



十全藥品

衛部藥製字第058598號
G-12441號
本藥須由醫師處方使用

癩除膜衣錠100毫克 Topaless F.C. Tablets 100 mg

【概述】抗癩藥物

【成分】主成分：Topiramate 100 毫克。

【適應症】

用於成人及兩歲以上兒童局部癩癬或伴有Lennox-Gastaut症候群之癩癬及原發性全身性強直陣孛癩癬的輔助治療。用於Partial Onset Seizure病患之單一藥物治療、預防偏頭痛。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

為使成人及兒童能有最佳的療作控制，建議要從低劑量開始治療，再逐漸增量至有效劑量。Topiramate有錠劑及分散型膠囊兩種劑型，建議不要將錠劑割開。不能吞服錠劑的病人，如兒童及老年人，可服用分散型膠囊。Topiramate分散型膠囊可整顆吞服，亦可將膠囊小心割開再將所有的膠囊內容物灑佈於少量(茶匙)的軟質食物。立刻吞服此藥物 /食物混合物每兩須嚼碎，不要保存此混合物備用。每需為達到Topiramate最佳療效而調整topiramate血漿濃度。在極早見的狀況下，原先服用phenytoin的病人加服Topiramate可能需調整phenytoin劑量以達到最佳臨床效果。使用Topiramate輔助治療之際加服或停用phenytoin及carbamazepine可能需調整Topiramate的劑量。Topiramate不需於餐後服用。

癩癬輔助治療

成人：

治療須從每晚給藥25 - 50 mg開始。曾有使用較低劑量的報告，但是未曾有系統的予以研究。隨後，每週(或每週兩次)以25-50(或至100)mg/day的速度增加劑量且分兩次服用。依病人的臨床效果來決定有效劑量。有些病人一天給藥一次便有效。以Topiramate為輔助療的臨床試驗。發現200 mg具有療效且為最低的試驗劑量，因此將其視為最大有效劑量。常用每日劑量為200 -400 mg，分兩次服用。某些病人的每日劑量曾高達1000 mg/day。因為Topiramate會經由血液透析自血漿移除，接受血液透析當天須服用相當於每日劑量一半的Topiramate補充劑量。

補充劑量須均分。於血液透析開始及結束時服用。補充劑量可能會因透析儀器的特性而互異。此種給藥方法適用於所有腎功能正常的成年病人，包括老年病人(見「使用上的特殊警語及注意事項-腎功能不全」欄)。

二歲以上兒童：

以Topiramate為輔助藥物時，每日建議總劑量為5-9 mg/kg/day，分兩次服用。第一週每晚服用25 mg(或更低，以1-3 mg/kg/day的區間為基準)再逐漸增量。隨後一週或兩週，以1-3 mg/kg/day的速度增加劑量(分兩次服用)，以達到良好臨床效果。依病人的臨床效果來決定有效劑量。曾研究過每日劑量增至30 mg/kg/day時，病人通常都有良好耐受度。

癩癬單一治療

當運用原用時的抗癩藥物(AEDs)以按用topiramate單一治療時，須考量其對癩癬控制的影響。建議以每兩週逐漸停用(即三分之二劑量的速度來停用原用時的抗癩藥物(AED)(除非基於安全考量需要突然停用併用的抗癩藥物AED)(見「使用上的特殊警語及注意事項-中斷Topiramate治療」欄)。停用時請誘導藥物，Topiramate濃度會增加。可能須依臨床狀況降低Topiramate劑量。

成人：

決定最適劑量須從每週一週，每晚給藥25 mg開始。隨後，每週或每週增加以25或50 mg/day的速度增加劑量且分兩次服用。如果病人無法忍受劑量增加劑量。如果病人無法忍受劑量增加劑量或延長劑量增加的間隔，須依臨床效果來決定劑量及調整速度。

成人topiramate單一藥物治療的建議起始目標劑量為100 mg/day，每日建議劑量的上限為500 mg。某些罹患頑抗型癩癬的病人所使用時的topiramate單一藥物治療劑量高達1000 mg/day。這些給藥建議適用於所有的成年病人包括所有腎功能正常的老年人。

二歲以上兒童：

二歲以上兒童的治療須始於第一週，每晚給藥0.5-1 mg/kg。隨後一週或兩週，以0.5-1 mg/kg/day的速度增加劑量，分兩次服用。依病人的臨床效果來決定有效劑量。如果兒童無法忍受劑量增加劑量的給藥計畫，可使用較低的增加劑量或延長劑量增加的間隔。須依臨床效果來決定劑量及調整速度。二歲以上兒童的topiramate單一藥物治療的建議起始目標劑量為3-6 mg/kg/day，每日建議劑量的上限為500 mg。剛被診斷確定為局部小發作的兒童曾使用過高達500 mg/day的劑量。

偏頭痛：

使用topiramate預防偏頭痛的建議每日劑量為100 mg/day，分兩次等量服用。決定最適劑量須從連續一週，每晚給藥25 mg開始。隨後，每週以25 mg/day的速度增加劑量。如果病人無法忍受劑量增加劑量的給藥計畫，可延長劑量調整的間隔。某些病人每日使用50 mg/day的劑量可能即有效。某些病人的每日劑量曾高達200 mg/day。須依臨床效果來決定劑量及調整速度(見【藥效學-偏頭痛臨床試驗】欄)。

妊娠族群

(1) 腎功能不全病人：具有中度和重度腎功能不全之病人需要降低投與劑量。建議投與一半的起始劑量和維持劑量。【見「藥物動力學-特殊族群-腎功能不全」欄】由於Topiramate在透析過程中會從血漿中被移除，因此建議在透析期間補充約一半的每日劑量。其補充劑量應該分次投與於開始和完成之透析過程。其補充劑量可能會依照不同的透析儀器而有所不同。【見「藥物動力學-特殊族群-腎功能不全」欄】

(2) 肝功能不全病人：Topiramate應該小心使用於肝功能不全病人族群。【見「藥物動力學」欄】

【禁忌症】依文獻記載

對本品的任一成分過敏者。

【使用上的特殊警語及注意事項】依文獻記載中斷Topiramate治療無論病人是否有發作癩癬病史，抗癩藥物(AEDs)，包括Topiramate，需逐漸停藥以降低發作或發作頻繁增加的可能性。在臨床試驗中，癩癬成人逐漸遞減50-100mgε以降低每日劑量；且接受劑量高達100mg/day以預防偏頭痛的成人則每週遞減25-50mg的劑量。在兒童臨床試驗中，以二至八週為期逐漸停用TOPIRAMATE。在醫療上需要立刻停用TOPIRAMATE的情況下，建議要有適當的監護。

腎功能不全：

原型topiramate及其代謝物的主要排除途徑是經由腎臟。腎排除與腎功能有關，與年齡無關。中度或重度腎功能不全病人可能需10-15天的治療達到穩定態血中濃度，相較之下，腎功能正常病人僅需4-8天。所有的病人皆需視其臨床效果(即癩癬的控制、不良反應的避免)，並認知有腎功能不全病人需要較長的時間來達到每個劑量的穩定狀態來調整劑量。【見「用法用量—特殊族群—腎功能不全病人」及「藥物動力學—特殊族群—腎功能不全」欄】。

水份攝取：發汗減少/症與無汗症曾經被報導與服用topiramate有關。汗水減少與體溫升高現象尤其特別會發生在暴露高溫環境中的年輕孩童身上。【見「不良反應」欄】服用topiramate時攝取充足的水份是非常重要的，攝取水份會降低發生腎結石的危險性【見「使用上的特殊警語及注意事項-腎結石」欄】。在活動，例如做運動或身處於溫暖溫度，之前及期間適當攝取水份可以降低與熱有關的不良反應發生之危險性【見「不良反應」欄】。

情緒異常/抑鬱：

Topiramate治療期間會觀察到情緒異常及抑鬱的發生率增加。自殺傾向：

抗癩藥物(AEDs)，包括TOPIRAMATE，會升高使用這些藥物治療任何適應症之病人自現自殺想法或自殺行為的風險。一項針對隨機分組之安慰劑對照性抗癩藥物(AEDs)試驗所進行的整合分析顯示，出現自殺意念與自殺的風險在升高的現象(抗癩藥物(AEDs)治療組為4.3%，安慰劑組為0.24%)。目前並不清楚知此風險的發生機制。在雙盲臨床試驗中，使用topiramate治療之病人中的自殺相關事件(自殺意念、自殺企圖及自殺)發生率為0%。在8,652位接受治療的病人中有46例)，在使用安慰劑治療的病人中則為0.2%(在4,045位接受治療的病人中有8例)。在一個雙盲性疾患雙盲試驗中，有一個使用topiramate治療之病人成功自殺的病例報告。因此，應監視病人是否出現自殺意念及自殺行為的徵兆，並應考慮應以適當的治療。應囑咐病人(如果適當的話，也應囑咐病人的照顧者)，如果出現自殺意念或自殺行為的徵兆，應立即就醫診治。

腎結石：某些病人，特別是易罹患腎結石的病人，可能會增加腎結石形成及相關徵象及症狀的危險性，如腎臟絞痛、腎臟或腰痛疼痛。建議給與足量的水份以降低此危險性。腎結石的風險因子包括先前有過結石，或是有家族性腎結石病史，以及患有高鈣尿症【見「使用上的特殊警語及注意事項-代謝性酸血症」欄】。但在topiramate的療程中，這些風險因子並不能可靠的預測結石的形成。此外，病人服用其它與腎結石有關的藥物也會使危險性增加【見「其他藥物交互作用—易引起腎結石的藥物」欄】。

肝功能不全：肝功能不全病人給與topiramate時須謹慎。因topiramate的清除率可能會降低。【見「用法用量—特殊族群—肝功能不全病人」及「藥物動力學-特殊族群-肝功能不全」欄】急性近視及次發性視網膜剝離畫光視：

服用TOPIRAMATE的病人會發生與發性閉鎖性青光眼有關的急性近視病徵。症狀包括視力急劇降低和/或眼球疼痛。眼科檢查會發現近視，眼前房變淺，瞳孔充血(發紅)及眼內壓增加。可能會或不會出現瞳孔放大。此症狀可能與狀體上或角膜滲液所造成之水腫及虹彩前障異位伴有急性發性閉鎖性青光眼有關。症狀通常發生於開始TOPIRAMATE治療後一個月內，與罕見發生於四歲以下的原發性發角青光眼相較，兒童及成年病人曾有與topiramate相關的次發性閉鎖性青光眼病例報告。治療方法包括停用TOPIRAMATE、主治醫師的偵察診斷及採取適當措施以降低眼內壓。這些措施通常會使眼內壓下降。不論任何病因所引起的眼內壓上升，若未經適當治療，可能會導致嚴重的視後遺症包括永久失明。

視野缺損：曾有報告指出有些病人服用topiramate後產生視野缺損，但不一定併發眼內壓增加。在臨床試驗中，大部分的個案在停用topiramate後都可以復原，如果視野的問題發生在服用topiramate的治療過程中，應考慮暫停使用此藥。

代謝性酸血症：高氣血症、非陰離子裂解、代謝性酸血症(如：未出現呼吸鹼性中毒症，但血清重碳酸鹽降低至低於正常參考區間)可能與topiramate治療有關。此血清重碳酸鹽的降低係因為topiramate對腎臟carbonic anhydrase的抑制作用。一般而言，重碳酸鹽的降低發生於治療的早期，雖然它可發生於治療期間的任何時間。這些降低通常為輕度至中度(成人劑量為100mg/day，兒童劑量約為6mg/kg/day時，平均降低4 mmol/L或更多)。在極少數之情況下，

下，可見降低到小於10mmol/L、易發生酸血症的情況及治療(如腎臟疾病、嚴重呼吸異常、癩癬持續狀態、腹瀉、手術、生酮食物或特定藥物可能會加強topiramate降低重碳酸鹽的作用)。慢性、未經治療的代謝性酸血症可能會增加腎結石或腎功能惡化的危險性【見「使用上的特殊警語及注意事項-腎結石」欄】。慢性代謝性酸血症會降低兒童病人的生長總長度。未對兒童或成人作過topiramate影響生長及骨頭相關發生之系統性研究。依據病人之基本狀況，建議以Topiramate治療要經過評估，包括血清重碳酸鹽濃度。假如發生代謝性酸血症且症狀持續，須考慮降低topiramate劑量或停用(逐漸減少劑量)。

topiramate治療已通報有高氣血症併隨或不伴隨腦病變【見「不良反應」欄】。高氣血症的風險與topiramate的劑量呈現相關。當topiramate與valproic acid併用時有較高的高氣血症通報率【見「交互作用」欄】。高氣血症併隨腦病的臨床狀況通常包括急性意識改變和/或認知功能改變及昏睡。在多數的案例中，高氣血症併隨腦病變會停止治療後緩解。對於不明原因昏睡的病人，或topiramate單一藥物治療或輔助治療相關的精神狀態改變，建議應考慮為高氣血症併隨腦病變並檢測氣數值。具生育能力的婦女：

對孕婦投予TOPIRAMATE可能會造成胎兒傷害。使用AEDs包括topiramate會導致早發性分娩及早產的風險升高。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用TOPIRAMATE【見「懷孕及哺乳」欄】。監畫補充：

假如病人在用藥期間體重減輕，可考慮飲食補充或增加食物攝取量。

胎兒毒性：

當孕婦服用TOPIRAMATE時會對胎兒造成危害。從妊娠期的數據顯示，在子宮內暴露於topiramate之下的嬰兒有增加唇裂和/或顎裂(顎顎裂)的風險。當多種類的懷孕藥物接收臨床相關劑量的topiramate時，其子代出現結構性畸形，包括頭顱畸形與胎兒體重減少。具生育能力婦女在使用TOPIRAMATE時要考慮其效益與風險，特別是當TOPIRAMATE用於通常被視為不會有永久傷害或死亡之疾病時。懷孕期間僅有潛在利益超過潛在風險的情況下才能使用TOPIRAMATE。若在病人懷孕期間使用這種藥物，或在服用此藥物時人才懷孕，都應告知病人此藥對胎兒存有潛在的危害。

高血氣症：

使用valproic acid可能導致高血氣症，且肝功能檢查結果可能呈現正常。病人如有不明原因嗜睡、嘔吐或精神狀態異常，須懷疑為高血氣併隨腦變症狀，應考慮檢查血氣濃度。若血氣增加，應停用valproic acid。當高血氣症開始出現，應盡快採取適當治療措施，同時應檢查病人是否有尿素氮循環障礙。較常見的是無症狀之高血氣症，這時需要密切監測血氣濃度。若血氣持續增加，應考慮停用valproic acid。

高血氣症及併用topiramate之相關腦病變：

併用topiramate和valproic acid對單獨使用任一種藥物具耐受性的病人發生併有或不併有腦病變之高血氣症有關。高血氣併隨腦的臨床症狀包括意識認知能力的變化、嗜睡和嘔吐。在大多數的情況下，當使用兩種藥中任一種，症狀可得到緩和，此不良反應並非因藥物動力學的影響所引起，若病人有先天性代謝障礙或肝粒體活動障礙，可增加高血氣症(併有或不併有腦病變)的風險。雖缺乏相關研究，topiramate和valproic acid的交互作用可能會加速或呈現出敏感者本身已有的缺陷。病人如有原因不明的嗜睡、嘔吐或心智狀態改變的症狀，應考慮測量血氣濃度來判斷是否為高血氣併隨腦。【交互作用】依文獻記載

在這個項目，沒有影響的劑量被定義為引發的變化不超過15%的變化。Topiramate對其它抗癩藥物影響：

將Topiramate加入其它抗癩藥物(phenytoin、carbamazepine、valproic acid、phenobarbital、primidone)，不會影響這些藥物的穩定血中濃度。除了某些個案將Topiramate加入phenytoin之治療會造成phenytoin血漿濃度的增加，這可能是一種特殊的酵素多形異旋酶(CYP2C19)被抑制所造成的。因此，接受phenytoin治療病人若出現毒性的臨床徵象或症狀，需監測phenytoin濃度。對癩癬病人所作的一個藥物動力學交互作用研究顯示，將100 -400 mg/day的topiramate加入原先使用之lamotrigine，lamotrigine的穩定態血中濃度不被影響。其它抗癩藥物對Topiramate的影響：

Phenytoin及carbamazepine會降低Topiramate的血漿濃度。使用Topiramate治療時若加入或停用phenytoin或carbamazepine，需調整Topiramate的劑量，因此依臨床療效決定Topiramate的最適劑量。Valproic acid的加入或停用不會顯著改變Topiramate的血漿濃度，並因此不需調整Topiramate劑量。這些交互作用的結果概述如下表：

併用的抗癩藥物	抗癩藥物濃度	Topiramate濃度	↔ ↔ = 對血漿濃度沒有影響(<15%的變化) **= 個別病人的血漿濃度有增加 ↓ = 血漿濃度降低 NS = 未有研究 AED = 抗癩藥物
Phenytoin	↔ ↔ **	↔ (48%)	
Carbamazepine (CBZ)	↔ ↔	↓ (40%)	
Valproic acid	↔ ↔	↔ ↔	
Lamotrigine	↔ ↔	↔ ↔	
Phenobarbital	↔ ↔	NS	
Primidone	↔ ↔	NS	

其它藥物交互作用

Digoxin：

在單一劑量研究中，併用Topiramate會使血漿digoxin的濃度曲線下面積(AUC)減少12％。未確定此現象的臨床意義。接受digoxin的病人加用或停用Topiramate時，進行血漿digoxin的例行監測要特別小心。

中樞神經抑制劑：

臨床研究未曾評估過Topiramate與酒精或其他中樞神經抑制藥物的併用，建議Topiramate不要與酒精或其他中樞神經抑制藥物併用。

口服避孕藥：

在一個藥物動力學交互作用研究中，以併用1 mg norethindrone(NEt)及35 mcg ethinyl estradiol(EE)口服避孕藥的健康自願者，不使用Topiramate以外的藥物，在Topiramate劑量介於50 ~ 200 mg/day間，未發現Topiramate與該口服避孕藥任一成份之平均AUC值在統計學上顯著變化有關。在另一個研究中，正在服用valproic acid的病人服用Topiramate為輔助治療藥物，服用Topiramate劑量為200，400及800 mg/day時EE的AUC值在統計學上皆有顯著降低，分別為18％、21％及30％。在這兩個研究中，Topiramate 50 mg/day ~ 800 mg/day不會顯著影響NET的AUC值，雖然Topiramate劑量為200 ~ 800 mg/day時EE的AUC值降低其劑量相關性，Topiramate劑量為50 ~ 200 mg/day時未與EE的AUC值降低有關的劑量相關性。未知這些觀察到的變化之臨床意義為何。同時併用口服避孕藥及Topiramate的病人，需考慮避孕效果降低及口服避孕藥所造成之突破性出血增加的可能性。須要求服用含estrogen避孕藥的病人，若有任何出血狀況的改變須告訴其醫師。即使沒有出血變化現象，避孕藥的效果也會降低。

Lithium：在健康的自願受試者中，當lithium與topiramate 200 mg/day 同時併用時，觀察到lithium的全身性暴露量減少(18% for AUC)。在躁鬱症病人上，lithium與topiramate 200 mg/day 同時併用時，lithium的藥動力學特性並未受影響。然而，當topiramate 的劑量增加到600 mg/day 時，卻觀察到全身性暴露量增加 (26% for AUC)。當與topiramate 同時使用時，應需監測lithium的血中濃度。

Risperidone：

在健康自願受試者以及躁鬱症病人上進行單次及多次投藥的藥物交互作用研究中，研究產生出相似的結果。當我們將topiramate同時給予並逐漸增加劑量從100、250 到400 mg/day 時，研究發現risperidone (給予劑量從1 到6 mg/day)的全身性暴露量減少 (steady-state AUC在劑量250 mg/day 及 400 mg/day 時分別減少27%和33%)。主要代謝產物 (risperidone及9-hydroxyrisperidone) 的藥物動力學特性有些微的改變，而在9-hydroxyrisperidone上則沒有觀察到改變。Risperidone 或是 topiramate 的全部活性產物在臨床上也並沒有顯著的改變，所以此藥物交互作用可能沒有臨床上的重大意義。Hydrochlorothiazide(HCTZ)：

對健康自願受試者進行一個藥物交互作用研究以評估單獨投與及併用時之HCTZ(25mg每24h)及Topiramate(96mg 每12h)的穩定態藥物動力學。該研究結果顯示當HCTZ加入topiramate時，topiramate的Cmax會增加27％且AUC值會增加29％。未知此變化的臨床意義為何。HCTZ加入topiramate治療可能需調整topiramate劑量。 HCTZ的穩定態藥物動力學不會被併發的topiramate顯著影響。臨床實驗室結果顯示投與topiramate或HCTZ後，血鉀濃度會降低程度小於HCTZ及topiramate併用時。

Metformin：

在一個以健康自願者為受試者的藥物交互作用研究評估僅服用metformin及metformin及topiramate併用時的血漿Pmetformin與topiramate穩定態藥物動力學。此研究結果顯示當HCTZ加入topiramate及併用時，metformin的平均Cmax及平均AUC-12h分別增加18％及25％，平均CL/F則降低20％。Topiramate不會影響metformin的tmax。Topiramate在臨床上下對metformin藥物動力學的影響仍不清楚。與metformin併用時，topiramate的口服血漿清除率會降低。未知清除率的改變為何。Metformin影響topiramate藥物動力學的臨床重要性仍不清楚。服用topiramate的病人若加服或停用Topiramate，須小心注意例行監測以充份掌控病人的糖尿病病況。

Pioglitazone：

曾對健康自願者進行一個藥物交互作用研究以評估單獨投與及併用時之topiramate及pioglitazone的穩定態藥物動力學。觀察到pioglitazone的AUC_{T,ss}會降低15％，Cmax,ss則不變。這個發現不具有顯著統計意義。此外，發現活性hydroxy-代謝物的Cmax,ss及AUC_{T,ss}會分別減少13%及16%，且活性 keto-代謝物的Cmax,ss及AUC_{T,ss}會減少60%。未知這些發現的臨床意義為何。當Topiramate加入Pioglitazone治療或pioglitazone加入Topiramate治療時，須小心注意例行監測以充份掌控病人的糖尿病病況。

甘胃對：甘胃對二型糖尿病患者作過藥物交互作用研究以評估單獨使用glyburide(5mg/day)和併用topiramate(150mg/day)之穩定態藥物動力學。Topiramate給藥期間glyburide的AUC₂₄會降低25％。活性代謝物-trans-hydroxy-glyburide (M1)和3-cis-hydroxyglyburide (M2)的全身性接觸量會分別降低13%和15％。Topiramate之穩定態藥物動力學不會同時給glyburide而被影響。M2的topiramate被加入到glyburide治療或glyburide被加入到topiramate治療，須小心注意病人之例行監測以充分掌控病人的糖尿病病況。

其它形式的交互作用：易引起腎病的藥物：Topiramate若與其他易引起腎病的藥物併用可能會增加腎病的危險性。使用Topiramate時要避免併用此類藥物。因為這些藥物所形成的生理環境可能會增加腎結石形成的危險性。

Valproic Acid：併用Topiramate 和valproic acid對單獨使用任一種藥物具耐受性的病人發生併有或不併有腦病變之高血氣症有關。大多分的案例併用任何一個藥物會減輕症狀及徵象【見「使用上的特殊警語及注意事項」欄】。這個不良反應不是僅因於藥物動力學交互作用。

體溫過低，其定義為核心體溫無意地下降至35°C以下，曾被報導與併用topiramate和valproic acid (VPA) 有關且高血氣症可能同時發生。此不良反應可能會發生在併用topiramate與valproic acid的病人於開始使用topiramate治療或增加每日topiramate投與劑量之後。

Vitamin K-拮抗劑抗凝血藥物：

曾有案例顯示併用topiramate和vitamin K-拮抗劑抗凝血藥物時，凝血酶原時間/國際標準化比值 (Prothrombin Time/InternationalNormalized Ratio, PT/INR) 有減少的情形。在併用topiramate和vitamin K-拮抗劑抗凝血藥物時，必須嚴密監控病人的國際標準化比值 (INR)。

額外藥物動力學藥物交互作用研究：

曾進行臨床研究以評估topiramate及其它藥物之間的潛在藥物動力學交互作用。這些交互作用結果的Cmax或AUC變化總結如下。第二欄(併用藥物濃度)描述加入topiramate時，第一欄所列併用藥物的濃度變化。第三欄(topiramate濃度)描述第一欄所列併用藥物如何改變topiramate的濃度。

額外臨床藥物動力學藥物交互作用研究結果的總結

併用藥物	併用藥物濃度	Topiramate 濃度
Am triptyline	↔ ↔ Nor triptyline代謝物的Cmax及AUC增加20%	NS
Dihydroergotamine (口服及皮下)	↔ ↔	↔ ↔
Haloperidol	↔ ↔這原代謝物的AUC增加31%	NS
Propranolol	↔ ↔ 4-OH propranolol (TPM 50mg q12h)的Cmax增加17%	Cmax增加9%及16%，AUC增加9%及17%(分別為40mg和80mg propranolol q12h)
Sumatriptan (口服及皮下)	↔ ↔	NS
Pizotifen	↔ ↔	↔ ↔
Diltiazem	↔ ↔ Diltiazem的AUC減少25%和DEA減少18%及DEM ³ 為↔ ↔	AUC增加20%
Venlafaxine	↔ ↔	↔ ↔
Flunarizine	AUC增加16% (TPM 50mg q12h) ³	↔ ↔

³%值為關於單一治療之治療平均Cmax或AUC之變化

↔ ↔ =對原劑量化的Cmax及AUC沒有影響

NS=未研究

³DEA=des acetyl diltiazem,DEM=N-demethyl diltiazem

³受試者只服用flunarizine其flunarizine的AUC會增加14％。暴露的增加或許可歸因於達到穩定態期間的累積。

Topiramate：

併用Valproic acid 和Topiramate可能發生併有或不併有腦病變之高氣血症。

【懷孕及哺乳】依文獻記載

懷孕等級D

懷孕期間的使用：在動物的研究中已顯示有生殖毒【見「臨床試驗前資料—生殖及發育毒性」欄】。Topiramate會穿過大鼠的胎盤屏障。在人體內，topiramate會通過胎盤，且有報告指出，其在胎盤與母體血中所達到的濃度大致相當。

懷孕婦女使用TOPIRAMATE未有適當且控制良好的研究。

對孕婦投予TOPIRAMATE可能會造成胎兒傷害。孕婦登錄中心的資料顯示，在胎內時接觸過topiramate的嬰兒發生先天性畸形(如顏面缺陷(如唇顎裂)、尿道下裂、以及發生於各種不同身體系統的異常現象)的風險會升高。在單獨使用topiramate治療及併用topiramate做為多重藥物治療的一部份時都曾有這樣的現象。此外，其它研究的資料顯示，和單一療法相比，合併使用數種抗癩藥物治療時，發生致畸作用的風險有升高的現象。

在所有劑量下都曾觀察到這種風險，且有報告指出，這些影響具有劑量依线性。在使用topiramate治療且曾有子女發生先天性畸形的婦女中，後繼有暴露於topiramate的情況下胎內畸形，發生畸形的風險似乎會升高。曾用AEDs (包括topiramate)會導致早發性分娩及早產的風險升高。

孕婦登錄中心的topiramate單一療法相關資料顯示，和未使用抗癩藥物的參照族群相比較，低出生體重(<2500公克)的發生率有較高的現象。有一個孕婦登錄中心通報，在胎內時接觸過topiramate單一療法的胎兒發生胎兒小於妊娠年齡 (SGA)；定義為出生體重小於相同懷孕週數的胎兒的第10百分位，以性別分層)的頻率會升高。在所有劑量下都曾觀察到SGA的現象，且此現象具有劑量依线性。在懷孕期間接受較高劑量之topiramate治療的婦女中，SGA的盛行率有較高的現象。此外，在懷孕後期仍繼續使用topiramate的婦女中，SGA的盛行率要高於在第三孕季之前即停藥的婦女。無法確定發生SGA的長期後果。低出生體重和SGA的因果關係目前尚未確立。然而，懷孕期間只有在預期利益超過對胎兒的可能傷害時，才能使用TOPIRAMATE。對具生育能力的婦女進行治療與諮詢時，處方醫師應權衡治療的益與風險，並考慮採用替代的治療選擇。如果要懷在懷孕期間使用本藥，或病人在使用本藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。

授乳期間的使用：

Topiramate會出現在授乳大鼠的乳汁內。對照試驗未曾評估過topiramate出現於人體乳汁的問題。對病人有限的觀察顯示topiramate會大量分泌至乳汁。在哺乳母乳且母親正在接受topiramate治療的嬰兒中，曾有發生腹瀉、嗜睡、易怒及體重增加不足的报告。因此，要考慮哺乳母乳對嬰兒的效益及該藥對母親的效益以決定母親是否應停止授乳或停止用藥。

【對藥效及使用機械能力的影響】依文獻記載

如同所有的抗癩藥物，Topiramate會作用在中樞神經系統，且可能會造成昏睡、暈眩及其它相關症狀。這些各式輕度或中度的不良反應在病人駕駛或操作機械時可能有潛在危險性，特別是在病人尚未完全適應本品時。【不良反應】依文獻記載

高血氣症

不良反應是指發生不良事件時，經過完整的評估所有不良事件的資料後，認為不良事件跟使用topiramate有關。只靠獨立個案無法可靠的建立是否與topiramate有因果關係。再者，因為臨床試驗是在廣泛多變化的條件下進行，一種難以在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生機率是不能直接跟另外一種藥在臨床試驗時所觀察到的不良反應發生機率互相比較，亦不能反映出在實際臨床使用時的發生率。臨床試驗的資料：

曾依據一個臨床試驗資料的資料來評估使用TOPIRAMATE治療原發性急性性強直性癩癬、局部性癩癬、伴有Lennox-Gastaut症候群之癩癬、新近獲得確診之癩癬或偏頭痛的安全性。此項藥片共涵蓋4111位(3182位使用Topiramate，929位使用安慰劑)參與20項雙盲試驗的病人，以及2847位參與34項開放性試驗的病人。本節所提供的資訊乃來自整合後的数据。大部份的不良反應皆為輕至中度的反應。

雙盲、安慰劑對照試驗的資料。癩癬輔助治療試驗—成人病人：

在參與雙盲、安慰劑對照性癩癬輔助治療試驗並使用TOPIRAMATE治療的成人病人中，通報率≥1%的藥物不良反應(ADR)如表1所示。在參與雙盲、安慰劑對照性癩癬輔助治療研究的成人受試者中，建議劑量範圍內(200至400毫克/日)之發生率>5%的ADRs(依發生頻率由高至低列出)包括嗜睡、頭暈、疲倦、易怒、體重減輕、思考遲鈍、感覺異常、複視、協調功能異常、噁心、眼球震顫、昏睡、厭食、發音困難、視覺模糊、食慾降低、記憶力減退及腹瀉。

表1：在參與雙盲、安慰劑對照性癩癬輔助治療試驗並使用TOPIRAMATE治療的成人病人中，通報率≥1%的藥物不良反應

系統/器官類別別不良反應	TOPIRAMATE 200-400毫克 /日 (N=354)	TOPIRAMATE 600-1000 毫克/日 (N=437%)	安慰劑 (N=382%)	系統/器官類別不良反應	TOPIRAMATE 200-400毫克 /日 (N=354)	TOPIRAMATE 600-1000 毫克/日 (N=437%)	安慰劑 (N=382%)
代謝與營養異常				肌肉骨節痛	3.1	4.8	2.9
厭食	5.4	6.2	1.8	意向性顫抖	3.1	4.3	2.8
食慾降低	5.1	8.7	3.7	味覺障礙	1.4	4.0	0.8
				心智功能減退	1.4	5.0	1.3
				精神性異常			
思考遲鈍	8.2	19.5	3.1	語言障礙	1.1	2.7	0.5
語言表達障礙	4.5	9.4	1.6	眼睛異常			
意識混亂	3.1	5.0	0.8	複視	7.3	12.1	5.0
憂鬱	3.1	11.7	3.4	視覺模糊	5.4	8.9	2.4
失眠</							

憂鬱	3.5	4.8	7.4	4.1
憂鬱情緒	0.4	2.9	2.0	0.9
意識混亂	0.4	1.6	2.0	1.1
情緒波動	1.8	1.3	1.0	0.2
情緒不穩定	0.4	1.1	0.2	0.2
思考遲鈍	1.8	1.1	3.4	1.4
神經系統異常				
感覺異常	35.7	50.0	48.5	5.0
味覺障礙	15.4	8.0	12.6	0.9
感覺遲鈍	5.3	6.7	7.4	1.4
注意障礙	2.6	6.4	9.2	2.3
嗜睡	6.2	5.1	6.8	3.0
記憶力減退	4.0	4.5	6.2	1.6
健忘	3.5	2.9	5.2	0.5
顛抖	1.3	1.9	2.4	1.4
平衡障礙	0.4	1.3	0.4	0
手功能減退	0.4	1.1	1.8	0.9
眼睛異常				
視覺模糊	4.0	2.4	4.4	2.5
耳朵及內耳異常				
耳鳴	0.4	1.3	1.6	0.7
呼吸道、胸腔及縱膈異常				
呼吸困難	1.3	2.7	1.6	1.4
鼻出血	0.4	1.1	0.6	0.5
胃腸道異常				
噁心	9.3	13.6	14.6	8.3
腹瀉	9.3	11.2	10.0	4.4
口乾	1.8	3.2	5.0	2.5
口腔感覺異常	1.3	2.9	1.6	0.5
便秘	1.8	2.1	1.8	1.4
脹腹	2	1.3	0.2	0.2
胃部不適	0.2	1.3	1.0	0.2
胃食道逆流相關疾病	0.4	1.1	1.2	0.5
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉抽搐	1.8	1.3	1.8	0.7
全身性異常與投藥部位症狀				
疲倦	15.0	15.2	19.2	11.2
無力	0.9	2.1	2.6	0.5
易怒	3.1	1.9	2.4	0.9
口渴	1.3	1.6	1.0	0.5
檢查發現				
體重減輕	5.3	9.1	10.8	1.4

用於進行偏頭痛預防性治療的建議劑量為100毫克/日。

以下為臨床試驗的資料—成人病人：

在參與雙盲、對照性臨床試驗並使用TOPIRAMATE治療之成人病人中的通報率<1%，或參與開放性臨床試驗並使用TOPIRAMATE治療之成人病人曾通報(任何通報率)的不良反應

血液與淋巴系統異常	白血球減少症、淋巴結病變、血小板減少症
免疫系統異常	過敏
代謝和營養異常	高血氣性酸中毒、低血鈣、食慾增加、代謝性酸中毒、劇瀉
精神性異常	異常行為、性高潮缺失、冷漠、啼哭、注意力分散、性興奮障礙、語言障礙、早醒、情緒高昂、欣快情緒、情感貧乏、幻覺、幻聽、幻視、輕躁症、入睡困難、缺乏自發性言語、性慾降低、無精打采、喪失憤怒、躁症、睡眠中斷型失眠、高潮障礙、恐慌發作、恐慌症、恐慌反應、妄想症、重複行為、關聯障礙、坐立不安、睡眠障礙、自殺意念、自殺企圖、容易流淚、想法異常
神經系統異常	味覺喪失、運動不能、嗅覺喪失、失語症、失用症、癱瘓發作先兆、灼熱感、小腦症候群、晝夜節律性睡眠障礙、動作笨拙、複雜性局部性癲癇發作、癲癇、意識程度下降、姿勢性顫抖、流口水、感覺遲鈍、書寫障礙、運動困難、語言困難、肌張力不全、原發性顫抖、皮膚蟻走感、大發作型癲癇、皮膚感覺過敏、嗜睡、味覺遲鈍、運動功能低下、嗅覺減退、周圍神經病變、嘔覺倒錯、睡眠品質不良、暈厥前兆、重複性言語、感覺障礙、感覺喪失、水瀉、對刺激無反應
眼睛異常	調節障礙、視覺深度感知改變、弱視、眼瞼痙攣、暫時性失明、單側失明、青光眼、淚液分泌增加、瞳孔擴大、夜盲、閃光幻視、老花眼、閃爍性盲點、盲點、視力減弱
耳朵及內耳異常	耳聾、神經性耳聾、單側耳聾、耳部不適、聽力減退
心臟異常	心悸徐緩、竇性心悸徐緩、心悸
血管異常	臉部潮紅、熱潮紅、直立性低血壓、雷諾氏現象
呼吸道、胸腔及縱膈異常	發聲障礙、運動性呼吸困難、鼻塞、副鼻窦分泌過盛
胃腸道異常	腹部不適、上腹疼痛、腹部脹痛、口臭、上腹不適、脹氣、苦痛、口腔感覺遲鈍、口腔疼痛、胰臟炎、唾液分泌過盛
皮膚與皮下組織異常	無汗症、過敏性皮膚炎、紅斑、斑疹、皮膚變色、皮膚異味、臉部腫脹、蕁麻疹、局部性靜脈痔
肌肉骨骼與結締組織異常	側腹疼痛、肌肉疲勞、肌肉虛弱、肌肉骨骼僵硬
腎臟與泌尿系統異常	輸尿管結石、尿道結石、血尿、失禁、急尿、腎絞痛、腎臟疼痛、尿失禁
生殖系統及乳房異常	性功能障礙
全身性異常	臉部水腫、感覺異常、酒醉感、感覺緊張不安、不適、四肢發冷、呆滯
檢查發現	血中重碳酸鹽減少、尿液出現結晶體、直線行走測驗異常、白血球計數降低

其它臨床試驗的資料—兒童病人：
在參與雙盲、對照性臨床試驗並使用TOPIRAMATE治療之兒童病人中的通報率<2%，或參與開放性臨床試驗並使用TOPIRAMATE治療之兒童病人曾通報(任何通報率)的不良反應如表7所示。

表7：在參與雙盲、對照性臨床試驗並使用TOPIRAMATE治療之兒童病人中的通報率<2%，或參與開放性臨床試驗並使用TOPIRAMATE治療之兒童病人曾通報(任何通報率)的不良反應	
血液與淋巴系統異常	嗜行性白血球增多症、白血球減少症、淋巴結病變、血小板減少症
免疫系統異常	過敏
代謝和營養異常	高血氣性酸中毒、低血鈣、食慾增加
精神性異常	發怒、冷漠、啼哭、注意力分散、語言表達障礙、自我意識、入睡困難、失眠、睡眠中斷型失眠、情緒波動、重複行為、睡眠障礙、自殺意念、自殺企圖

神經系統異常
晝夜節律性睡眠障礙、癲癇、發音困難、味覺障礙、大發作型癲癇、感覺遲鈍、心智功能減退、眼球震盪、嘔覺倒錯、睡眠品質不良、精神運動過度活躍、精神運動功能減退、暈厥、顛抖

眼睛異常
複視、淚液分泌增加、視覺模糊

耳朵及內耳異常
耳聾疼痛
心臟異常
心悸、竇性心悸徐緩

血管異常
直立性低血壓

呼吸道、胸腔及縱膈異常
鼻塞、副鼻窦分泌過盛、流鼻涕

胃腸道異常
腹部不適、腹部疼痛、口乾、脹氣、胃炎、胃食道逆流相關疾病、齒齦出血、舌痛、胰臟炎、口腔感覺異常、胃部不適

肌肉骨骼與結締組織異常
關節痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛

腎臟與泌尿系統異常
失禁、急尿、頻尿

全身性異常
感覺異常、高燒、不適、呆滯

實驗室試驗：

臨床試驗顯示topiramate與血清重碳酸鹽濃度之4 mmol/L的平均降低值有關[見“使用上的特殊警語及注意事項”項]。在雙盲臨床試驗中，低血鈣被定義為血清鈣濃度降低至3.5 mmol/L以下，此現象於0.4%使用topiramate的用藥組及0.1%的安慰劑組中觀察到。

上市後的資料：
在TOPIRAMATE的上市後使用期間初次被確認為不良反應的不良事件列於表8。各表中的發生頻率都是依下列情

用方式來表示：

極常見	≥1/10	罕見	≥1/10,000至<1/1,000
常見	≥1/100至<1/10	極罕見	<1/10,000，包括個別報告
少見	≥1/1,000至<1/100		

表8中的不良反應係依據以自發通報率為評估基礎的發生頻率類別列出，而表9中相同的不良反應係依據臨床試驗已知的發生率為評估基礎的發生頻率類別列出。

表8：在TOPIRAMATE的上市後使用期間所發現的不良反應，依據以自發通報率為評估基礎的發生頻率類別列出			
感染與寄生蟲感染		皮膚與皮下組織異常	
極罕見	鼻咽炎	極罕見	多形性紅斑
血液與淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症	極罕見	眼周水腫
極罕見	嗜中性白血球減少症	極罕見	Stevens–Johnson症候群
免疫系統異常	嗜中性白血球減少症	極罕見	毒性表皮壞死溶解症
極罕見	過敏性水腫	肌肉骨骼與結締組織異常	極罕見
代謝和營養異常	極罕見	極罕見	關節腫脹
極罕見	高血氣症	極罕見	四肢不適
極罕見	高血氣性腦病變	腎臟與泌尿系統異常	極罕見
精神性異常	極罕見	腎小管性酸中毒	極罕見
極罕見	絕望感	極罕見	腎鈣質沉積症
眼睛異常	極罕見	全身性異常與投藥部位症狀	極罕見
極罕見	眼睛感覺異常	極罕見	全身性水腫
極罕見	閉角性青光眼	極罕見	類流行性感冒症狀
極罕見	結膜水腫	檢查發現	極罕見
極罕見	眼睛運動障礙	極罕見	體重增加
極罕見	眼瞼水腫	極罕見	縱膈異常
極罕見	眼瞼水腫	極罕見	呼吸道、胸腔及縱膈異常
極罕見	黃斑部病變	極罕見	咳嗽
極罕見	近視	極罕見	咳嗽

表9：在TOPIRAMATE的上市後使用期間所發現的不良反應，依據以臨床試驗為評估基礎的發生頻率類別列出			
感染與寄生蟲感染	未知	未知	黃斑部病變
極罕見	鼻咽炎*	極罕見	呼吸道、胸腔及縱膈異常
血液與淋巴系統異常	極罕見	極罕見	咳嗽
罕見	嗜中性白血球減少症	極罕見	皮膚與皮下組織異常
免疫系統異常	罕見	罕見	多形性紅斑
未知	過敏性水腫	罕見	眼周水腫
代謝和營養異常	罕見	未知	Stevens–Johnson症候群
罕見	高血氣症	未知	毒性表皮壞死溶解症
罕見	高血氣性腦病變*	肌肉骨骼與結締組織異常	極罕見
精神性異常	極罕見	極罕見	關節腫脹
罕見	絕望感	極罕見	四肢不適
眼睛異常	極罕見	腎臟與泌尿系統異常	極罕見
罕見	眼睛感覺異常	罕見	腎鈣質沉積症
罕見	眼瞼水腫	罕見	腎小管性酸中毒
罕見	近視	全身性異常與投藥部位症狀	極罕見
未知	閉角性青光眼	極罕見	類流行性感冒症狀
未知	結膜水腫	未知	全身性水腫
未知	眼睛運動障礙	檢查發現	極罕見
未知	極罕見	極罕見	體重增加

***鼻咽炎**在臨床試驗數據庫被歸因於感染或其他原因，並且被認為是一種非不良反應。注意：在上市後數據庫中(表8)，這些事件的頻率是極罕見的。

表8的計算是使用“rule of 3”，亦適用於未在臨床試驗發生的不良反應。僅用於適用“rule of 3”的當地仿單(如：EU SmPC)，“rule of 3”之定義：統計分析中，“rule of 3”指一個特定的事件沒有在臨床試驗中受試者內的樣品中發生，族群的發生率為0~3 /n95%信任區間。

【用量】 依文獻記載

徵候及症狀：

曾有topiramate過量的報告。徵候及症狀包括：抽搐、言語異常、視力模糊、複視、精神異常、昏迷、協調異常、麻木、低血壓、腹瀉、情緒激動、昏沉、及抑鬱。大部份的臨床影響並不嚴重，但是曾有多種藥物(包括topiramate)過量，而導致死亡之報告。Topiramate過量造成嚴重的代謝性酸血症(見“使用上的特殊警語及注意事項”欄)。曾有一病人因服用topiramate劑量達96~100g而造成院內、持續昏迷20~24小時，隨後3~4天完全康復。

【用量】 依文獻記載

曾有topiramate過量的報告。徵候及症狀包括：抽搐、言語異常、視力模糊、複視、精神異常、昏迷、協調異常、麻木、低血壓、腹瀉、情緒激動、昏沉、及抑鬱。大部份的臨床影響並不嚴重，但是曾有多種藥物(包括topiramate)過量，而導致死亡之報告。Topiramate過量造成嚴重的代謝性酸血症(見“使用上的特殊警語及注意事項”欄)。曾有一病人因服用topiramate劑量達96~100g而造成院內、持續昏迷20~24小時，隨後3~4天完全康復。

治療：

如果服用過量，應停用topiramate並給予一般的支持性療法直到臨床毒性降低或消除。血液透析曾顯示是將topiramate自身移除的有效方式。病人須給與充足的水份。建議聯繫毒物控制中心以獲取管理服用過量劑量的最新建議。

【藥學特性】 依文獻記載
Topiramate為含Sulfamate對映異其化學名為2,3,4,5-bis-0-(1-methylethylidene)-β-D-fructopyranose sulfamate。分子式為C12H19NO8S，分子量為339.36。結構式如右：
Topiramate為一種味苦的白色結晶粉末。Topiramate極易溶於含氫氣化鈉或磷酸鈉的鹼性溶液，pH值9-10。可溶於acetone、chloroform、dimethylsulfoxide及ethanol。對水的溶解度為9.8mg/mL。飽和水溶液的pH值為6.3。

藥學分類：

藥物治療學分類：其他抗癲癇藥品，ATC Code：N03AX11

Topiramate為含Sulfamate取代基的單糖類。未知Topiramate抗癲癇及預防偏頭痛作用確切之機制為何。由神經元培養基的電生理學及生物化學研究，曾發現三種特性或可解釋Topiramate的抗癲癇效用。

Topiramate會阻斷持續去極化神經元重複誘發的動作電位，此種阻斷具時間相關性，顯示狀態相關性的鈉通道阻斷作用。Topiramate會增加γ-aminobutyrate (GABA) 活化GABA_A接受體的頻率，也會增加GABA誘發離子進入神經元內的能力，顯示topiramate會增強抑制性神經傳導物質的活性。這種作用不會被flumazenil（一種benzodiazepine拮抗劑）阻斷，且topiramate 亦不會延長通道的開啟時間，此現象為topiramate與barbiturates（會調劑GABA_A接受體）的相異處。因為Topiramate 接受體的活化作用迥異於benzodiazepines，topiramate可能會影響對benzodiazepine 不敏感的亞型GABA_A接受體。

Topiramate會拮抗kainate活化kainate/AMAP（α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid）的能力，kainate/AMAP為興奮與作用的胺基酸（glutamate）的亞型接受體。但對N-methyl-D-aspartate (NMDA) 在亞型NMDA 接受體的活性沒有顯著影響。Topiramate的上述藥效與濃度有關，活性濃度範圍值為1μM-200μM，大約在濃度為1μM-10μM時可見其活性。

此外，topiramate會抑制某些carbonic anhydrase 同功酶。但此藥性作用弱於一種已知的carbonic anhydrase 抑制劑：acetazolamide，且不被視為topiramate的抗癲癇活性要素之一。動物實驗中，topiramate 對大鼠及小鼠的最大電擊癲癇（MES）試驗有抗癲癇活性，亦會影響齧齒動物的癲癇，包括自發性癲癇小鼠（SER）的陣發及似大發作的陣發，及刺激杏仁核後發生全面性缺血而誘發小鼠產生的強直及陣發發作。Topiramate對GABA_A接受體拮抗劑picrotoxinetrazazole所誘發的陣發發作僅有微弱的阻斷作用。研究小鼠併用topiramate 及carbamazepine或phenobarbital 顯示併用抗癲癇活性，併用topiramate 及phenytoin則有加成抗癲癇活性。於topiramate為後來加入藥物的對照試驗中，未發現topiramate的最低血中濃度與其臨床效果有相關性。未對人類作過耐受性試驗。

對照臨床試驗之結果證實Topiramate錠劑和Topiramate膠囊之療效，可用於成人和兒童(6歲及以上)之癲癇單一藥物治療，用於成人及2-16歲兒童之局部癲癇或原發性全身性強直陣孿癲癇的輔助治療，和兩歲及以上併有Lennox-Gastaut症候群之病人。
單一藥物治療：
四個隨機分配、雙盲、平行組臨床試驗業已證明topiramate 單一藥物治療用於剛被診斷確定罹患癲癇之成人和6歲以上兒童的療效。

在研究EPMN-106 收有487 個剛被診斷確定有癲癇（局部癲癇或全身性）或未服用抗癲癇藥物（AEDs）而被診斷為癲癇再復發的病人（6歲至83歲）。病人被隨機分配接受topiramate 50 mg/day 或topiramate400 mg/day。病人維持在雙盲的狀態直到他們經歷首次的局部發作或全身性強直陣孿癲癇，直到第一個受試者完成隨機分配後六個月該雙盲狀態被終止或直到因計劃書註明之理由而退出該試驗。主要的療效評估是根據topiramate治療組在雙盲期間發生首次局部癲癇或全身性強直陣孿癲癇之時間的比較。比較Kaplan-Meier 存活曲線之時間到初次發作，topiramate 400 mg/day 優於topiramate50 mg/day (p=0.0002, log rank 試驗)。治療組間較好劑量之區隔發生於劑量決定期間的早期，且最早在成隨機分配後二週具統計意義 (p=0.046) ，此時，藉由繼續增加劑量增加計劃，較高劑量組的受試者已達到一個最大topiramate劑量為100 mg/day。根據Kaplan-Meier 的估計，較高劑量之治療組在維持無發作的受試者比例方面亦優於較低劑量之治療組。最少為治療六個月 (82.9% vs. 71.4%；p=0.005)，和最少為治療一年 (75.5% vs. 58.8%；p=0.001)。發生首次發作之時間的危險率比例為0.516 (95%信賴區間, 0.364 至0.733)。用年齡、性別、地理區域、治療前體重、治療前發作類型、自診斷開始的時間和治療前抗癲癇藥物（AEDs）的使用來定義，各個受試者次團體間於發生首次發作的時間之治療效果是一致的。
在Y1 研究（一個單一中心研究）中，年齡為15-63 歲的頑抗性局部發作病人 (n=48) 轉換成TOPIRAMATE 單一治療100 mg/day 或1000mg/day。高劑量組的療效在統計上優於低劑量組。在劑量之前的差異具臨床意義的情況下，54%的高劑量組病人達到單一療法，相對於低劑量組的則為17%。高劑量組離開的平均時間顯著較大 (p=0.002)。試驗主持人和受試者對臨床反應的全體評估顯著偏好高劑量組 (≤ 0.002)。

在EPMN-104 研究中，剛被診斷為癲癇 (n=252) 的成人及兒童病人（年齡6-85 歲）根據他們的體重被隨機分配到低劑量組 (25 或50 mg/day) 或高劑量組 (200 或500 mg/day)。整體而言，54%的高劑量組病人和39%的低劑量組病人被報告在雙盲期間不會發作 (p=0.022)。高劑量組在發作頻率分布方面 (p=0.008) 和三個血藥

topiramate濃度層之間發生首次發作的時間差異 (p=0.015) 也優於低劑量組。
在EPMN-135 研究中，剛被診斷為癲癇 (n=613) 的6-84 歲病人被隨機分配接受TOPIRAMATE 100 或200 mg/day 或標準抗癲癇療法 (carbamazepine 或valproate)。TOPIRAMATE對降低這些病人的發作至少是與carbamazepine 或valproate 一樣有效；這兩個治療組之間的臨床差異95%信賴區間是狹窄的且包括零，表示治療組之間未有具統計意義之差異。這兩個治療組在所有臨床效果及療效指標方面是可比較的，包括離開的時間、沒有發作的受試者比例和首次發作的時間。

完成研究Y1 和EPMN-104雙盲期間的病人 (n=207 ; 32人的年齡≤16歲) 進入長期的延長研究。大部份的病人會接受TOPIRAMATE 2至5年。在這些研究中，長期給予TOPIRAMATE單一治療有持續性效果。
在延長期間劑量未有顯著變化，且未顯示繼續使用TOPIRAMATE會降低TOPIRAMATE單一治療的效果。

輔助療法

局部發作病人的對照研究
有局部發作的成年人：

六個多中心、隨機分配、雙盲、以安慰劑為對照組的臨床試驗已確定topiramate 用於局部發作成年人輔助治療的有效性，其中兩個是比較數種劑量的topiramate 和安慰劑，另外四個則是比較單一劑量和安慰劑，用於有局部發作病史的病人，併有或未併有次發性大發作。

參與這些研究的病人可接受TOPIRAMATE 錠劑或安慰劑以外最多兩種抗癲癇藥物(AEDs)。在每個試驗中，病人接受治療前的期間持續4至12 週藉由其併用的抗癲癇藥物(AEDs)之最適劑量來穩定病情。病人之前有已註明之局部發作最小數目，併有或未併有次發性全身性發作，在治療前階段期間(治療前12 週有12 次發作，治療前8 週有8 次發作或治療前4 週有3 次發作)，除了他們其它的抗癲癇藥物(AEDs)，會被隨機分配到安慰劑組或某個劑量的TOPIRAMATE錠劑。在隨機分配後，病人開始治療的雙盲階段。這六個試驗的其中五個，病人接受藥物從每天100 mg 開始；這些劑量隨後以每週或隔週100 mg或200 mg/day 增加，直到達到指定劑量，除非無耐受性則逐漸增加。在第六個研究中(119)，topiramate 25或50 mg/day起劑量之後會分別每週增加25或50 mg/day，直到達到目標劑量200 mg/day。在決定最適劑量後，病人進入一個4 週、8 週或12 週的穩定期。隨機分配到每個劑量的病人數，和穩定期間的確切平均和中位數劑量如表10所示。

表10：在參與6 個雙盲、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用TOPIRAMATE治療局部發作的成人病人的劑量摘要表格。

			Topiramate 目標劑量(mg/day)				
		安慰劑 ^b	200	400	600	800	1000
計劃書	穩定期間的劑量						
YD	N	42	42	40	41	--	--
	平均劑量	5.9	200				