

붙임) 변경대비표

토피라메이트 단일제(경구)
허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
사용상의 주의 사항	<p>1. 경고</p> <p>1) ~ 2) <기 허가사항과 동일></p> <p><신설></p>	<p>1. 경고</p> <p>1) ~ 2) <기 허가사항과 동일></p> <p>3) 이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 피부반응(스티븐스존슨 증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN))이 보고되었다. 대부분의 경우 스티븐스존슨 증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)와 연관이 있다고 알려져 있는 다른 약물들을 함께 복용한 환자에서 발생하였으나, 몇몇 사례는 토피라메이트를 단독으로 복용하는 환자에서도 보고되었다. 따라서 중대한 피부반응의 징후를 환자에게 알리는 것이 권고된다. 스티븐스존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사용해(TEN)가 의심될 경우, 이 약의 사용을 중단해야 한다.</p>
	<p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p><신설></p>	<p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 임신을 원하는 여성: 가임기 여성은 이 약 사용 전 임신검사를 해야 하며, 이 약을 복용하게 되는 경우 효과적인 피임방법을 사용해야 한다. 임신 중 이 약 사용과 관련한 위험성을 환자에게 충분히 알려야 한다. 이 약은 임부가 복용했을 때 태아 손상 및 태아성장제한(부당경량아 및 저체중출생)을 야기할 수 있다. 토피라메이트를 포함한 항간질약의 사용과 관련하여 조기 진통 및 조산의 위험이 증가한다. 임신 중에는 이 약의 사용에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.</p>

<p>1) ~ 2) <기 허가사항과 동일></p> <p>3) 이 약의 배설은 미변화체 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 도달하나 중등도 이상의 신장 기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요된다.</p> <p>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 적절한 수분 공급이 필요하다<신설>. 신결석에 대한 위험 인자로는 이전의 결석형성 경험, 신결석의 가족력 및 고칼슘뇨증이 있으나 이러한 인자들이 이 약 치료 도중의 신결석을 반드시 예견하는 것은 아니다.</p> <p>5)~ 6) <기 허가사항과 동일></p>	<p>2) ~ 3) <번호이동></p> <p>4) 이 약의 배설은 미변화체 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 농도에 도달하나 중등도 이상의 신장 기능 손상이 있는 경우에는 10-15일이 소요된다.</p> <p>5) 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 적절한 수분 공급이 필요하다(5. 일반적 주의-대사성산증 및 후유증 참조). 신결석에 대한 위험 인자로는 이전의 결석형성 경험, 신결석의 가족력 및 고칼슘뇨증이 있으나 이러한 인자들이 이 약 치료 도중의 신결석을 반드시 예견하는 것은 아니다.</p> <p>6) ~ 7) <번호이동></p>
---	--

4. 이상반응

1) ~ 4) <기 허가사항과 동일>

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

① ~ ⑫ <기 허가사항과 동일>

⑬ 혈액 : 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 호산구증~~다~~증, 림프구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 범혈구감소증이 나타났다

⑭ ~ ⑳ <기 허가사항과 동일>

6) 임상시험데이터

<기 허가사항과 동일>

<표 9> 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상약물반응

<기 허가사항과 동일>
석회증, 안면부종, 이상느낌, 술취한 느낌, 신경질, 권태감, 말초냉증, 나태함
<기 허가사항과 동일>

7) 시판 후 조사 및 기타 조사

<중략>

<표 11> 자발적인 보고율로부터 추정된 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

4. 이상반응

1) ~ 4) <좌동>

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

①~⑫ <좌동>

⑬ 혈액 : 자주 빈혈, 때때로 잇몸 출혈, 자반, 혈소판감소증, 폐색전증, 림프절증, 림프절종창, 호산구증~~다~~증, 림프구감소증, 백혈구감소증, 림프구증가증, 과립구감소증, 혈소판증가증, 드물게 적혈구증가증, 골수 억제, 범혈구감소증이 나타났다.

⑭ ~ ⑳ <좌동>

6) 임상시험데이터

<좌동>

<표 9> 이중맹검 임상시험에서 이 약 투여 성인 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 또는 공개시험에서 이 약 투여 성인 환자에서 보고된 모든 이상약물반응

<좌동>
안면부종, 이상느낌, 술취한 느낌, 신경질, 권태감, 말초냉증, 나태함
<좌동>

7) 시판 후 조사 및 기타 조사

<중략>

<표 11> 자발적인 보고율로부터 추정된 빈도에 따른 이 약의 시판 후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

신장 및 비뇨기계 장애
매우 드물게 신세뇨관산증
<신설>

신장 및 비뇨기계 장애
매우 드물게 신세뇨관산증
매우 드물게 신장석회증

5. 일반적 주의

- 1) ~ 6) <기 허가사항과 동일>
- 7) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. **안과적인 검사시 근시, 좁아진 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 **홍채**의 전방 이동 및 이차성 협우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 협우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 협우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 처치로는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처치로 일반적으로 안압이 저하되었다.
- 8) <기 허가사항과 동일>
- 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 산

5. 일반적 주의

- 1) ~ 6) <좌동>
- 7) 이 약을 투여받은 환자에서 이차성 협우각 녹내장과 관련된 급성 근시 증후군이 보고되었으며 그 증상에는 갑작스런 시력저하 및/또는 안통이 포함된다. **안과적 소견은 근시, 산동, 좁아진 전방, 안 충혈, 맥락막 박리, 망막 색소 상피 박리, 황반 선, 안압 상승의 일부 또는 전부를 포함할 수 있다.** 이 증후군은 모양체상방 삼출(supracilliary effusion)로 인한 수정체와 **홍채**의 전방 이동 및 이차성 협우각 녹내장과 관련이 있을 수 있다. 증상은 이 약 투여 시작1개월 내에 나타난다. 40세 미만에서는 드물게 나타나는 원발성 협우각 녹내장과 달리 토피라메이트와 관련된 이차성 협우각 녹내장은 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 처치로는 치료 의사의 판단하에 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하고 안압을 저하시키는 적절한 조치를 하도록 한다. 이러한 처치로 일반적으로 안압이 저하되었다.
- 8) <좌동>
- 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 산

증의 위험을 증가시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있다.

<신설>

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 약

증의 위험을 증가시킬 수 있는 상태 혹은 치료가 이 약의 중탄산염 농도 저하 효과를 증가시킬 수 있다.

만성의 치료되지 않은 대사성산증은 신결석이나 신장석회증의 위험을 증가시킬 수 있다(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 - 신결석 참조)

소아 환자에서 만성적인 대사성 산증은 성장률을 감소시킬 수 있다.

최근 또는 새롭게 뇌전증이 발생한 총 63 명의 2~15 세 소아 환자를 대상으로 한 1 년간의 공개 라벨 연구에서 성장, 발달, 골광화에 대한 토피라메이트 대 레비티라세탐의 영향을 비교하였다. 두 치료군 모두에서 지속적인 성장이 관찰되었지만 모든 연령 코호트에서 토피라메이트 치료군(6~15 세)은 레비티라세탐 치료군(2~15 세)에 비해 체중(Z-점수)의 연간 평균 변화가 유의하게 감소하였다 (-0.35 vs -0.065). 뼈무기질밀도(Z-점수)의 연간 평균 변화도 토피라메이트 치료군이 레비티라세탐 치료군에 비해 유의하게 감소하였다 [요추(-0.346 vs 0.084), 두부 이하 전신(total body less head)(-0.367 vs 0.054)]. 키와 신장속도(Z-점수)에서도 유사한 경향이 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않았다 [키(-0.057 vs 0.088), 신장 속도(-0.378 vs 0.902)].

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 약

<p>의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.</p>	<p>의 용량을 감량하거나 중단(서서히 감량하여 중단)하는 것을 고려해야 한다.</p>
<p>6. 상호작용</p> <p>1) ~ 3) <기 허가사항과 동일></p> <p>4) 기타 형태의 상호작용</p> <p>① ~ ③ <기 허가사항과 동일></p> <p><u><신설></u></p> <p>④ 기타 약물 상호작용 연구 : <기 허가사항과 동일></p>	<p>6. 상호작용</p> <p>1) ~ 3) <좌동></p> <p>4) 기타 형태의 상호작용</p> <p>① ~ ③ <좌동></p> <p>④ <u>비타민 K-길항 항응고제</u></p> <p><u>비타민 K-길항 항응고제와 토피라메이트를 병용투여한 후에 프로트롬빈 시간(PT) 및/또는 국제정상화비율(INR)의 감소가 보고되었다. 비타민 K-길항 항응고제와 토피라메이트 치료를 병행하는 동안에는 INR을 면밀히 모니터링 하여야 한다.</u></p> <p>⑤ 기타 약물 상호작용 연구 : <좌동></p>
<p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 이 약은 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최기형성을 보였다. 랫트에서 이 약은 태반관문을 통과한다. <u><신설></u></p> <p>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, 요도밀열림증, 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 나타낸</p>	<p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 이 약은 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 최기형성을 보였다. 랫트에서 이 약은 태반관문을 통과한다. <u>사람에서 이 약은 태반을 통과하고, 제대혈과 모체 혈액에서 유사한 농도가 보고되었다.</u> 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, 요도밀열림증, 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</p>

다. <신설>

항간질약을 복용하지 않은 대조군과 비교하여 이 약 단독 요법의 등록 데이터에서 저체중출생(2500g 미만)의 높은 유병률이 나타났다. 임신 등록기구의 자료분석 결과, 자궁 내 토피라메이트 단독요법에 노출된 영아에서 부당 경량아(SGA: 임신주수로 보정되고, 성별로 층화된 10번째 백분위수 미만의 출생체중으로 정의)의 빈도 증가가 보고되었다. <신설>

부당 경량아에 대한 장기적인 영향은 확인되지 않았다. 저 출생체중과 부당 경량아에 대한 인과관계는 확립되지 않았다. 임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다. 임신할 가능성이 있는 여성을 치료 및 상담할 때는 위험성에 대비한 유익성을 숙고하여야 하고, 대체가 능한 치료 방법을 고려해야 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 투여 중에 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려주어야 한다.

2) 토피라메이트는 렛트의 유즙으로 분비된다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유 중으로 이

증가를 나타낸다. 모든 용량에서 위험이 관찰되었으며, 용량의존적인 것으로 보고되었다. 토피라메이트 치료로 인하여 선천성기형아를 출산한 경험이 있는 여성의 경우, 이후의 임신에서 이 약에 노출되었을 때 기형아 출산의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 토피라메이트를 포함한 항간질제의 사용과 관련하여 조기 진통 및 조산의 위험이 증가한다. 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. 부당경량아는 모든 용량에서 위험이 관찰되었으며 용량 의존적이다. 부당경량아의 유병률은 임신 기간 동안 더 높은 용량의 토피라메이트를 복용한 여성에서 더 높다. 또한, 임신 후반에도 계속해서 토피라메이트를 사용한 여성들의 부당경량아 유병률이 제3분기 이전에 사용을 중단한 여성들에 비해 높다. 부당 경량아에 대한 장기적인 영향은 확인되지 않았다. 저 출생체중과 부당 경량아에 대한 인과관계는 확립되지 않았다.

임신 중에는 이 약 치료시의 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 하도록 권장한다. 임신할 가능성이 있는 여성을 치료 및 상담할 때는 위험성에 대비한 유익성을 숙고하여야 하고, 대체가 능한 치료 방법을 고려해야 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 투여 중에 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려주어야 한다.

2) 토피라메이트는 렛트의 유즙으로 분비된다. 토피라메이트의 사람의 모유중으로의 분비에 대해서는 대조 연구되지 않았으며, 모유 중으로 이

<p>약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었다. <신설></p> <p>많은 약물들이 사람의 모유 중으로 분비되므로, 약물 투여의 모체에 대한 중요성을 고려하여, 수유를 중단할지 약물을 중단할지를 결정하도록 한다.</p>	<p>약이 상당히 분비됨을 암시하는 제한된 관찰이 있었다. <u>토피라메이트 치료를 받는 모체로부터 수유를 받는 신생아/영아에서 설사와 졸림이 보고되었다. 따라서 수유시 아이에 대한 유익성과 약물 투여시 모체에 대한 유익성을 고려하여</u> 수유를 중단할지 약물을 중단할지를 결정하도록 한다.</p>
<p>10. 과량투여시의 처치</p> <p>1) 증상 토피라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었다. : 두통, 경련, 졸음, 언어장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 협조운동이상, 혼미, 저혈압, 복통, 초조, 어지러움, 우울증. 대부분의 사례에서 임상 경과는 심각하지 않았지만 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 과량 복용한 사례에서 사망이 보고되었다.</p> <p>토피라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있다(5. 일반적주의 항 참조).</p> <p>토피라메이트의 보고된 최대 과량투여량은 96-110g이었고, 20-24시간 동안 혼수상태가 지속되다가 3-4일 후 완전히 회복되었다.</p> <p>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 제거하는 효과적인 수단으로 여겨져 왔다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 한다.</p>	<p>10. 과량투여시의 처치</p> <p>1) 증상 토피라메이트 과량복용이 보고되었는데, 다음과 같은 징후 및 증상이 있었다. : 두통, 경련, 졸음, 언어장애(speech disturbance), 흐린 시야, 복시, 정신작용 저하, 기면, 대사성산증, 저칼륨혈증, 협조운동이상, 혼미, 저혈압, 복통, 초조, 어지러움, 우울증. 대부분의 사례에서 임상 경과는 심각하지 않았지만 토피라메이트를 포함한 여러 가지 약물을 과량 복용한 사례에서 사망이 보고되었다.</p> <p>토피라메이트의 과량투여는 심한 대사성 산증을 유발할 수 있다(5. 일반적주의 항 - <u>대사성산증 및 후유증</u> 참조).</p> <p>토피라메이트의 보고된 최대 과량투여량은 96-110g이었고, 20-24시간 동안 혼수상태가 지속되다가 3-4일 후 완전히 회복되었다.</p> <p>2) 치료 과량 복용시, <u>임상독성이 감소되거나 해결될 때까지 이 약의 투여를 중단하고 일반적인 보조요법을 실시한다. 의사의 판단에 따라 과량투여 후 1시간 이내에 약용탄 처치를 고려할 수 있다.</u> 혈액투석은 이 약을 체내에서 제거하는 효과적인 수단으로 여겨져 왔다. 환자에게 충분한 수분공급을 하도록 한다.</p>