 당시 투여받은 2086명 중 32명(1.6%)에서 신장성이 형성되었다(상호작용할 참조). 골전색전증이 보고된 적이 있으나 이 약과의 인과관계는 확립되어 있지 않다.</li> <li>다음은 표 1과 2에 1차 2차 약제와 병용 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응으로 표 1에는 위약 투여 환자와 비교시 200-400mg/일용 투여 받은 환자의 1% 이상에서 약물 투여와 관련되어 흔히 나타남 이상반응을 열거해 놓았다. 일반적으로 처음 8주의 투여기간 동안 이상반응을 경험한 대부분의 환자들은 미지약 받은 약물까지 그러한 이상반응을 다시 경험하지 않았다.</li> <li>약물 처방시 의사는 이러한 치료기 전체 사용중인 항진균제에 이 약을 추가투여하였을 때 얻어졌다든 것 실제 환자 치료시에는 환자들의 특성과 다른 여러 요인들이 임상시험에서의 다른기 때문에 이상반응의 빈도를 예측하는데 사용해서는 안된다는 것을 명심하여야 한다. 또한 여기에서 언급한 빈도수를 다른 투여 약물과 다른 연구자에서 얻어진 자료와 직접적으로 비교해서는 안된다. 그러나, 이 빈도수는 임상시험에 참여했던 환자들에게 발생한 임상반응이 약물에서 기인했을 가능성과 그 위험지 않았을 가능성을 상대적으로 예측하는데 기초를 제공할 수 있다.</li></ol>	
---	--

<표 1> 성인 대상 위약 대조 병용시험 중 보고된 이상반응 발생률(%)<sup>a,b</sup>(토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	이 약 투여량 (mg/일)		
	위약 (291명)	200-400 (183명)	600-1000 (414명)
<b>일반적인 전신적 장애</b>			
피로	13.4	14.8	29.7
무력증	1.0	6.0	3.1
동통	4.1	5.5	2.9
홍통	3.4	3.8	2.4
인물투연자랑 증상	2.4	3.3	3.6
희미통	1.7	2.2	3.6
일레르기	1.0	1.6	2.9
조종	1.4	1.6	0.7
재취	0.0	1.1	0.0
부통	1.4	1.6	1.0
경련	0.0	1.1	0.5
<b>중추 및 말초신경계 장애</b>			
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
감각이상	0.7	2.2	1.2
보행이상	1.4	2.7	2.2
불수의적 근육수축	1.0	2.2	2.2
흔미	0.0	1.6	1.0
헝기(vertigo)	1.0	1.1	1.7
<b>위장관계 장애</b>			
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
지은열	0.3	1.1	1.2

<b>정각 및 전정 장애</b>			
정각이상	0.7	1.6	1.2
<b>대사 및 영양 장애</b>			
체중 감소	3.1	9.3	12.8
<b>근골격계 장애</b>			
근육통	0.7	1.6	1.7
골절증	0.0	1.1	0.0
<b>혈소판, 출혈 및 응고 장애</b>			
비출혈	1.4	2.2	0.7
지반	0.7	1.1	0.0
<b>진시외학적 장애</b>			
경면	12.0	29.0	27.8
정신운동 서형	2.4	12.6	20.6
신경과민	6.2	16.4	19.3
기억력 장애	3.1	12.0	14.5
적란	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
경악	2.1	3.4	3.3
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	1.1
인간중	0.7	1.1	2.2
감정불안	1.4	2.7	2.7
<b>생식기계 장애, 여성</b>	(92명)	(67명)	(128명)
유방통	2.2	3.5	0.0
무월경	1.1	1.8	1.6
월경과다	0.0	1.8	0.0
월경이상	1.1	1.8	0.0
<b>생식기계 장애, 남성</b>	(126명)	(126명)	(286명)
정밀성 장애	0.5	2.4	0.0
<b>지향 기전 장애</b>			
감염	1.0	1.6	0.7
바이러스 감염	1.4	1.6	0.5
칸디다증	0.3	1.1	0.0
<b>호흡기계 장애</b>			
비염	5.8	6.6	6.3
인두염	2.1	6.0	3.1
부비농염	4.1	4.9	3.6
중이염	1.0	1.1	2.4
<b>피부 및 피부부속기 장애</b>			
홍반성 발진	0.3	1.1	0.7
피부 장애	0.3	1.6	0.7
피부발진 증가	0.3	1.1	0.5
<b>기타 특수 감각 장애</b>			
미각도절	0.0	1.6	3.9
<b>비뇨기계 장애</b>			
방뇨감염	0.7	2.2	2.9
혈뇨	1.6	0.5	0.5
노실금	0.3	1.6	1.4
빈뇨 빈배뇨	0.7	1.1	2.4
소변 이상	0.0	1.1	0.5
<b>시각 장애</b>			
복시	5.5	10.4	10.4
시각이상	2.4	12.6	10.1
안구통	1.1	1.8	2.0

<b>백혈구 및 세말내피계 장애</b>			
백혈구 감소증	0.7	1.6	1.2
<b>변혈구 장애</b>			
변혈	1.0	1.1	0.5

<b>* 본 병용요법 시험에서 환자들은 이 약 또는 위약과 1-2가지의 항진균제를 함께 투여받았다.</b>	
<b>† 표에 나타난 값은 열거된 이상반응을 보고한 환자의 백분율을 나타낸다.</b> 환자들은 1가지 이상의 이상반응을 보고할 수 있으므로, 한 카테고리 이상의 이상반응 항에 포함될 수 있다.	

<b>&lt;표 2&gt; 5개의 위약조절, 병용요법 시험에서 보고된 용량관련 이상반응의 유발율(%)</b>				
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
적란	5.2	8.9	10.3	15.0
우울증	6.3	4.9	7.4	13.4
식욕부진	4.0	4.4	5.9	11.3
언어장애	0.6	2.2	2.8	11.7
언어장애	5.2	2.2	2.9	9.3
기분이상	1.7	0.0	5.9	10.1
인지이상 및(NOS)	2.6	0.0	4.0	4.0
체중감소	4.4	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<sup>a,b</sup>(토피라메이트 투여군에서 1% 이상에서 보고된 이상반응)

신체부위/이상반응	위약 (101명)	토피라메이트 (98명)
<b>일반적인 전신적 장애</b>		
피로	5.0	16.3
상해	12.9	14.3
일레르기 반응	1.0	2.0
동통	0.0	1.0
침핵	0.0	1.0
<b>심혈관계 장애 - 일반</b>	0.0	1.0
<b>중추 및 말초신경계 장애</b>		
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	4.1
경련 악화	3.0	3.1
반사지하	0.0	2.0
대발작	0.0	1.0
빈혈	0.0	1.0
지각이상	0.0	1.0
<b>위장관계 장애</b>		
구역	5.0	6.1
침분비 증가	4.0	6.1
변비	4.0	5.0
위장염(gastroenteritis)	2.0	3.1
연하곤란	1.0	1.0
위장자내골기증(flatulence)	0.0	1.0
위식도 역류	0.0	1.0
설염	0.0	1.0
진저 증식	0.0	1.0
<b>심혈 박동 장애</b>		
<b>대사 및 영양 장애</b>		
체중 감소	1.0	9.2
갈증	1.0	2.0
저혈당증	0.0	1.0
체중 증가	0.0	1.0
<b>혈소판, 출혈 및 응고 장애</b>		
지반	4.0	8.2
비출혈	1.0	4.1
출혈	0.0	1.0
프르트롬빈 증가	0.0	1.0
혈소판감소증	0.0	1.0
<b>정신외학적 장애</b>		
경면	15.8	25.5

식욕부진	14.9	24.5
신경과민	6.9	14.3
인격장애(행동 장애)	8.9	11.2
집중/주의력 장애	2.0	9.2
공격적 반응	4.0	4.0
변면	6.9	8.2
기분 장애	6.9	7.1
기억력 장애	0.0	5.1
감정 불안정	5.0	5.1
적란	3.0	4.1
정신운동 서형	2.0	3.1
식욕 증가	0.0	1.0
시각이상	0.0	1.0
<b>생식기계 장애, 여성</b>		
백태양	0.0	2.3
<b>지향 기전 장애</b>		
바이러스 감염	3.0	7.1
감염	3.0	3.1
<b>호흡기계 장애</b>		
상기도 감염	36.6	36.7
폐렴	1.0	5.1
흉부 장애	0.0	1.0
<b>피부 및 피부속기 장애</b>		
피부 장애	2.0	3.1
탈모	1.0	2.0
피부염	0.0	2.0
다모증	1.0	2.0
홍반성 발진	0.0	2.0
습진	0.0	1.0
지루</		

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	
중추적 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	
간헐증	3.5	2.9	5.2	0.5	
떨림	1.3	1.8	2.4	1.4	
근경련장애	0.4	1.3	0.4	0	
진성장애	0.4	1.1	1.8	0.9	
<b>눈 장애</b>					
흐린 시야	4.0	2.4	4.4	2.5	
<b>귀 및 미로 장애</b>					
이명	1.3	1.3	1.6	0.7	
<b>호흡기, 흉부 및 종격 장애</b>					
호흡곤란	0.4	2.7	1.6	1.4	
코피	0.4	1.1	0.6	0.5	
<b>위장관 장애</b>					
구역	9.3	13.6	14.6	8.3	
설사	9.3	11.2	10.0	4.4	
급만 건조	1.8	3.2	5.0	2.5	
구강 감각이상	1.3	2.9	1.8	1.4	
변비	1.8	2.1	1.5	0.5	
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	
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>					
근육단 위수축	1.8	1.3	1.8	0.7	
<b>일반적 장애 및 부위부위 상태</b>					
피로	15.0	15.2	19.2	11.2	
두려움	0.9	2.1	2.6	0.5	
과민	3.1	1.9	2.4	0.9	
졸음	1.3	1.6	1.0	0.5	
<b>조사</b>					
체중감소	5.3	9.1	10.8	1.4	
<b>편두통 예방요법에 대한 권장용량은 100 mg/day이다.</b>					

④ 기타 임상시험 데이터
이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상반응을 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 이상반응**

<b>혈액 및 림프계 장애</b>
백혈구감소증, 림프절종창, 펠스판감소증
<b>면역계 장애</b>
과민증
<b>대사 및 영양 장애</b>
고열성열증성 신증, 저칼륨증, 식욕증가, 대사성산증, 다음다갈증
<b>정신장애</b>
이상행동, 성 불균증, 감정둔해, 울음, 주의상실, 성 흥분 장애, 말더듬음, 조기기성, 고양인 기분, 대형 각, 정동불만, 환각, 환청, 환시, 경조증, 초기 불면증, 자발적 발작 결여, 성욕 감소, 나른함, 성욕 상실, 조증, 중도불면증, 극저강 강소, 공황발작, 공황장애, 공황병을, 편집증, 고집증, 위기경각, 인질병력, 수면장애, 자살 관념, 자살의도, 눈물기 없음, 이상사고(thinking abnormal)
<b>신경계 장애</b>
미각이상, 혼동불명, 후각이상, 언어이상, 경위이상증, 전조, 작열감, 소뇌부후군, 일주기율동수면장애, 이명, 복발부불편감, 경련, 의식장애저하, 기립성 어지러움, 침울함, 감각이상, 쓰기장애, 운동이상, 언어장애, 근육긴장이상, 본태성 탈혈, 위주갈(formation), 대발작, 지각과민, 과다수면, 미각저하, 운동감소, 후각저하, 말초신경병증, 이상후각, 수면의 질 저하, 실신전조, 반복적 언어, 감각장애, 감각상실, 혼미, 실신, 자각에 대한 무반응
<b>눈 장애</b>
조절장애, 시각적 심도, 시각 변화, 악시, 눈꺼풀꺼짐, 일시적 시각상실, 현측 시각상실, 눈내장, 눈물물림증가, 동공산대, 아령증, 광시증, 노안, 성형안검, 안검, 시력 감퇴
<b>귀 및 미로 장애</b>
난청, 악각신경 난청, 안쪽 난청, 귀 불편감, 청각장애
<b>심 장애</b>
서맥, 동 서맥, 두근거림
<b>혈관 장애</b>
관조, 안면홍조, 기립성 저혈압, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon)
<b>호흡기, 흉부 및 종격 장애</b>
활성장애, 혼동호흡곤란, 코막힘, 부비동 과다분비
<b>위장관 장애</b>
복부 불편감, 허부부 통증, 복부압통, 구역, 명치부 불편감, 위장자내공기증, 허통증, 구강 감각저하, 구강 통증, 제지방, 침 과다분비
<b>피부 및 피하조직 장애</b>
무연증(말초염증), 알레르기성 피부염, 홍반, 반상 발진, 피부부종, 피부염세아시, 열골부기, 두드러기, 국소적 두드러기
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>
양구리 통증, 근육피로, 근육약화, 근골격 경직
<b>신장 및 비뇨기계 장애</b>
요관결석, 뇨결석, 혈뇨, 실금, 급박뇨, 신진증, 신장통증, 뇨실금
<b>생식기계 및 유방 장애</b>
성기능장애
<b>일반적 장애</b>
서위증, 안면부종, 이상냉증, 술취한 느낌, 신경질, 권태감, 말초냉증, 나타함
<b>조사</b>
팔중 중탄산나트륨 감소, 결정형 뇨의 존재, 일렬보행테스트 이상(tandem gait test abnormal), 백혈구수 감소

④ 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 소아 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 소아 환자에서 보고된 모든 이상반응을 아래 표 10에 나타내었다.

**<표 10> 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 소아 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 소아 환자에서 보고된 모든 이상반응**

<b>혈액 및 림프계 장애</b>
호산구증가증, 백혈구감소증, 림프절종창, 펠스판감소증
<b>면역계 장애</b>
과민증
<b>대사 및 영양 장애</b>
고열성열증성 신증, 저칼륨증, 식욕증가
<b>정신장애</b>
분노, 감정둔해, 울음, 주의상실, 어휘신택장애, 초기 불면증, 불면, 중도불면증, 기분 동요, 고집증, 수면 장애, 자살관념, 자살시도
<b>신경계 장애</b>
일주기율동수면장애, 경련, 말더듬음, 미각이상, 대발작, 감각저해, 정신장애, 안구진탕, 이상후각, 수면의 질 저하, 정신운동 과다, 정신운동 기술 장애, 실신, 떨림
<b>눈 장애</b>
복시, 눈물물림증가, 흐린 시야
<b>귀 및 미로 장애</b>
귀 통증
<b>심 장애</b>
두근거림, 동 서맥
<b>혈관 장애</b>
기립성 저혈압
<b>호흡기, 흉부 및 종격 장애</b>
코막힘, 부비동 과다분비, 콧물
<b>위장관 장애</b>
복부 불편감, 복통, 입안 건조, 위장자내공기증, 위염, 위식도역류질환, 잇몸 출혈, 허통증, 제지방, 구강 감각이상, 위장 불편감
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>
관절통, 근골격 경직, 근육통
<b>신장 및 비뇨기계 장애</b>
실금, 급박뇨, 빈뇨증
<b>일반적 장애</b>
이상냉증, 고열, 권태감, 나타함

가 시판 후 조사 및 기타

④ 이 약의 시판 후 경험에서 처음으로 밝혀진 이상반응을 표 11에 나타내었다. 표에서 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 흔히 ≥ 1/10

흔히 ≥ 1/100 및 1/100

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 보고로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상반응**

<b>감염 및 기생충 침입</b>	
매우 드물게	비인두염
<b>혈액 및 림프계 장애</b>	
매우 드물게	호중구감소증
<b>면역계 장애</b>	
매우 드물게	알레르기성 부종
매우 드물게	혈액부종
<b>정신장애</b>	
매우 드물게	절망감
<b>눈 장애</b>	
매우 드물게	눈의 이상감각
매우 드물게	폐쇄각 녹내장
매우 드물게	눈 운동 장애
매우 드물게	눈꺼풀 부종
매우 드물게	황반변증
매우 드물게	근시
<b>호흡기, 흉부 및 종격 장애</b>	
매우 드물게	기침
<b>심 장애</b>	
드물게	기슴부편감
<b>피부 및 피하조직 장애</b>	
매우 드물게	대형성 발반
매우 드물게	부주의 발증
매우 드물게	스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)
매우 드물게	특색성피피사유해
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>	
흔하지 않게	말초 부종
매우 드물게	관절 부기
매우 드물게	팔다리 불편감
<b>신장 및 비뇨기계 장애</b>	
매우 드물게	신세뇨관신증
<b>일반적 장애 및 투여 부위 반응</b>	
매우 드물게	전신적 부종
매우 드물게	인플루엔자 유사 반응
<b>조사</b>	
매우 드물게	체중증가
흔하지 않게	식은탐

④ 국내에서 6년 동안 7,094명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 새로운 보고된 알려지지 않은 이상반응 중 이 약과의 인과관계가 있을 수 있는 것은 다음과 같다. : 뇨의 비도

④ 국내에서 이 약의 편두통에 대한 효능·효과 추가 후, 4년 동안 7,318명의 편두통 환자를 대상으로 실시한 시 판 후 조사 결과 이상반응의 발현종류율은 인과관계와 상관없이 11.4%(815명/7,318명, 9232)로 보고되었다. 인과관계와 상관없이 보고된 이상반응을 기관별로 분류하여 다음과 같다.

(1) 전신: 무력증, 피로, 가슴불편감, 말초 부종, 부 종, 흉통

(2) 신경계: 감각이상, 어지러움, 두통, 졸음, 지각이상, 기면, 진전, 현기, 진정, 언어장애, 이상긴장증

(3) 소화관계: 심한기침

(4) 위장관계: 구역, 소화불량, 구토, 위장장애, 구갈, 변비, 복부 불편감, 복통, 상복부 통증, 설사

(5) 정신계:기억장애, 경련, 집중력/주의력 장애, 불면, 인지장애, 우울증, 간헐증, 기분변화, 불안, 신경과민

(6) 피부 및 부속기계: 발진

(7) 혈관 장애: 조류, 출소

(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: 수소(인양연증)
이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 약물이상반응으로는 가슴불편감, 말초부종이 각 1

④ 또한 편두통에 대한 증상시 기간 동안 별도의 임상시험 수행을 통해 보고된 예상치 못한 약물이상반응은 말초부종 1건(0.4%), 식은탐 1건(0.4%)씩이 보고되었다.

④ 환간작용을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상 적 변화를 보인다.

-11종의 다른 환간작용을 사용하여 1999년의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 환 간작용 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27.864명의 환간작용 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 630명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보 인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 선의 자살이 있었고 위약 환자에서는 자살을 없었다. 그 러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다.

-환간작용 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 환간작용에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용병변 을 가진 환간작용에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 환간작용에 대해서도 위험성이 있을 수 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(6-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

## 5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 환간작용이 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 행동 이 발현될 경우 즉시 의료전문자에게 보고할 수 있도록 한다.

2) 발작 혹은 간질 발작의 유무에 관계없이, 이 약을 포함한 환간작용의 투여중단은 발작 발생 가능성 또는 발 작 빈도의 증가 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 실시해야 한다. 임상시험에서, 성인 간질 환자를 대상으로 1주일 단위로 일일용량을 50~100mg씩 줄였고, 편두통 예방요법으로 이 약물 100mg까지 투여 하면 전신적으로 1주일 단위로 일일용량을 25~50mg씩 감량하였다. 소아 대상 임상시험에서 이 약은 2-8 주에 걸쳐 점진적으로 투약 중단을 해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 만도리핀이 권장된다. 이 약을 빠르게 투약 중단해야 할 의학적 필요가 있는 경우에는 적절한 만도리핀이 권장된다.

3) 이 약은 중추신경계에 작용하여 졸음, 현기 또는 다른 관련 증상을 유발할 수 있다. 졸음이 발생할 수 있고 다른 환간작용보다 더 진정작용이 있을 수도 있다. 이것은 또한 시각 장애 및/혹은 시야흐림을 유발할 수 있다. 특히 이 약에 대한 과 환자의 경향이 확립될 때까지 운전을 하거나 기계를 조작하는 환자에는 잠 재적인 위험이 될 수 도 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 후에 적절한 수분 공급을 하는 것은 열과 관련된 이상반응의 위험을 줄일 수 있다.

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

6) 이중맹검 임상시험에서 자살관련 사례(자살관념, 자살시도, 및 자살)가 토피라메이트 투여환자에서는 0.5%의 빈도(투여환자 8662명 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 보 고되었다.

7) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 혈우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상은 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. 안과적인 검사 시시, 좁아진 전방, 안 출혈 및 안안 상충이 관찰될 수 있다. 시동은 나타날 수도 있고 아닐 수도 있다. 이 증후군은 오망형상방 삼출(supraciliary effusion)에 의한 수정체와 홍채의 전방 이동 및 이차성 혈우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작 1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타난다. 예방성 혈우각 녹내장과 달리 토피 라메이트와 관련된 이차성 혈우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 치료되는 치료 외의 관 당장애 가능한 병인 이 약의 투여를 중단하고 안약을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처 치로 일반적으로 안안이 저하되었다.

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

8) 음이온 차의 변화 없는(non-anion gap) 고열성열증성 대사성 산증(호흡성 알칼리혈증 없이 정상 범위 이하 로 혈청 중탄산염 농도 저하)이 이 약 치료와 관련이 있다. 혈청 중탄산염의 저하는 신장의 carbonic anhy drase에 대한 이 약의 저해 효과로 인한 것이다. 중탄산염 농도의 저하는 이 약 투여 중 어떤 시기에도 나 타날 수 있지만 일반적으로 치료 초기에 발생한다. 이 갑산은 대개 경미하거나 중등(성인에서 100mg/일 이상의 용량 및 소아에서 약 6mg/kg/일 용량에서 평균 4mmol/L 저하)이다. 드물게 10mmol/L 아래로의 저 하가 보고되었다. 신장 질환, 심한 호흡계 질환, 간질 증장증, 설사, 수소, 케톤 시이, 특정 약물 등 신증의 위험을 증가시킬 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 배아 관련된 결과에 대한 이 약의 영향은 체계적으로 연구되었다.

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

9) 토피라메이트의 투여로 임원이 필요할 수도 있는 말반비 감소증이 보고되었다. 말반비 감소증은 체온 상 승을 동반하며 주로 어린이에게서 보고되었다. 다른 날씨에 토피라메이트를 투여받은 소아 환자에 대하여 는 말반비 감소의 체온 증가를 주의깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 한다.

## 6. 상호작용

아래에서 "영향없음"은 15% 이하의 변화를 일한다.

1) 다른 환간작용에 대해 이 약이 미치는 영향

-다른 환간작용(페니토인, 카르바마제핀, 발프로산, 페노바르비탈, 프리미돈)에 대한 이 약의 첨가 투여는 다 른 환간작용 안정 상태의 혈장 농도에 영향을 주지 않는다. 단지 페니토인을 복용중인 어떤 환자에게 이 약의 투여가 페니토인의 혈청 농도를 증가시키는 경우가 있으므로 페니토인 투여 환자 중 임상적으로 독 성 징후나 증상이 보이는 환자는 페니토인 농도를 모니터링해야 한다.

간질 환자에서의 약물동력학적 상호작용 연구 결과 리모트리진에 이 약 100~400mg/일용을 추가하는 것은 리 모트리진의 정상 상태의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았다. 또한, 리모트리진(평균 327mg/일) 병용 증 축은 중단 후에 토피라메이트의 정상상태 혈장 농도에도 변화가 없었다.

2) 약에 대하여 다른 환간작용이 미치는 영향
페니토인과 카르바마제핀은 이 약의 혈장 농도를 감소시키므로 이 약 치료시는 페니토인 또는 카르바마제 핀을 병용투여하거나 투여중단은 경우에는 적절한 임상적 효과가 나타날 때까지 이 약의 투여량을 조정 해야 한다. 발프로산의 병용투여 및 투여중단은 이 약의 혈장농도에 임상적으로 유의성있는 변화를 주지 않으므로 이 약의 투여량 조정이 요구되지 않는다.

병용환간작용	환간작용 농도	토피라메이트 농도
페니토인	↔**	↓ (48%)
카르바마제핀	↔**	↓ (40%)
발프로산	↔**	↔
리모트리진	↔**	↔
페노바르비탈	↔**	NS
프리미돈	↔**	NS

↔: 혈장농도에 영향 없음(15% 이하의 변화).
\*: 혈장농도가 상승된 환자 있었음
NS: 연구되지 않음(Not Studied)

1) 혈장농도 저하

NS: 연구되지 않음(Not Studied)

3) 기타 다른 약물과의 상호작용

④ 디곡신 : 1회 투여 연구에서 이 약의 병용투여로 혈장농도곡선 아래 혈청 디곡신 면적(AUC)이 12% 감소 수 있다. 이러한 관찰 결과에 대한 임상적인 관련성은 확립되지 않았지만 디곡신 면적을 받는 환자에게 이 약을 병용투여하거나 중단시에는 디곡신의 혈청농도 모니터링에 세심한 주의를 해야 한다.

④ 중추신경억제제 : 임상연구에서 이 약 및 알코올 또는 기타 중추신경억제제의 병용투여에 대해서는 평 가 분석되지 않았다. 이 약은 알코올 또는 다른 중추신경억제제는 병용투여하지 않도록 한다.

④ 경구용 피임제 : 긴간한 지용자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 연구에서, 노르에티드론 1mg과 에지노브 에스트라디올 35㎍을 함유한 경구용 피임제를, 다른 병용 유효성이 이 약 50~200mg/day의 병용 투여하였 을 때, 피임제 성분에 대한 평균 노출(AUC)은 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 이는 연 구에서, 발프로산을 복용 중인 환자가 부가 요법으로 이 약을 200, 400, 800mg을 각각 투여하였을 때, 에지 노브에스트라디올에 대한 노출이 통계학적으로 유의하게 저하되었다(각각 18%, 21%, 30%). 두 연구 모두에 서 노르에티드론에 대해서는 이 약(1일 50mg-800mg)은 유의한 영향을 주지 않았다. 에지노브에스트라디올 에 대한 노출은 이 약 200-800mg 병용에서는 용량 의존적으로 감소되었지만 50~200mg 병용시에는 유의한 용량 의존성 변화는 없었다. 이 관찰된 변화의 임상적 유의성은 알려지지 있지 않다. 이 약과 경구용 피임 제를 병용 투여하는 환자는 피임 효과가 저하되거나 돌발성 출혈이 증가될 가능성이 있음을 고려해야 한 다. 에스โตร겐 함유 피임제를 복용하는 환자는 출혈 패턴의 어떤 변화도 의사에게 보고하도록 해야 한다. 돌발성 출혈이 없이 피임 효과가 저하될 수도 있다.

④ 리튬 : 긴간한 지용자에서 토피라메이트 200mg/day의 병용투여 중 리튬의 전신 노출이 감소(AUC 18%)하 였다. 양극성 장애 환자에서 토피라메이트 200mg/day 투여 중 리튬의 약동학적 영향을 받지 않았다. 그 러나, 토피라메이트를 600mg/day까지 투여한 후에는 전신 노출 증가(AUC 26%)가 관찰되었다. 토피라메 이트와 병용투여시 리튬의 농도를 모니터링 해야 한다.

④ 인스레틴 : 긴간한 지용자와 양극성 장애 환자를 대상으로 한 단회 및 반복 투여이 약물-약물 상호작용 연구에서 유사한 결과가 도출되었다. 토피라메이트를 100, 250, 400mg/day 로 용량을 증가하여 병용투여 시 인스레틴(투여범위 1-6mg/day)의 전신 노출이 감소되었다(250, 400mg/day에서 각각 정상상태 AUC 의 16%, 33% 감소). 총 혈청제(인스레틴도 + 9-하이드록시인스레틴도)의 약동학적 경미하게 변화되고 9-하이드록시인스레틴도에서는 변화가 없었다. 인스레틴도 총 혈청제 혹은 토피라메이트의 전신 노출에 임상 적으로 유의한 변화는 없었으므로, 이 상호작용은 임상적으로 중요한 것같지 않다.

④ 하이드로콜로리자이드(HCTZ) : 긴간한 지용자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 HCTZ(25mg 대 24시간간격)와 이 약(90mg 대 12시간간격)은 단독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하 였다. 이 연구 결과 HCTZ를 추가하였을 때 토피라메이트의 C<sub>max</sub>가 27%, AUC가 29% 증가되었다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려지지 있지 않다. 이 약 치료 중 HCTZ를 추가하는 것은 이 약의 용량을 조절할 필요가 있을 수도 있다. 정상 상태에서의 HCTZ의 혈장농도에 토피라메이트의 병용으로 유의한 영향을 받지 않았다. 토피라메이트와 HCTZ 투여 후 혈청 칼륨의 저하가 관찰되었으며 두 약물을 병용투여했을 때 더 크게 나타났다.

④ 메트포르민 : 긴간한 지용자를 대상으로 한 약물 상호작용 연구에서 메트포르민 단독 투여와 메트포르민과 토 피라메이트를 병용투여시 정상상태에서의 약물동력학을 검토하였다. 이 연구의 결과 메트포르민을 토피 라메이트와 병용투여시 메트포르민 의 C<sub>max</sub>와 평균 AUC<sub>0-12h</sub>가 각각 16%, 25% 상승되었으며, 평균 글리콜리드 (SLC<sub>17F</sub>)는 20% 저하되었다. 토피라메이트는 메트포르민의 v<sub>max</sub>에는 영향을 주지 않았다. 토피라메이트가 메트포르민의 약물동력학에 미치는 영향의 임상적인 중요성은 명확하지 않다. 경구투여한 토피라메이트의 클리어런스는 메트포르민과 병용투여시 저하되는 것같지만 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 상태와 적절한 조치를 위해 통계적인 모니터링이 주의하도록 한다.

④ 피오글리타존 : 긴간한 지용자를 대상으로 한 약물상호작용 연구에서 토피라메이트와 피오글리타존을 단 독 및 병용 투여 후 정상상태에서의 약물동력학을 평가하였다. 피오글리타존의 AUC<sub>0-12h</sub>가 15% 저하되었 으며 C<sub>max,ss</sub>에는 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 혈청 수산화대사체의 C<sub>max,ss</sub>와 AUC<sub>0-12h</sub>는 각각 13%, 16% 저하되었으며, 혈청 keto-대사체의 C<sub>max,ss</sub>와 AUC<sub>0-12h</sub>는 60% 저하되었다. 이 결과의 임상적 유의성은 알려지지 있지 않다. 피오글리타존 치료를 받은 환자에 이 약을 투여하거나 이 약 을 투여하는 환자에 피오글리타존을 투여할 때 당뇨가 적절히 조절되고 있는지 모니터링해 주어야 한다.

④ 피오글리타존 : 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 AUC<sub>0-12h</sub>가 25% 감소하였다. 또한, 혈청 대사체 4-*trans*-하이드록시글리부리드(M) 및 3-*cis*-하이드록시글리부리드(M)의 전신노출은 각각 13% 및 15%까지 저하되었다. 토피라메이트의 정상상태 약동학은 글리부리드 또는 병용투여에 영향을 받지 않았다. 토피라메이트가 글리부리드와 오남용 투여되거나 글리부리드가 토 피라메이트도 오남용에 부가될 때, 환자의 당뇨병 상태를 적절히 조절하기 위해서 정기적인 모니터링을 해야 한다.

4) 기타 형태의 상호작용

-신결석 경향을 나타내는