妥癲平膜衣錠 100 毫克 衛署藥輸字號第 025209 號
Zydus Topiramate Tablets 100 MG
妥癲平膜衣錠 50 毫克 衛署藥輸字號第 026001 號
TOPIZ 50

本藥須由醫師處方使用

【概述】
抗癲癇劑

【成份】
主成份：Topiramate
本品含有 50、100 毫克兩種劑量。

【適應症】
用於成人及二歲以上兒童局部癲癇或併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於 Partial Onset Seizure 病人之單一藥物治療，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發作控制，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，建議不要將錠劑剝開。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，亦可將膠囊小心剝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/食物混合物毋需咀嚼，不要保存此混合物備用。毋需為達到 topiramate 最佳療效而監測 topiramate 血漿濃度。在極罕見的狀況下，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 可能需要調整 topiramate 的劑量。Topiramate 不需於餐後服用。

癲癇輔助治療
成人
治療須從連續一周每晚給藥 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(或每兩週)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療效。以 topiramate 為輔助藥物的臨床試驗，發現 200 mg 具有療效且為最低的試驗劑量，因此將其視為最小有效劑量。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 1600 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。補充劑量需均分，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之特性而互異。
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，每日建議總計量約為 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)，以達到最佳臨床效果。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。

癲癇單一治療
當停用原併用的抗癲癇藥物(AEDs)以採用 topiramate 單一治療時，須考量其對癲癇控制的影響。建議以每兩週逐漸停用約三分之一劑量的速度來停用原併用的抗癲癇藥物(AED)(除非基於安全考量需要突然停用併用的抗癲癇藥物 AED)【見"使用上的特殊警語及注意事項－中斷 Topiramate 治療"欄】。
停用酵素誘導藥物，topiramate 濃度會增加。可能須依臨床狀況降低 topiramate 劑量。
成人
決定最適劑量須從連續一週，每晚給藥 25 mg 開始。隨後，每週或每兩週以 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決定期的給藥計畫，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。
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。某些罹患頑抗型癲癇的患者所使用的 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決定期的給藥計畫，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
成人
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決定期的給藥計畫，可延長劑量調整的間隔。
某些病人每日使用 50 mg/day 的劑量可能即有療效。
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】。

特殊族群
(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大約一半的每日劑量。其補充劑量應該分次投與於開始和完成的透析過程。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)
對本品的任一成份過敏者。

【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或癲癇病史，抗癲癇藥物（AEDs），包括 Topiramate，需逐漸停藥以降低發作或發作頻率增加的可能性。在臨床試驗中，癲癇成人逐週遞減 50-100 mg 以降低每日劑量；且接受劑量高達 100 mg/day 以預防偏頭痛的成人則每週遞減 25-50 mg 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 天才能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（即癲癇的控制、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才能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 時攝取充裕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 治療期間曾觀察到情緒異常及抑鬱的發生率增加。
自殺傾向
抗癲癇藥物(AEDs)包括 topiramate，會升高使用這些藥物治療任何適應症之病人出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癲癇藥物(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有升高的現象(抗癲癇藥物(AEDs)治療組為 0.43%，安慰劑組為 0.24%)。目前並不確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 0.5%(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)。在一項雙極性疾患雙盲試驗中，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，並應考慮施以適當的治療。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。
嚴重皮膚反應
曾有報告指出有些病人服用 topiramate 後產生嚴重皮膚反應(史蒂芬斯強森症候群 Stevens Johnson Syndrome (SJS)以及毒性表皮壞死溶解症 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)) [見"不良反應"欄]。大部分的案例發生在病人同時併用其他已知與 SJS 以及 TEN 相關的藥物。亦有些案例發生在病人接受單一療法。建議應告知病人有關嚴重皮膚反應的徵象。如有懷疑產生 SJS 以及 TEN，須停止使用 topiramate。
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、腎痛或腰窩疼痛。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－易引起腎病的藥物"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角閉鎖青光眼
服用 topiramate 的病人曾發生與次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、眼球充血（發紅）及眼內壓增加。可能會或不會出現瞳孔放大。此症狀可能與睫狀體上於血管滲液所造成之水晶體及虹膜前端異位伴有次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。與罕見發生於四十歲以下的原發性狹角青光眼相較，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、主治醫師的儘快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
高氯血症、非陰離子裂隙、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肇因於 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 100 mg/day，兒童劑量約為 6 mg/kg/day 時，平均降低 4 mmol/L 或更多)。在極少數之情況下，可見降低到小於 10 mmol/L。易發生酸血症的情況及治療(如腎臟疾病、嚴重呼吸異常、癲癇持續狀態、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鈣質沉積症的危險性【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速度。未對兒童或成人作過 topiramate 影響生長及骨頭相關後遺症之系統性研究。依據病人之基本狀況，建議 topiramate 治療要進行適當評估，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)。
高氨血症及腦病變
Topiramate 治療已通報有高氨血症伴隨或不伴隨腦病變[見"不良反應"欄]。高氨血症的風險與 topiramate 的劑量呈現相關。當 topiramate 與 valproic acid 併用時有較高的高氨血症通報率[見"交互作用"欄]。
高血氨性腦病變的臨床症狀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，高血氨性腦病變會在停止治療後緩解。
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，建議應考慮為高血氨性腦病變並檢測氨數值。
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]。
營養補充
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(唇顎裂)的風險。當多種類的懷孕動物接收臨床相關劑量的 topiramate 時，其子代出現結構性畸形，包括顱面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。懷孕期間僅有在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，或在服用此藥時病人才懷孕，都應告知病人此藥對胎兒存有潛在的危害。

【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不超過 15 %的變化。
Topiramate 對其它抗癲癇藥物的影響
將 topiramate 加入其它抗癲癇藥物(phenytoin、carbamazepine、valproic acid、phenobarbital、primidone)，不會影響這些藥物的穩定態血中濃度。除了某些個案將 topiramate 加入 phenytoin 治療會造成 phenytoin 血漿濃度的增加，這可能是一種特定的酵素多形異旋物(CYP2C19)被抑制所造成的。因此，接受 phenytoin 治療的病人若出現毒性的臨床徵象或症狀，需監測 phenytoin 濃度。對癲癇病人所做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。
其它抗癲癇藥物對 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，並依臨床療效決定 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，因此不需調整 topiramate 劑量。
這些交互作用的結果概述如下表：(依文獻記載)

併用的抗癲癇藥物	抗癲癇藥物濃度	抗 Topiramate 濃度
Phenytoin	↔**	↓(48%)
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓(40%)
Valproic acid	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidone	↔	NS

↔ =對血漿濃度沒有影響(＜15%的變化)
** =個別病人的血漿濃度增加
↓ =血漿濃度降低
NS =未有研究
AED =抗癲癇藥物
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研究中，以併用 1 mg norethindrene (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 的病人使用 topiramate 為輔助治療藥物，服用 topiramate 劑量為 200，400 及 800 mg/day 時 EE 的 AUC 值在統計學上會有顯著降低，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 時與 EE 的 AUC 值降低具劑量相關性，topiramate 劑量為 50~200 mg/day 時未與 EE 的 AUC 值降低有顯著的劑量相關性。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，需考慮避孕藥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 避孕藥物的病人，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 的藥物動力學特性並未被影響。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 時分別減少了 16%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 (25 mg 每 24 小時)及 Topiramate (96 mg 每 12 小時)的穩定態藥物動力學。該研究結果顯示當 HCTZ 加上 topiramate 時，topiramate 的 C_{max} 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服之 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，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 併用的血漿內 metformin 與 topiramate 穩定態藥物動力學。此研究結果顯示 metformin 與 topiramate 併用時，metformin 的平均 C_{max} 及平均 $AUC_{0\text{-}12h}$ 分別增加 18%及 25%，平均 CL/F 則降低 20%。Topiramate 不會影響 metformin 的 t_{max}。Topiramate 在臨床上對 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。未知清除率的改變程度為何。Metformin 影響 topiramate 藥物動力學的臨床重要性仍不清楚。服用 metformin 的病人若加服或停用 topiramate，須小心注意其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%，$C_{max,ss}$ 則不變。這個發現不具顯著統計意義。此外，發現活性 hydroxy-代謝物的 $C_{max,ss}$ 及 $AUC_{t,ss}$ 會分別減少 13%及 16%，且活性 keto-代謝物的 $C_{max,ss}$ 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，須小心注意其例行監測以充份掌控病人的糖尿病病況。
Glyburide
曾對第二型糖尿病病人作過藥物交互作用研究以評估單獨使用 glyburide (5 mg/day)和併用 topiramate (150 mg/day)之穩定態藥物動力學。Topiramate 給藥期間 glyburide 的 AUC_{24} 會降低 25%。活性代謝物 4-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因同時給予 glyburide 而被影響。當 topiramate 被加入到 glyburide 治療或 glyburide 被加入到 topiramate 治療，須小心注意病人的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 若與其它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之高氨血症有關。大部分的案例停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】。這個不良反應不是肇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℃以下，曾被報導與併用 topiramate 和 valproic acid(VPA)有關且高血氨症可能同時發生。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 及其他藥物之間的潛在藥物動力學藥物交互作用。這些交互作用結果的 C_{max} 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之濃度變化。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(依文獻記載)

併用藥物	併用藥物濃度 [a]	Topiramate 濃度 [a]
Amitriptyline	↔ nortriptyline 代謝物的 C_{max} 及 AUC 增加 20%	NS
Dihydroergotamine (口服及皮下)	↔	↔
Haloperidol	↔ 還原代謝物的 AUC 增加 31%	NS
Propranolol	↔ 4-OH propranolol (TPM 50 mg q12h)的 C_{max} 增加 17%	C_{max} 增加 9%及 16%，AUC 增加 9%及 17%(分別為 40 mg 和 80 mg propranolol q12h)
Sumatriptan (口服及皮下)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Diltiazem 的 AUC 增加 25%和 DEA 減少 18%，且 DEM* 為↔	AUC 增加 20%
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizine	AUC 增加 16% (TPM 50 mg q 12h)[b]	↔

[a] %值為關於單一治療之治療平均 C_{max} 或 AUC 之變化
↔=對原型化合物的 C_{max} 及 AUC 沒有影響
NS=未研究
*DEA=Des acetyl diltiazem, DEM=N-demethyl diltiazem
[b] 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。

【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性[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，其在臍帶與母體血液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(如顱顏缺陷(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 治療及使用 topiramate 做為多重藥物治療的一部份時都曾有這類的報告。

此外，其它研究的資料顯示，和單一療法相比較，合併使用數種抗癲癇藥物治療時，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賴性。在使用 topiramate 治療且曾有子女發生先天性畸形的婦女中，後續在暴露於 topiramate 的情況下懷孕時，發生畸形的風險似乎會升高。使用 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，和未使用抗癲癇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。在所有的劑量下都曾觀察到 SGA 的現象，且此現象具有劑量依賴性。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期之前即停藥的婦女。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商時，處方醫師應權衡治療的效益與風險，並考慮採用替代的治療選擇。如果要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。在餵哺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報告。因此，要考慮餵哺母乳對嬰兒的效益及該藥對母親的效益以決定母親是否需停止授乳或停止用藥。

【對駕駛及使用機械能力的影響】(依文獻記載)

如同所有的抗癲癇藥物，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】

不良反應係指當發生不良事件時，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，一種藥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庫的資料來評估使用 topiramate 治療原發性泛發性強直-陣攣性癲癇、局部性癲癇、伴有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇、新近獲得確診之癲癇或偏頭痛的安全性，此資料庫共涵蓋 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是源自整合後的數據。

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，癲癇輔助治療試驗－成人病人

在參與雙盲、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用 topiramate 治療的成人病人中，通報率≥1%的不良反應(ADRs)如表 1 所示。在參與雙盲、安慰劑對照性癲癇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%的不良反應(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、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用 Topiramate 治療的成人病人中，通報率≥ 1% 的不良反應

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			
厭食	5.4	6.2	1.8
食慾降低	5.1	8.7	3.7
精神性異常			
思考遲鈍	8.2	19.5	3.1
語言表達障礙	4.5	9.4	1.6
意識混亂	3.1	5.0	0.8
憂鬱	3.1	11.7	3.4
失眠	3.1	6.4	4.5
攻擊行為	2.8	3.2	1.8
激動	1.7	2.3	1.3
發怒	1.7	2.1	0.5
焦慮	1.7	6.6	2.9
失去方向感	1.7	3.2	1.0
情緒改變	1.7	4.6	1.0
神經系統異常			
嗜睡	17.8	17.4	8.4
頭暈	16.4	34.1	13.6
感覺異常	8.2	17.2	3.7
協調功能異常	7.1	11.4	4.2
眼球震顫	6.2	11.7	6.8
昏睡	5.6	8.0	2.1
發音困難	5.4	6.2	1.0
記憶力減退	5.1	10.8	1.8
注意障礙	4.5	11.9	1.8
顫抖	4.0	9.4	5.0
健忘	3.4	5.3	1.0
平衡障礙	3.4	3.9	2.4
感覺遲鈍	3.1	5.9	1.0
意向性顫抖	3.1	4.8	2.9
味覺障礙	1.4	4.3	0.8
心智功能減退	1.4	5.0	1.3
語言障礙	1.1	2.7	0.5
眼睛異常			
複視	7.3	12.1	5.0
視覺模糊	5.4	8.9	2.4
視覺障礙	2.0	1.4	0.3
胃腸道異常			
噁心	6.8	15.1	8.4
腹瀉	5.1	14.0	5.2
上腹痛	3.7	3.9	2.1
便秘	3.7	3.2	1.8
胃部不適	3.1	3.2	1.3
消化不良	2.3	3.0	2.1
口乾	1.7	3.7	0.3
腹部疼痛	1.1	2.7	0.8
肌肉骨骼與結締組織異常			
肌痛	2.0	2.5	1.3
肌肉痙攣	1.7	2.1	0.8
肌肉骨骼性胸痛	1.1	1.8	0.3
全身性異常與投藥部位症狀			
疲倦	13.0	30.7	11.8
易怒	9.3	14.6	3.7
無力	3.4	3.0	1.8
步態不穩	1.4	2.5	1.3
檢查發現			
體重減輕	9.0	11.9	4.2

用於進行癲癇輔助治療的成人建議劑量為 200-400 毫克/日。

雙盲、安慰劑對照試驗的資料，癲癇輔助治療試驗－兒童病人

在參與雙盲、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用 Topiramate 治療的兒童病人(2 至 16 歲)中，通報率> 2%的不良反應如表 2 所示。

在建議劑量範圍內(5 至 9 毫克/公斤/日)，發生率> 5%的不良反應(依發生頻率由高至低列出)包括食慾降低、疲倦、嗜睡、昏睡、易怒、注意障礙、體重減輕、攻擊行為、皮疹、異常行為、厭食、平衡障礙及便秘。

表 2：在參與雙盲、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用 Topiramate 治療的兒童病人中，通報率≥2% 的不良反應

系統/器官類別/不良反應	Topiramate（N=104）%	安慰劑（N=102）%
代謝與營養異常		
食慾降低	19.2	12.7
厭食	5.8	1.0
精神性異常		
攻擊行為	8.7	6.9
異常行為	5.8	3.9
意識混亂	2.9	2.0
情緒改變	2.9	2.0
神經系統異常		
嗜睡	15.4	6.9
昏睡	13.5	8.8
注意障礙	10.6	2.0
平衡障礙	5.8	2.0
頭暈	4.8	2.9
記憶力減退	3.8	1.0
呼吸道、胸腔及縱膈異常		
鼻出血	4.8	1.0
胃腸道異常		
便秘	5.8	4.9
皮膚與皮下組織異常		
皮疹	6.7	5.9
全身性異常與投藥部位症狀		
疲倦	16.3	4.9
易怒	11.5	8.8
步態不穩	4.8	2.0
檢查發現		
體重減輕	9.6	1.0

用於進行癲癇輔助治療的兒童(2 至 16 歲)建議劑量為 5-9 毫克/公斤/日。

雙盲、對照性試驗的資料，癲癇單一藥物治療試驗－成人病人

在參與雙盲、對照性癲癇單一藥物治療試驗並使用 Topiramate 治療的成人病人中，通報率≥ 1%的不良反應如表 3 所示。在建議劑量下(400 毫克/日)，發生率> 5%的不良反應(依發生頻率由高至低列出)包括感覺異常、體重減輕、疲倦、厭食、憂鬱、記憶力減退、焦慮、腹瀉、無力、味覺障礙及感覺遲鈍。

表 3：在參與雙盲、對照性癲癇單一藥物治療試驗並使用 Topiramate 治療的成人病人中，通報率≥1% 的不良反應

系統/器官類別/不良反應	Topiramate 50 毫克/日（N=257）%	Topiramate 400 毫克/日（N=153）%
血液與淋巴系統異常		
貧血	0.8	2.0
代謝與營養異常		
厭食	3.5	12.4
食慾降低	2.3	2.6
精神性異常		
憂鬱	4.3	8.5
焦慮	3.9	6.5
思考遲鈍	2.3	4.6
語言表達障礙	3.5	4.6
憂鬱情緒	0.8	2.6
情緒改變	0.4	2.0
情緒波動	1.6	2.0
神經系統異常		
感覺異常	18.7	40.5
記憶力減退	1.2	7.2
味覺障礙	2.3	5.9
感覺遲鈍	4.3	5.2
平衡障礙	1.6	3.3
發音困難	1.6	2.6
認知障礙	0.4	2.0
昏睡	1.2	2.0
心智功能減退	0.8	2.0
精神運動功能減退	0	2.0
鎮靜	0	1.3
視野缺損	0.4	1.3
眼睛異常		
眼睛乾燥	0	1.3
耳朵及內耳異常		
耳朵疼痛	0	1.3
耳鳴	1.6	1.3
呼吸道、胸腔及縱膈異常		
呼吸困難	1.2	2.0
流鼻水	0	1.3
胃腸道異常		
腹瀉	5.4	6.5
口腔感覺異常	1.2	3.3
口乾	0.4	2.6
胃炎	0.8	2.6
腹部疼痛	1.2	2.0
胃食道逆流相關疾病	0.4	2.0
齒龈出血	0	1.3
皮膚與皮下組織異常		
皮疹	0.4	3.9
禿髮	1.6	3.3
搔癢	0.4	3.3
臉部感覺遲鈍	0.4	2.0
全身搔癢	0	1.3
肌肉骨骼與結締組織異常		
肌肉痙攣	2.7	3.3
關節痛	1.9	2.0
肌肉抽搐	0.4	1.3
腎臟與泌尿系統異常		
腎結石	0	2.6
排尿困難	0.8	2.0
頻尿	0.8	2.0
生殖系統及乳房異常		
勃起功能障礙	0.8	1.3
全身性異常與投藥部位症狀		
疲倦	15.2	14.4
無力	3.5	5.9
易怒	3.1	3.3
檢查發現		
體重減輕	7.0	17.0

用於進行單一藥物治療的成人建議劑量為 400 毫克/日。

雙盲、對照性試驗的資料，癲癇單一藥物治療試驗－兒童病人

在參與雙盲、對照性癲癇單一藥物治療試驗並使用 Topiramate 治療的兒童病人(10 至 16 歲)中，通報率≥ 2%的不良反應如表 4 所示。

在建議劑量下(400 毫克/日)，發生率> 5%的不良反應（依發生頻率由高至低列出）包括體重減輕、感覺異常、腹瀉、注意障礙、發燒及禿髮。

表 4：在參與雙盲、對照性癲癇單一藥物治療試驗並使用 Topiramate 治療的兒童病人中，通報率≥2%的不良反應

系統/器官類別/不良反應	Topiramate 50 毫克/日（N=77）%	Topiramate 400 毫克/日（N=63）%
代謝與營養異常		
食慾降低	1.3	4.8
精神性異常		
思考遲鈍	0	4.8
情緒改變	1.3	4.8
憂鬱	0	3.2
神經系統異常		
感覺異常	3.9	15.9
注意障礙	3.9	7.9
耳朵及內耳異常		
眩暈	0	3.2
呼吸道、胸腔及縱膈異常		
鼻出血	0	3.2
胃腸道異常		
腹瀉	3.9	9.5
嘔吐	3.9	4.8
皮膚與皮下組織異常		
禿髮	0	6.3
全身性異常與投藥部位症狀		
發燒	0	6.3
無力	0	4.8
檢查發現		
體重減輕	7.8	20.6
社交環境		
學習障礙	0	3.2

10 歲(含)以上之兒童的單一藥物治療建議劑量為 400 毫克/日。

雙盲、安慰劑對照試驗的資料，偏頭痛預防性治療試驗－成人病人

在參與雙盲、安慰劑對照性偏頭痛預防性治療試驗並使用 Topiramate 治療的成人病人中，通報率≥ 1%的不良反應如表 5 所示。在建議劑量下(100 毫克/日)，發生率＞5%的不良反應(依發生頻率由高至低列出)包括感覺異常、疲倦、噁心、腹瀉、體重減輕、味覺障礙、厭食、食慾降低、失眠、感覺遲鈍、注意障礙、焦慮、嗜睡及語言表達障礙。

表 5：在參與雙盲、安慰劑對照性偏頭痛預防性治療試驗並使用 Topiramate 治療的成人病人中，通報率≥1%的不良反應

系統/器官類別不良反應	Topiramate 50 毫克/日（N=227）%	Topiramate 100 毫克/日（N=374）%	Topiramate 200 毫克/日（N=501）%	安慰劑（N=436）%
代謝與營養異常				
厭食	3.5	7.5	7.2	3.0
食慾降低	5.7	7.0	6.8	3.0
精神性異常				
失眠	4.8	7.0	5.6	3.9
焦慮	4.0	5.3	5.0	1.8
語言表達障礙	6.6	5.1	5.2	1.4
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
顫抖	1.3	1.9	2.4	1.4
平衡障礙	0.4	1.3	0.4	0
心智功能減退	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
腹脹	0	1.3	0.2	0.2
胃部不適	2.2	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。

其它臨床試驗的資料－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)的不良反應如表 6 所示。

表6：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
代謝與營養異常
高血氯性酸中毒、低血鉀、食慾增加、代謝性酸中毒、劇渴
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、喪失性慾、躁症、睡眠中斷型失眠、高潮感降低、恐慌發作、恐慌症、恐慌反應、妄想症、重複行為、閱讀障礙、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、癲癇發作先兆、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、痙攣、意識程度下降、姿勢性頭暈、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、大發作型痙攣、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、嗅覺倒錯、睡眠品質不良、暈厥前兆、重複性言語、感覺障礙、感覺喪失、木僵、暈厥、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
心搏徐緩、竇性心搏徐緩、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、副鼻竇分泌過盛
胃腸道異常
腹部不適、下腹疼痛、腹部觸痛、口臭、上腹不適、脹氣、舌痛、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、局部性蕁麻疹
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
嗜伊性白血球增多症、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
代謝與營養異常
高血氯性酸中毒、低血鉀、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、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、痙攣、發音困難、味覺障礙、大發作型痙攣、感覺遲鈍、心智功能減退、眼球震顫、嗅覺倒錯、睡眠品質不良、精神運動過度活躍、精神運動功能減退、暈厥、顫抖
眼睛異常
複視、淚液分泌增加、視覺模糊
耳朵及內耳異常
耳朵疼痛
心臟異常
心悸、竇性心搏徐緩
血管異常
直立性低血壓
呼吸道、胸腔及縱膈異常
鼻塞、副鼻竇分泌過盛、流鼻水
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”欄】。在雙盲臨床試驗中，低血鉀被定義為血清鉀濃度降低至 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慣用方式來表示：

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

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	
極罕見	鼻咽炎
血液與淋巴系統異常	
極罕見	嗜中性白血球減少症
免疫系統異常	
極罕見	過敏性水腫
代謝和營養異常	
極罕見	高血氨症
極罕見	高血氨性腦病變
精神性異常	
極罕見	絕望感
眼睛異常	
極罕見	眼睛感覺異常
極罕見	閉角性青光眼
未知	結膜水腫
未知	眼睛運動障礙
未知	黃斑部病變
呼吸道、胸腔及縱膈異常	
極罕見	咳嗽
皮膚與皮下組織異常	
極罕見	多形性紅斑
極罕見	眼周水腫
極罕見	Stevens-Johnson 症候群
極罕見	毒性表皮壞死溶解症
肌肉骨骼與結締組織異常	
極罕見	關節腫脹
極罕見	四肢不適
腎臟與泌尿系統異常	
極罕見	腎小管性酸中毒
極罕見	腎鈣質沉積症
全身性異常與投藥部位症狀	
極罕見	過敏性水腫
代謝和營養異常	
極罕見	高血氨症
極罕見	高血氨性腦病變
精神性異常	
極罕見	絕望感
眼睛異常	
極罕見	眼睛感覺異常
極罕見	閉角性青光眼
極罕見	結膜水腫
極罕見	眼睛運動障礙
極罕見	眼瞼水腫
極罕見	黃斑部病變
極罕見	近視
呼吸道、胸腔及縱膈異常	
極罕見	咳嗽
皮膚與皮下組織異常	
極罕見	多形性紅斑
極罕見	眼周水腫
極罕見	Stevens-Johnson 症候群
極罕見	毒性表皮壞死溶解症
肌肉骨骼與結締組織異常	
極罕見	關節腫脹
極罕見	四肢不適
腎臟與泌尿系統異常	
極罕見	腎小管性酸中毒
極罕見	腎鈣質沉積症
全身性異常與投藥部位症狀	
極罕見	全身性水腫
極罕見	類流行性感冒症狀
檢查發現	
極罕見	體重增加

表 9：在 Topiramate 的上市後使用期間所發現的不良反應，依據以自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	
極常見	鼻咽炎*
血液與淋巴系統異常	
罕見	嗜中性白血球減少症
免疫系統異常	
未知	過敏性水腫
代謝和營養異常	
罕見	高血氨症
罕見	高血氨性腦病變†
精神性異常	
罕見	絕望感
眼睛異常	
罕見	眼睛感覺異常
罕見	眼瞼水腫
罕見	近視
未知	閉角性青光眼
未知	結膜水腫
未知	眼睛運動障礙
未知	黃斑部病變
呼吸道、胸腔及縱膈異常	
常見	咳嗽
皮膚與皮下組織異常	
罕見	多形性紅斑
罕見	眼周水腫
罕見	Stevens-Johnson 症候群
未知	毒性表皮壞死溶解症
肌肉骨骼與結締組織異常	
不常見	關節腫脹
罕見	四肢不適
腎臟與泌尿系統異常	
常見	腎鈣質沉積症
罕見	腎小管性酸中毒
全身性異常與投藥部位症狀	
不常見	類流行性感冒症狀
未知	全身性水腫
檢查發現	
常見	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。

† 頻率的計算是使用“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/n 95%信任區間。

【過量】(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、腹痛、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 過量會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 96~100 g 而住院，持續昏迷 20~24 小時，隨後 3~4 天完全康復。

治療

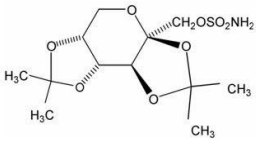
如果服用過量，應停用 topiramate 並給予一般的支持性療法直到臨床毒性降低或消除。血液透析曾顯示是種將 topiramate 自身體移除的有效方式。病人須給與充足的水份。

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。

【藥理特性】(依文獻記載)

化學性質

Topiramate 其化學名為 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-β-D-fructopyranose sulfamate。分子式為 $C_{12}H_{21}NO_8S$，分子量為 339.36。結構式如下：



Topiramate 為一種味苦的白色結晶粉末。Topiramate 極易溶於含氫氧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 9.8 mg/mL，飽和水溶液的 pH 值為 6.3。

藥效學

藥物治療學分類：其他抗癲癇藥品，ATC Code ：N03AX11

Topiramate 為含 sulfamate 取代基的單醣類。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覆誘發的動作電位，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，也會增強 GABA 誘發氯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 (會調節 $GABA_A$ 接受體)的相異處。

因為 topiramate 的抗癲癇作用迥異於 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 為易興奮作用的胺基酸(glutamate)的亞型接受體，但對 N-methyl-D-asparate (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 1 μM-200 μM，大約在濃度為 1 μM-10 μM 時便可見其活性。

此外，topiramate 會抑制某些 carbonic anhydrase 同功酶。但此藥理作用遠弱於一種已知的 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。亦會影響嚙齒類動物的癲癇，包括自發性癲癇小鼠(SER)的陣攣及似失神發作，及刺激杏仁核或使全腦性缺血而誘發小鼠產生的強直及陣攣發作。Topiramate 對 $GABA_A$ 接受體拮抗劑 pentylenetetrazole 所誘發的陣攣發作僅有微弱的阻斷作用。

研究小鼠併用 topiramate 及 carbamazepine 或 phenobarbital 顯示有協同抗癲癇活性，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。

癲癇臨床試驗

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攣癲癇的輔助治療，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六歲以上兒童的療效。

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 topiramate 400 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攣癲癇、直到最後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攣癲癇之時間的比較。比較 Kaplan-Meier 存活曲線之時間到初次發作，topiramate 400 mg/day 優於 topiramate 50 mg/day (p=0.0002，log rank 試驗)。治療組偏好較高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，藉由繼續每週之劑量增加計劃，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，各個受試者次團體關於發生首次發作的時間之治療效果是一致的。

在 YI 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，相較於低劑量組的則為 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)和三個血漿 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-105 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差異之 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 YI 和 EPMN-104 雙盲期間的病人(n=207；32 人的年齡≤16 歲)會加入長期的延長研究。大部分的病人會接受 topiramate 達 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，除非無耐受性阻止期增加。在第六個研究中(119)，topiramate 25 或 50 mg/day 起始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 [a]

			Topiramate 目標劑量(mg/day)				
計劃書	穩定期間的劑量	安慰劑 [b]	200	400	600	800	1000
YD	N	42	42	40	41	--	--
	平均劑量	5.9	200	390	556	--	--
	中位劑量	6	200	400	600	--	--
YE	N	44	--	--	40	45	40
	平均劑量	9.7	--	--	544	739	796
	中位劑量	10	--	--	600	800	1000
Y1	N	23	--	19	--	--	--
	平均劑量	3.8	--	395	--	--	--
	中位劑量	4	--	400	--	--	--
Y2	N	30	--	--	28	--	--
	平均劑量	5.7	--	--	522	--	--
	中位劑量	6	--	--	600	--	--
Y3	N	28	--	--	--	25	--
	平均劑量	7.9	--	--	--	568	--
	中位劑量	8	--	--	--	600	--
119	N	90	157	--	--	--	--
	平均劑量	8	200	--	--	--	--
	中位劑量	8	200	--	--	--	--

[a] 劑量－反應試驗並無執行於其他適應症或兒童局部性發作。

[b] 安慰劑劑量是以給予錠劑顆數呈現，目標劑量說明如下：試驗計劃書 Y1，4 顆錠劑/天；試驗計劃書 YD 及 Y2，6 顆錠劑/天；試驗計劃書 Y3 及 119，8 顆錠劑/天；試驗計劃書 YE，10 顆錠劑/天。

用於進行癲癇輔助治療的成人建議劑量為 200-400 毫克/日。

有局部發作的 2-16 歲兒童病人

一個多中心、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 2-16 歲兒童病人輔助治療的有效性，比較 topiramate 和安慰劑用於有局部發作病史的病人，併有或不併有次發性大發作。

參與該試驗的病人會使用 topiramate 錠劑或安慰劑以外最多兩種抗癲癇藥物(AEDs)。在這個試驗中，病人在接受治療前的 8 週期間會藉由其併用的抗癲癇藥物(AEDs)之最適劑量來穩定病情。病人治療之前至少已有六次局部發作，併有或未併有次發性全身性發作，在治療前階段期間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 topiramate 錠劑。

在隨機分配後，病人開始治療的雙盲階段。病人接受藥物從每天 25 或 50 mg 開始；這些劑量隨後以隔週 25 mg 至 150 mg/day 增加，直到達到根據病人體重為約為每天 6 mg/kg 的 125、175、225 或 400 mg/day 指定劑量，除非無耐受性阻止期增加。在決定最適劑量後，病人進入一個 8 週的穩定期。

原發性全身性強直陣攣癲癇病人的對照試驗

一個多中心、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 2 歲及以上原發性全身性強直陣攣癲癇病人輔助治療的有效性，比較單一劑量 topiramate 和安慰劑。

參與該試驗的病人會使用 topiramate 錠劑或安慰劑以外最多兩種抗癲癇藥物(AEDs)。病人在接受治療前的 8 週期間會藉由其併用的抗癲癇藥物(AEDs)之最適劑量來穩定病情。病人治療之前至少已有三次原發性全身性強直陣攣癲癇，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 topiramate。

在隨機分配後，病人開始治療的雙盲階段。病人接受藥物從每天 50 mg 開始達四週；該劑量隨後以隔週 50 mg 至 150 mg/day 增加，直到達到根據病人體重為約為每天 6 mg/kg 的 175、225 或 400 mg/day 指定劑量，除非無耐受性阻止期增加。在決定最適劑量後，病人進入一個 12 週的穩定期。

Lennox-Gastaut 症狀病人的對照試驗

一個多中心、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 2 歲及以上發作併有 Lennox-Gastaut 症狀輔助治療的有效性，比較單一劑量 topiramate 和安慰劑。

參與該試驗的病人會使用 topiramate 或安慰劑以外最多兩種抗癲癇藥物(AEDs)。參與試驗前每個月至少會經歷 60 次發作的病人，在接受治療前的 4 週期間會藉由其併用的抗癲癇藥物(AEDs)之最適劑量來穩定病情。隨後，病人除了他們其它的抗癲癇藥物(AEDs)以外，會被隨機分配到安慰劑組或 topiramate。病人接受藥物從每天 1 mg/kg 開始達一週；該劑量隨後增加到每天 3 mg/day 達一週，隨後變為每天 6 mg/kg。在決定最適劑量後，病人進入一個 8 週的穩定期。有效性的主要指標為降低發作的百分比降低及父母對發作嚴重程度的全盤評估。

在所有以 topiramate 為後入加入藥物的試驗中，在雙盲期間全程測量從未接受治療起的發作速度降低。每個研究之治療組的發作速度之中位數百分比降低及反應速度(至少降低 50%的病人)如表 11 所示。如上所述，在 Lennox-Gastaut 試驗亦估計發作嚴重程度的全盤改善。

表 11： 雙盲、以安慰劑為對照組、Topiramate 為加入藥物的癲癇試驗療效結果

			Topiramate 目標劑量 (mg/day)					
計劃書	療效結果	安慰劑	200	400	600	800	1000	≈6 mg/kg/day [s]
成人的局部發作研究								
	N	45	45	45	46	–	–	–
YD	中位數%降低	11.6	27.2 [a]	47.5 [b]	44.7 [c]	–	–	–
	%有反應	18	24	44 [d]	46 [d]	–	–	–
	N	47	–	–	48	48	47	–
YE	中位數%降低	1.7	–	–	40.8 [c]	41.0 [c]	36.0 [c]	–
	%有反應	9	–	–	40 [c]	41 [c]	36 [d]	–
	N	24	–	23	–	–	–	–
Y1	中位數%降低	1.1	–	40.7 [a]	–	–	–	–
	%有反應	8	–	35 [d]	–	–	–	–
	N	30	–	–	30	–	–	–
Y2	中位數%降低	-12.2	–	–	46.4 [f]	–	–	–
	%有反應	10	–	–	47 [c]	–	–	–
	N	28	–	–	–	28	–	–
Y3	中位數%降低	-20.6	–	–	–	24.3 [c]	–	–
	%有反應	0	–	–	–	43 [c]	–	–
	N	91	168	–	–	–	–	–
119	中位數%降低	20.0	44.2 [c]	–	–	–	–	–
	%有反應	24	45 [c]	–	–	–	–	–
兒童病人的研究								
	N	45	–	–	–	–	–	41
YP	中位數%降低	10.5	–	–	–	–	–	33.1 [d]
	%有反應	20	–	–	–	–	–	39
原發性全身性強直陣攣								
	N	40	–	–	–	–	–	39
YTC	中位數%降低	9.0	–	–	–	–	–	56.7 [d]
	%有反應	20	–	–	–	–	–	56 [c]
Lennox-Gastaut 症候群 [i]								
	N	49	–	–	–	–	–	46
YL	中位數%降低	-5.1	–	–	–	–	–	14.8 [d]
	%有反應	14	–	–	–	–	–	28 [g]
	癲癇嚴重度改善	28	–	–	–	–	–	52 [d]

與安慰劑比較：[a]p=0.080 ；[b]p ≤ 0.010 ；[c]p ≤ 0.001；[d]p ≤ 0.050 ；[e]p ≤ 0.065 ；[f]p ≤ 0.005 ；[g]p ≤ 0.071 ；

[h]PGTC 發作的中位數%降低和%有反應；

[i] 降低發作的中位數%降低和%有反應，即 tonic 或 atonic 發作

[j] 與未治療前相比，有些微、很多或非常有改善的受試者百分比。

[*]對計劃書 YP 和 YTC 而言，計劃書註明的目標劑量(< 9.3 mg/kg/day)之指定是根據病人體重對應於每天約 6 mg/kg 的劑量；這些劑量對應於 125、175、225 和 400 mg/day 的劑量。

往下分析 Topiramate 錠劑在這些研究中的抗癲癇療效，顯示性別、種族、年齡、治療前發作速度或併用的抗癲癇藥物不是會產生差異的函數。

偏頭痛臨床試驗

評估 Topiramate 用於預防偏頭痛之療效的臨床研究計劃包括兩個在北美所執行的多中心、隨機分組、雙盲、以安慰劑為對照組、平行樞紐試驗(MIGR-001 和 MIGR-002)。主要的療效指標為降低偏頭痛頭痛頻率，是藉由測量每個 Topiramate 治療組病人的治療前到雙盲治療期間這四週的偏頭痛比率變化，以和這群擬治療病人當中服用安慰劑的病人相比較。

集結這兩個樞紐試驗的結果評估 Topiramate 每日劑量為 50 mg(N=233)、100 mg(N=244)和 200 mg(N=228)，發現平均每月偏頭痛期間比率的中位數百分比降低分別為 35%、51%及 49%，安慰劑組則為 21%(N=229)。100 和 200 mg/day 的 Topiramate 在統計學上優於安慰劑。值得注意的是 27%服用 Topiramate 100 mg/day 的病人達到至少 75%的偏頭痛頻率降低，其中 52%達到至少 50%的偏頭痛頻率降低。

另一個額外的支持性研究，MIGR-003 顯示 Topiramate 100 mg/day 在療效上與 propranolol 160 mg/day 是可相比的。使用這兩種藥物的病人在主要療效指標上未有統計學上顯著差異。

藥物動力學

Topiramate 錠劑及分散型膠囊具相同的生體相等性。

Topiramate 的藥物動力學性質與其它抗癲癇藥物(AEDs)相比有半衰期長、線性藥物動力學、主要經由腎臟清除、與蛋白質的結合不顯著及不具臨床相關活性代謝物的特性。

Topiramate 不是藥物代謝酵素的強力誘導劑，不需與食物併服且毋需對 topiramate 血漿濃度作例行監測。臨床研究中，血漿濃度與其藥效或不良反應未有一致的關係。

吸收

Topiramate 能迅速且有效妥善被吸收。健康個體口服 100 mgtopiramate 會在 2~3 小時內(T_{max})達到平均最高血中濃度(C_{max}) 1.5 mg/mL。由尿液的放射活性研究中發現 100 毫克 ^{14}C topiramate 的平均吸收率至少為 81%。食物對 topiramate 生體可用率的影響不具顯著臨床意義。

分佈

通常 13-17%的 topiramate 會與血漿蛋白質結合。曾觀察到在 topiramate 血漿濃度超過 4μg/mL 時，topiramate 在紅血球內/上的結合可達飽和。分佈體積與劑量成反比。單次劑量 100~1200 mg 投與後，所測到的分佈體積為 0.55-0.8 L/kg。分佈體積會因性別而異。女性的 topiramate 分佈體積約為男性的 50%，可歸因於女性的身體脂肪百分比較男性為高，不具臨床重要性。

代謝

Topiramate 在健康自願者體內不會完全被代謝(=20%)。同時併用會誘導藥物代謝酵素的其它抗癲癇藥物，會使 topiramate 的代謝比例增至 50%。經由人類的血漿、尿液及糞便中，可分離並鑑識出六種不同的 topiramate 代謝物。投與 ^{14}C-topiramate 後每種代謝物的放射活性少於總排除量的 3%。其中有兩種仍保有 topiramate 大部分架構的代謝物，經測試發現其抗癲癇作用微弱或不具抗癲癇活性。

排泄

人體對原型 topiramate 及其代謝物的排除途徑主要是經由腎臟(至少為 81%的劑量)。約有 66%的 ^{14}C-topiramate 劑量會在四天內以原型自尿液排出。重覆每天服用兩次 topiramate，每次 50 mg 和 100 mg，平均血漿清除率分別約為 18 mL/min 及 17 mL/min。未有證據顯示 topiramate 有腎小管再吸收情形。小鼠併用 topiramate 和 probenicid 曾有 topiramate 腎清除率顯著增加情形亦可支持上述理論。整體而言，人類口服 topiramate 的血漿清除率約為 20-30 mL/min。

Topiramate 的血漿濃度個體間差異性低，因此其藥物動力學易於預測。血漿清除率為常數值，血漿濃度曲線下面積的增加亦與劑量之增加成比例，單次口服劑量 100-400 mg，topiramate 的藥物動力學會呈線性關係，腎功能正常病人在 4-8 天內會達到穩定態血中濃度。健康個體連續每天口服給藥兩次，每次 100 mg，平均 C_{max} 為 6.76 mg/mL。半衰期約為 21 小時。

與其他抗癲癇藥物(AEDs)併用

每日二次，每次 100~400 mg topiramate 連續給藥且併用 phenytoin 或 carbamazepine，topiramate 呈現血漿濃度的增加與本藥之劑量成比例。

特殊族群

未滿十二歲兒童

如同接受 topiramate 為後來加入藥物的成年人，兒童的 topiramate 藥物動力學是線性的，清除率與劑量無關且穩定態血漿濃度的增加與劑量成比例。然而，兒童有較高的清除率及較短的排除半衰期。因此，相同的 mg/kg 劑量下，兒童的 topiramate 血漿濃度會較成人低。與成人一樣，併用會誘導肝臟酵素的抗癲癇藥物(AEDs)會降低 topiramate 之穩定態血漿濃度。

老人病人

未罹患腎病的老年病人，其 topiramate 血漿清除率不會改變。

腎功能不全

腎功能不全病人(Cl_{CR} ≤ 70 mL/min)的 topiramate 血漿清除率及腎清除率會降低，因此，可預期腎功能不全病人會比腎功能正常族群具有較高的 topiramate 穩定態血中濃度。此外，腎功能不全病人會需要較長的時間才會達到穩定態(steady-state)，因此在中度和重度腎功能不全病人，建議投與一半的起始和維持劑量。【見“用法用量－特殊族群”欄】

在透析過程中，topiramate 可有效地從血漿中被移除。透析時間延長可能造成 topiramate 濃度下降至低於維持抗癲癇的效果。為了避免在透析過程中，topiramate 血中濃度快速下降，因此補充投與 topiramate 是需要的。實際調整劑量應考慮(1)透析時間(2)透析儀器的清除率(3)透析病人的 topiramate 腎清除率。

肝功能不全

在中度至重度肝功能不全病人的 topiramate 血漿清除率平均減少 26%。因此，topiramate 應小心投與於肝功能不全病人族群。

【臨床試驗前安全性資料】(依文獻記載)

小鼠、大鼠、狗及兔子對 topiramate 的急性投與和長期投與，皆具良好耐受性。胃部上皮細胞增殖僅見於囓齒類，且小鼠停止用藥九個月後該現象會消失。

致癌性及致突變性

膀胱中源自平滑肌細胞的腫瘤僅見於小白鼠(連續 21 個月口服劑量高達 300 mg/kg)且僅見於該品種。因未有相對的人體試驗報告，該現象被認為不具臨床相關性。小鼠的致癌性試驗未發現此種現象(連續 24 個月口服劑量高達 120mg/kg/day)。在這些研究所觀察到的其他 topiramate 毒理及病理作用可能與其對藥物代謝酵素的微弱誘導作用及對 carbonic anhydrase 的微弱抑制作用有關。

在一連串研究致遺傳突變性的活體及離體試驗中，未發現 topiramate 具生殖毒性。

生殖及發育毒性

如同其它的抗癲癇藥物，topiramate 對小鼠、大鼠及兔子有致畸胎性。小白鼠的胎兒體重及骨頭骨化作用在母體服 500 mg/kg/day 劑量時會降低且併有母體毒性。接受 topiramate 藥物(20、100 及 500 mg/kg/day)治療的所有小白鼠，整體胎畸形數目會增加，但未有顯著的不同。且就整體或特定型式之畸形而言，並未發現有劑量－反應關係，顯示其它因素如母體毒性等可能亦有關連。

劑量相關性母體毒性及胚/胎毒性(降低胎兒體重和/或骨骼骨化作用)在劑量低至 20 mg/kg/day 時曾見於小鼠。且在劑量超過 400 mg/kg/day 時有致畸胎作用(肋骨及趾骨減少)。劑量相關性母體毒性在劑量低至 10 mg/kg/day 時曾見於兔子，劑量低至 35 mg/kg/day 時有胚/胎毒性(增加死亡率)且在劑量為 120 mg/kg/day 時有致畸胎作用(肋骨及脊椎骨畸形)。

Topiramate 對大鼠及兔子所造成的致畸胎作用與 carbonic anhydrase 抑制劑相同，但與人類的畸形沒有相關性。在母鼠懷孕期及哺乳期給與 20 mg/kg/day 或 100 mg/kg/day 的 topiramate，可觀察到 topiramate 對生長的影響為幼鼠在出生時及餵以母乳時體重皆較輕。Topiramate 會穿過大鼠的胎盤屏障。

在年幼大鼠的成長發育過程中(對照到人類嬰兒、兒童、青少年時期)，給予 topiramate 300 mg/kg/day 時，產生與成年動物相似的毒性(因減少進食而造成體重減輕，肝細胞肝小葉中心肥大，在膀胱泌尿上皮些微增生)。對於長骨(脛骨)生長或骨質密度(股骨)，斷奶前及生殖發展，神經發育(包含記憶及學習評估)，交配及受孕，或受孕子宮解剖評估上，均未發現有相關影響。

生殖力

縱使母體及父系毒性低至 8 mg/kg/day，雄性或雌性小鼠接受高達 100 mg/kg/day 的劑量仍未發現會影響生殖力。

【其他資料】

賦形劑

100 毫克：

Microcrystalline cellulose Ph. Eur., Lactose anhydrous Ph. Eur., Sodium starch glycolate (Type-A) Ph. Eur., Magnesium stearate Ph. Eur., Silica, colloidal anhydrous Ph. Eur., Opadry 15B 82744 Yellow, Purified Water Ph. Eur.。

50 毫克：

Microcrystalline cellulose Ph. Eur., Lactose anhydrous Ph. Eur., Sodium starch glycolate (Type-A) Ph. Eur., Magnesium stearate Ph. Eur., Silica, colloidal anhydrous Ph. Eur., Opadry White 15 B 52000 Yellow, Purified Water Ph. Eur.。

配伍禁忌

未知。

貯存

貯於乾燥處。貯存溫度不超過 25℃。

【包裝】

妥癲平膜衣錠 100 毫克：2~1000 錠 Al-Al 鋁箔盒裝。

妥癲平膜衣錠 50 毫克：2~1000 錠 Al-Al 鋁箔盒裝、2~1000 錠塑膠瓶裝。

製造廠：Cadila Healthcare Limited

廠　址：Plot No. 417, 419, 420, Sarkhej-Bavla National Highway No. 8A, Village-Moraiya, Tal-Sanand, Dist. Ahmedabad-382 210, India

藥商：毅有生技醫藥股份有限公司

地址：台北市信義區基隆路二段 137 號 3 樓

修訂日期： Feb 2021