

妥泰[®] 膜衣錠

Topamax[®] Film-Coated Tablets

25公絲	25mg	衛署藥輸字第022509號
50公絲	50mg	衛署藥輸字第022507號
100公絲	100mg	衛署藥輸字第022508號
200公絲	200mg	衛署藥輸字第022510號

[概述]

抗癲癇劑

[成份]

主成份: Topiramate

賦形劑: Lactose Hydrated EP, Pregelatinized Starch (Modified) EP, Pregelatinized Starch EP, Purified Water, Carnuba Wax EP, Microcrystalline Cellulose EP, Sodium Starch Glycolate EP, Magnesium Stearate EP, Opadry 白、黃、粉紅、紅色(依顏色的不同, 含有hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, propylene glycol,

synthetic iron oxide及polysorbate 80) White, Yellow, Pink, Red。TOPAMAX (topiramate)口服錠劑含有25、50、100、200公絲四種劑量。

TOPAMAX各劑量的外觀如下:

25mg: 白色圓形包衣錠, 一面印有"Top", 另一面印有"25"。

50mg: 淺黃色圓形包衣錠, 一面印有"Top", 另一面印有"50"。

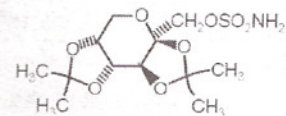
100mg: 黃色圓形包衣錠, 一面印有"Top", 另一面印有"100"。

200mg: 橙紅色圓形包衣錠, 一面印有"Top", 另一面印有"200"。

[藥理特性]

化學性質

Topiramate是種嶄新的抗癲癇藥物, 其化學名為2,3,4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-β-D-fructopyranose sulfamate。分子式為C₁₂H₂₁NO₈S, 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9.8mg/mL, 飽和水溶液的pH值為6.3。

藥效學

Topiramate是種嶄新的抗癲癇藥物, 為含sulfamate取代基的單醣類。未知topiramate抗癲癇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)所活化的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啓時間, 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kinate活化kinate/AMAP (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)的能力, kinate/AMAP為易起異化作用的胺基酸(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的藥效與濃度有關, 活性濃度範圍值為1 μM-200 μM, topiramate濃度為1 μM-10 μM時其活性最弱。此外, topiramate會抑制某些carbonic anhydrase酵素。此藥理作用遠遜於一種已知的carbonic anhydrase抑制劑acetazolamide, 因此不被視為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。亦會影響啮齒類動物的癲癇, 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pentylentetrazole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TOPAMAX(topiramate)錠劑和TOPAMAX(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Y1研究中, 一個單一中心研究, 年齡為15-63歲的頑抗性局部發作病人轉換成TOPAMAX 單一治療100 mg/day或1000 mg/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TOPAMAX 100或200 mg/day 或標準抗癲癇療法(carbamazepine或valproate)。TOPAMAX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Y1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TOPAMAX達2至5年。在這些研究中, 長期給予TOPAMAX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TOPAMAX會降低TOPAMAX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TOPAMAX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，會被隨機分配到安慰劑組或某個劑量的TOPAMAX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100mg或200mg/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一所示。

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TOPAMAX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，會被隨機分配到安慰劑組或TOPAMAX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6mg/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TOPAMAX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，會被隨機分配到安慰劑組或TOPAMAX。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50mg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400mg/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TOPAMAX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以外，會被隨機分配到安慰劑組或TOPAMAX。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為後來加入藥物的試驗中，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)如表二所示。如上所述，在Lennox-Gastaut試驗亦估計發作嚴重程度的全盤改善。

表2：雙盲、以安慰劑為對照組、TOPAMAX為加入藥物的癲癇試驗療效結果

計劃書	療效結果	安慰劑	Topamax目標劑量 (mg/day)					
			200	400	600	800	1,000	~16 mg/kg/day*
成人的局部發作研究		45	45	45	--	--	--	--
YD	N	11.6	27.2a	47.5b	--	--	--	--
	中位數%降低	18	24	44d	--	--	--	--
	%有反應	47	--	--	48	48	47	--
YE	N	1.7	--	--	40.8c	41.0c	36.0c	--
	中位數%降低	9	--	--	40c	41c	36d	--
	%有反應	24	--	--	23	--	--	--
Y1	N	1.1	--	--	40.7e	--	--	--
	中位數%降低	8	--	--	35d	--	--	--
	%有反應	30	--	--	30	--	--	--
Y2	N	-12.2	--	--	46.4f	--	--	--
	中位數%降低	10	--	--	47c	--	--	--
	%有反應	28	--	--	--	28	--	--
Y3	N	-20.6	--	--	--	24.3c	--	--
	中位數%降低	0	--	--	--	43c	--	--
	%有反應	91	168	--	--	--	--	--
119	N	20.0	44.2c	--	--	--	--	--
	中位數%降低	24	45c	--	--	--	--	--
	%有反應							
兒童病人的研究		45	--	--	--	--	--	41
YP	N	10.5	--	--	--	--	--	33.1d
	中位數%降低	20	--	--	--	--	--	39
	%有反應							
原發性全身性強直陣攣		40	--	--	--	--	--	39
YTC	N	9.0	--	--	--	--	--	56.7d
	中位數%降低	20	--	--	--	--	--	56c
	%有反應							
Lennox-Gastaut症候群i		49	--	--	--	--	--	46
YL	N	-5.1	--	--	--	--	--	14.8d
	中位數%降低	14	--	--	--	--	--	28g
	%有反應	28	--	--	--	--	--	52d
	癲癇嚴重度改善							

與安慰劑比較：^ap=0.080；^bp≤0.010；^cp≤0.001；^dp≤0.050；^ep=0.065；^fp≤0.005；^gp=0.071；

^hPGTC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TOPAMAX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TOPAMAX用於預防偏頭痛的臨床研發計劃包括兩個在北美執行的多中心、隨機分配、雙盲、以安慰劑為對照組、平行組樞紐試驗(MIGR-

001和MIGR-002)。主要的療效指標為降低偏頭痛頻率，是藉由測量欲治療 (ITT)族群的每個TOPAMAX治療組與安慰劑相比從治療開始前到雙盲治療階段的4週偏頭痛比率變化。這兩個樞紐試驗的集結結果評估TOPAMAX劑量為50(N=233)、100 (N=244)和200 mg/day (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%和49%，安慰劑組則為21%(N=229)。TOPAMAX 100和200 mg/day在統計學上優於安慰劑。值得注意的是，27%給予TOPAMAX 100 mg/day的病人達到至少75%的偏頭痛頻率降低，同時52%達到至少50%的降低。額外的支持性研究，MIGR-003，顯示TOPAMAX 100 mg/day在療效上與propranolol 160 mg/day是可以比較的。這兩組的主要療效指標未有具統計意義的差異。

藥物動力學

Topiramate的藥物動力學性質與其它抗癲癇藥物相比有半衰期長、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不是藥物代謝酶的強力誘導劑，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副作用未有一致的關係。

Topiramate能迅速且有效妥善被吸收。健康個體口服100mg topiramate會在2~3小時內(T_{max})達到平均最高血中濃度(C_{max})1.5mg/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。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4 mg/mL達飽和時，topiramate在紅血球內/上的結合能力低。分佈體積與劑量成反比。單次劑量100-1200mg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比較男性為高，不具臨床重要性。

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酶的其它抗癲癇藥物，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、定其特性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。

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50mg和100mg，平均血漿清除率分別約為18mL/min及17mL/min。未有證據顯示topiramate有腎小管再吸收情形。小鼠併用topiramate 和probenecid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20-30mL/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。在血漿清除率為常數值及健康個體的血漿濃度曲線下面積的增加與單次口服劑量100-400mg成比例時，topiramate的藥物動力學會成線性關係。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100mg，平均 C_{max} 為6.76mg/mL。半衰期約為21小時。

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

腎功能不全病人($Cl_{cr} \leq 60$ mL/min)的topiramate血漿清除率及腎清除率會降低，且末期腎病病人的血漿清除率亦會降低。

中度至重度肝功能不全病人的topiramate血漿清除率會降低。

未罹患腎病的老年病人，其topiramate血漿清除率不會改變。

未滿十二歲兒童的藥物動力學

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，會誘導肝臟酵素的抗癲癇藥物會降低穩定態血漿濃度。

[臨床試驗前安全性資料]

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齧齒類且小鼠未經治療九週後該現象會消失。

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。因未有相當的人體試驗，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120 mg/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酶的微弱誘導作用及對carbonic anhydrase的微弱抑制作用有關。

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。

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用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整體或某些畸形未發現有劑量-反應關係，顯示其它因素如母體毒性亦有關連。

劑量相關性母體毒性及胎/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時有胎/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。

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

[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。

通則

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。TOPAMAX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。TOPAMAX(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。毋需達到TOPAMAX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TOPAMAX可能需調整phenytoin劑量以達到最佳臨床效果。使用TOPAMAX輔助治療之際加服或停用phenytoin及carbamazepine可能需要調整TOPAMAX的劑量。TOPAMAX不需於餐後服用。

輔助治療

成人

治療須從每晚給藥25-50mg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 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TOPAMAX為後來加入藥物的臨床試驗，發現200mg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200-400mg，分兩次服用。某些病人的每日劑量曾高達1600mg/day。

因為TOPAMAX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TOPAMAX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"欄)。

二歲以上兒童

以TOPAMAX(topiramate)為後來加入藥物時，每日建議總劑量約為5~9 mg/kg/day，分兩次服用。第一週每晚服用25mg(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1~3mg/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30mg/kg/day時，病人通常都有良好耐受度。

單一治療

通則

當停用併用的抗癲癇藥物而採用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併用的抗癲癇藥物，除非基於安全考量需要突然停用併用的抗癲癇藥物。

停用酵素誘導藥物，TOPAMAX濃度會增加。可能須依臨床狀況降低TOPAMAX劑量。

成人

決定最適劑量須從連續一週，每晚給藥25mg開始。隨後，每週或每兩週以25或50mg/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100mg/day，每日建議劑量的上限為500mg。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1000mg/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。

兒童

二歲以上兒童的治療須始於第一週，每晚給藥0.5~1mg/kg。隨後一週或兩週，以0.5~1mg/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3~6mg/kg/day，每日建議劑量的上限為500mg。剛被診斷確定為局部小發作的兒童曾使用過高達500mg/day的劑量。

偏頭痛

決定最適劑量須從連續一週，每晚給藥25mg開始。隨後每週以25mg/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。使用topiramate預防偏頭痛的每日建議劑量為100mg/day，分兩次等量服用。某些病人每日使用50mg/day的劑量可能即有療效。某些病人的每日劑量曾高達200mg/day。須依臨床效果來決定劑量及調整速度。

[禁忌症]

對本品的任一成份過敏者。

孕婦禁止使用。

[使用上的特殊警語及注意事項]

無論病人是否有發作或癲癇病史，抗癲癇藥物包括TOPAMAX，需逐漸停藥以降低發作的可能性或發作頻率增加。在臨床試驗中，癲癇成人逐漸遞減50~100mg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TOPAMAX。在醫療上需要立刻停用TOPAMAX的情況下，建議要有適當的監護。

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來調整劑量(即癲癇的控制、副作用的避免)，且已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。

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(如下敘述)。在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"副作用"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

Topiramate雙盲臨床試驗用於核准及研究中適應症，使用topiramate發生自殺傾向的比率為0.003(13事件/3999病人年)，安慰劑組則為0(0事件/1430病人年)。曾有一個參與雙極性異常試驗使用topiramate的病人自殺成功的報告。

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。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。

肝機能降低

肝機能不全患者給與topiramate時須謹慎因topiramate的清除率可能會降低。

急性近視及次發性視角閉鎖性青光眼

服用TOPAMAX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。症狀包括視覺敏銳急劇降低和/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。此症狀可能與水晶體及虹膜前端異位併有次發性閉鎖性青光眼所造成的上方血管滲液有關。症狀通常發生於開始TOPAMAX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，兒童及成年病患曾有與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TOPAMAX、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。若不治療任何病因所引起的眼內壓上升，會導致嚴重的後遺症包括永久失明。

代謝性酸血症

高氯血症、非陰離子裂隙、代謝性酸血症(即:未出現呼吸鹼性中毒症，降低的血清重碳酸鹽低於正常參考區間)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。雖然重碳酸鹽的降低可發生在療程的任何時間，但一般而言，會發生在治療的早期。這些降低通常為輕度至中度(成人劑量為100mg/day且兒童劑量約為6mg/kg/day時，平均降低4mmol/L或更多)。病人罕見降低到小於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、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、兒童病人的慢性代謝性酸血症會降低生長速度。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。依據先前已有狀況，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)。

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。

[交互作用]

在這個項目，沒有影響的劑量被定義為不超過15%的變化。

TOPAMAX對其它抗癲癇藥物的影響

將TOPAMAX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phenytoin加入TOPAMAX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。對癲癇病人所作的一個藥物動力學交互作用研究顯示，將100~400mg/day的topiramate加入原先使用之lamotrigine，lamotrigine的穩定態血中濃度不被影響(意指每日327mg的劑量)。

其它抗癲癇藥物對TOPAMAX的影響

Phenytoin及carbamazepine會降低TOPAMAX的血漿濃度。使用TOPAMAX治療時若加入或停用phenytoin或carbamazepine，需調整TOPAMAX的劑量，並依臨床療效決定TOPAMAX的最適劑量。Valproic acid的加入或停用不會顯著改變TOPAMAX的血漿濃度，因此不需調整TOPAMAX劑量。

這些交互作用的結果概述如下表:

併用的抗癲癇藥物	抗癲癇藥物濃度	抗TOPAMAX濃度		
Phenytoin	↔ **	↓	↔	=對血漿濃度沒有影 (<15%的變化)
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓	**	=個別病人的血漿濃度 增加

Valproic acid	↔	↔	↓	=血漿濃度降低
Phenobarbital	↔	NS	NS	=未有研究
Primidone	↔	NS	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TOPAMAX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TOPAMAX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TOPAMAX與酒精或其他中樞神經抑制藥物的併用。建議TOPAMAX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1mg norethindrene (NET)及35mcg ethinyl estradiol (EE)口服避孕藥的健康自願者，不使用TOPAMAX以外的藥物，在TOPAMAX 劑量介於50~200 mg/day間，未發現TOPAMAX 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TOPAMAX 為輔助治療藥物，服用 TOPAMAX 劑量為200, 400及800 mg/day 時EE 的AUC值在統計學上會有癲癇降低，分別為 18% 21%及 30%。在這兩個研究中，TOPAMAX 50mg/day~800mg/day)不會顯著影響 NET的AUC值 雖然 TOPAMAX 劑量為200~800mg/day時與EE 的AUC值降低具劑量相關性，TOPAMAX 劑量為50~200mg/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 TOPAMAX 的病人，需考慮避孕藥效果降低及猛然出血增加的可能性。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。即使沒有猛然出血現象，避孕藥的效果也會降低。

Lithium: 健康自願者併用topiramate 200 mg/day期間曾觀察到其lithium的全身接觸量有減少 (18%的AUC)。雙極性疾患的病人使用topiramate劑量達200 mg/day 時，其lithium 藥物動力學未受影響。然而，topiramate劑量高達600 mg/day時曾觀察到其全身接觸量有增加(26%的AUC)。

Lithium與topiramate併用時須監測lithium濃度。

Risperidone: 健康自願者和雙極性疾患病人在單次給藥和多次給藥情況下所進行的藥物交互作用研究有相同的結果。併用劑量逐漸增加的topiramate 100, 250及400 mg/day, risperidone(給藥劑量介於1~6 mg/day)的全身接觸量會降低(劑量為250和400 mg/day時，分別為16%和33%的穩定態AUC)。曾觀察到所有活性成分(risperidone加上9-hydroxyrisperidone)之藥物動力學有極小的變化，且9-hydroxyrisperidone之藥物動力學未有變化。Risperidone所有活性成分或topiramate之全身接觸量未有具臨床意義之變化，因此該交互作用不太可能具臨床意義。

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 q24h)及Topiramate(96mg q12h)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，降低程度大於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併服用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_{0-12h}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TOPAMAX，須小心注意其例行監測以充分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_τ, 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_{τ,ss}會分別減少13%及16%，且活性keto-代謝物的C_{max,ss}及AUC_{τ,ss}會減少60%。未知這些發現的臨床意義為何。當TOPAMAX加入pioglitazone治療或pioglitazone加入TOPAMAX治療時，須小心注意其例行監測以充分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 (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

TOPAMAX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TOPAMAX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。這個不良反應不是肇因於藥物動力學交互作用。尚未確定高尿酸症與 topiramate 單一治療或与其它抗癲癇藥物併用治療之關連性。

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

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 50mg q12h)的C _{max} 增加17%	C _{max} 增加16%，AUC增加17%(80mg propranolol q12h)
Sumatriptan(口服及皮下)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	↔ Diltiazem的AUC增加25%和DEA增加18%，且DEM為↔	AUC增加20%
Venlafaxine	↔	↔
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(變化≤15%)

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]

懷孕期間的使用

在臨床試驗前研究中，topiramate對小鼠、大鼠及兔子有致畸胎性。Topiramate會穿過大鼠的胎盤屏障。未有懷孕婦女使用TOPAMAX的研究。然而，懷孕期間只有在預期利益超過潛在傷害時，才能使用TOPAMAX。

授乳期間的使用

Topiramate會分泌到授乳大鼠的乳汁內。對照試驗未曾評估過topiramate分泌到人體乳汁的問題。對病人有限的觀察顯示topiramate會大量分泌至乳汁。因為很多藥物都會分泌到人體乳汁內，要考慮該藥對母親的重要性以決定母親是否需停止授乳或停止用藥。

上市後的使用經驗曾有男嬰在子宮內接觸到topiramate，併有或不併有其它抗癲癇藥物，發生尿道下裂的案例報告。然而此現象與topiramate的因果關係尚未確立。

[對駕駛及使用機械能力的影響]

如同所有的抗癲癇藥物，TOPAMAX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。可能也會引起視覺干擾和/或視力模糊。這些各式輕度或中度的副作用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。

[副作用]

副作用報告係依改版之WHO-ART字典分類。

在臨床試驗中，大部分最常見的副作用的嚴重程度為輕至中度，且與劑量有關。這些與劑量有關的不良反應典型會開始於劑量決定期，且通常持續到劑量維持期，但較不常開始於劑量維持期。快速的劑量調整速度和較高的起始劑量與較高不良反應發生率有關，而導致停藥。

癲癇輔助治療臨床試驗

因TOPAMAX大都經常与其它抗癲癇藥物併用，因此藥物併用時很難決定副作用與何種藥物有關。

成人

數個雙盲臨床試驗，包含某些最適劑量決定期間極短的試驗，發生率大於或等於5%，且topiramate 組成年病人的發生率高於安慰劑組的副作用有：嗜眠、暈眩、神經過敏、步履不穩、疲倦、言語障礙/相關言語問題、精神運動性遲緩、視覺異常、未特別註明的記憶困難、困惑、感覺異常、複視、厭食、眼球震顫、噁心、體重減輕、語言問題、冷漠或注意力不集中、抑鬱、腹部疼痛、虛弱及情緒問題。

較不常發生但被認為可能與藥物有關的副作用包括：味覺失常、精神激動、未特別註明的認知問題、情緒不安、協調問題、異常步式、無情感、精神病症狀、侵略性反應/行為、白血球減少及腎結石。亦曾有血栓性栓塞的個案報告，未確定該副作用與本品的因果關係。

兒童病人

數個雙盲臨床試驗，發生率大於或等於5%，且topiramate 組兒童病人的發生率高於安慰劑組的副作用有：嗜眠、厭食、疲倦、神經過敏、受傷、人格異常、冷漠或注意力不集中、侵略性反應、體重減輕、異常步式、情緒問題、步履不穩、流涎增加、未特別註明的記憶困難、動作增強、暈眩、言語障礙/相關言語問題及感覺異常。

較不常發生但被認為可能與藥物有關的副作用包括：情緒不安、精神激動、無情感、未特別註明的認知問題、精神運動性遲緩、困惑、幻覺、抑鬱及白血球。

癲癇單一治療臨床試驗

TOPAMAX單一治療臨床試驗所觀察到的副作用類型通常與輔助治療臨床試驗所觀察到者性質相同。除感覺異常及疲倦外，這些副作用在單一治療試驗的發生率為相等或略低。

成人

雙盲臨床試驗中，使用topiramate成年病人與治療有關，且發生率大於或等於10%的副作用有：感覺異常、頭痛、疲倦、暈眩、嗜眠、體重減輕及厭食。

兒童

雙盲臨床試驗中，使用topiramate兒童病人與治療有關，且發生率大於或等於10%的副作用有：頭痛、疲倦、厭食及嗜眠。

偏頭痛臨床試驗

在雙盲臨床試驗中，發生率大於或等於5%，且接受topiramate 治療之病人的發生率高於安慰劑組的與臨床有關的不良反應包括：疲倦、感覺異常、暈眩、hypoaesthesia、語言問題、噁心、腹瀉、消化不良、口乾、體重減輕、厭食、嗜眠、未特定型態的記憶困難、冷漠或注意力不集中、失眠、焦慮、情緒問題、抑鬱、味覺倒錯、視覺異常。

接受topiramate治療的病人所發生之體重平均百分比變化是與劑量有關的。安慰劑組未看到此變化。安慰劑組、使用 topiramate 50、100及200的病人的平均變化分別為0.0、-2.3%、-3.2%和-3.8%。

實驗室試驗

臨床試驗顯示topiramate與血清雙碳化合物濃度之4 mmol/L的平均降低值有關(見"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。

上市後之使用經驗及其它

除了TOPAMAX臨床試驗期間所通報的不良反應，下列為全球病人在topiramate核准後接受治療所通報的不良反應。TOPAMAX之上市後使用經驗來自主動通報的不良藥物反應如下表所列。這些不良藥物反應係以下列定義之頻率來排序(皆以據估接受治療的病人-年來計算):極常見 $\geq 1/10$ 、常見 $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$ 、不常見 $\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$ 、罕見 $\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$ 、極罕見 $< 1/10,000$ 。所提供的頻率反應出來自主動通報之不良藥物反應的通報率，且不代表可能自臨床研究或實驗研究所取得的更準確估計。

上市後不良藥物反應的報告

血液及淋巴系統異常	極罕見:白血球減少及嗜中性球減少，血栓細胞減少
代謝及營養異常	罕見:厭食 極罕見:代謝性酸血症(見[警語及注意事項]欄);食慾降低，高尿酸症(見[警語及注意事項]欄)
精神異常	罕見:抑鬱(見[警語及注意事項]欄);精神激動，嗜眠 極罕見:失眠、混亂狀態、精神異常、具攻擊性、幻覺、自殺觀念、意圖及自殺行為(見[警語及注意事項]欄)、表達語言問題
神經系統異常	罕見:感覺異常、抽搐、頭痛、 極罕見:言辭異常、味覺異常、記憶缺失、記憶缺陷
眼睛異常	罕見:視覺干擾、視力模糊 極罕見:近視、角度閉鎖青光眼(見[警語及注意事項]欄)、眼睛疼痛
胃腸異常	罕見:噁心 極罕見:腹瀉、腹部疼痛、嘔吐
皮膚及皮下組織異常	罕見:禿髮 極罕見:皮疹
腎臟及泌尿異常	罕見:腎炎(見[警語及注意事項]欄)
一般異常及投與部位狀況	罕見:疲倦 極罕見:發熱、感覺不適、無力
攝食	罕見:體重降低

¹大部份的報告發生於兒童

接受TOPAMAX且併有或不併有其它藥物的病人曾有肝功能試驗增加的報告，曾有使用TOPAMAX併服多種藥物的病人發生肝炎及肝衰竭的個案報告。亦曾有大疱皮膚及黏膜反應(包括多形性紅斑，天疱瘡，Stevens-Johnson症及毒性表皮壞死)的個案報告。大部分的這些不良反應報告發生於服用其它藥物亦與大皮膚及黏膜反應有關的病人。

表一：成人以TOPAMAX為後來加入藥物的安慰劑-對照組臨床試驗之治療相關性副作用發生率(%)^{a,b}
(使用topiramate建議劑量組的發生率>10%)

身體系統/ 副作用	TOPAMAX [®] 劑量 (mg/day)				TOPAMAX [®] 劑量 (mg/day)		
	安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)		安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)
全身性-一般異常				神經過敏	6.2	16.4	19.3
疲倦	13.4	14.8	29.7	精神運動性遲緩	2.4	12.6	20.8
中樞及週邊神經系統異常				未特別註明的記憶力缺失	3.1	12.0	14.5
暈眩	15.1	24.6	32.1	精神迷亂	5.2	11.5	13.8
步履不穩	6.5	15.8	14.5	厭食	4.5	10.4	12.3
言語障礙/相關言語問題	2.1	13.1	11.4	視覺障礙			
感覺異常	3.8	10.9	19.1	視覺異常	2.4	12.6	10.1
精神異常				複視	5.5	10.4	10.4
嗜眠	12.0	29.0	27.8				

a 參加這個試驗的病人除了使用TOPAMAX或安慰劑以外,還同時併用1至2種的抗癲癇藥物。

b 這些數值代表發生某種特定副作用的病人比例。研究期間病人可能曾發生一種以上的副作用且被歸類於一種以上的副作用項目。

表二：成人以TOPAMAX為後來加入藥物的安慰劑-對照組臨床試驗之治療相關性副作用發生率(%)^{a,b}
(≥1%且≤10%的發生率於使用topiramate建議劑量)

身體系統/ 副作用	TOPAMAX [®] 劑量 (mg/day)			身體系統/ 副作用	TOPAMAX [®] 劑量 (mg/day)		
	安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)		安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)
全身性-一般異常				步式異常	1.4	2.7	2.2
虛弱無力	1.0	6.0	3.1	感覺減低	0.7	2.2	1.2
背痛	4.1	5.5	2.9	非自主性肌肉收縮	1.0	2.2	2.2
胸痛	3.4	3.8	2.4	昏迷	0.0	1.6	1.2
感冒樣症狀	2.4	3.3	3.6	暈眩	1.0	1.1	1.7
腿痛	1.7	2.2	3.6	胃腸系統異常			
過敏	1.0	1.6	2.9	噁心	8.2	9.8	12.1
水腫	1.4	1.6	1.0	消化不良	6.2	7.1	6.3
熱潮紅	1.4	1.6	0.7	腹部疼痛	3.8	6.0	7.0
體味	0.0	1.1	0.0	便秘	2.4	3.8	3.4
僵硬	0.0	1.1	0.5	胃腸炎	1.4	2.2	1.0
中樞及週邊神經系統異常				口乾	0.7	1.6	3.6
眼球震顫	6.9	9.8	11.1	未特別註明的胃腸問題	0.3	1.1	0.0
語言問題	1.0	6.0	10.4	齒齦炎	0.3	1.1	1.2
顫抖	6.2	8.7	8.9	聽覺及前庭異常			
協調異常	1.7	3.8	3.6	聽力降低	0.7	1.6	1.2

表二(續)：成人以TOPAMAX為後來加入藥物的安慰劑-對照組臨床試驗之治療相關性副作用發生率(%)^{a,b}
(≥1%且≤10%的發生率於使用topiramate建議劑量)

身體系統/ 副作用	TOPAMAX [®] 劑量 (mg/day)			身體系統/ 副作用	TOPAMAX [®] 劑量 (mg/day)		
	安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)		安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)
代謝及營養異常				生殖異常, 男性	(N=198)	(N=126)	(N=286)
體重降低	3.1	9.3	12.8	攝護腺問題	0.5	2.4	0.0
肌肉骨骼系統異常				防禦機制異常			
肌痛	0.7	1.6	1.7	感染	1.0	1.6	0.7
骨骼疼痛	0.0	1.1	0.0	病毒感染	1.4	1.6	0.5
血小板, 流血及凝血異常				念珠菌病	0.3	1.0	0.0
流鼻血	1.4	2.2	0.7	呼吸系統異常			
紫斑病	0.7	1.1	0.0	鼻炎	5.8	6.6	6.3
精神異常				咽炎	2.1	6.0	3.1
冷漠/注意力不集中	1.7	6.0	14.5	竇炎	4.1	4.69	5.6
抑鬱	4.8	5.5	13.0	呼吸困難	1.0	1.1	2.4
情緒問題	2.1	3.8	9.2	皮膚及附屬異常			
精神激動	2.1	3.3	3.4	皮膚異常	0.3	1.6	0.4
攻擊性反應	1.7	2.7	2.9	紅斑疹	0.3	1.1	0.2
情緒不安	1.4	2.7	2.7	流汗增加	0.3	1.1	0.5
未特別註明的認知問題	1.0	2.7	2.9	特殊感覺及其它異常			
性慾降低	0.7	1.6	0.2	味覺倒錯	0.0	1.6	3.9
無感情	0.7	1.1	3.1	泌尿系統異常			
人格解體	0.7	1.1	2.2	泌尿道感染	0.7	2.2	2.9
紅血球細胞異常				血尿	0.7	1.6	0.5
貧血	1.0	1.1	0.5	尿失禁	0.3	1.6	1.4
生殖異常, 女性	(N=93)	(N=57)	(N=128)	排尿頻繁	0.7	1.1	2.4
乳房疼痛	2.2	3.5	0.0	尿液異常	0.0	1.1	0.5
無月經	1.1	1.8	1.6	白血球及內皮細胞系統異常			
月經困難	0.0	1.8	0.8	白血球減少症	0.7	1.6	1.2
月經異常	1.1	1.8	0.8				

a 參加這個試驗的病人除了使用TOPAMAX或安慰劑以外,還同時併用1至2種的抗癲癇藥物。

b 這些數值代表發生某種特定副作用的病人比例。研究期間病人可能曾發生一種以上的副作用且被歸類於一種以上的副作用項目。

表三：兒童(未滿十六歲)以TOPAMAX為後來加入藥物的安慰劑-對照組臨床試驗之治療相關性副作用發生率(%)^{a,b}
(topiramate治療組的發生率>10%)

身體系統/ 副作用	安慰劑 (N=101)	Topiramate (N=98)	身體系統/ 副作用	安慰劑 (N=101)	Topiramate (N=98)
全身性一般異常			厭食	14.9	24.5
疲倦	5.0	16.3	神經過敏	6.9	14.3
受傷	12.9	14.3	人格異常(行為問題)	8.9	11.2
精神異常			冷漠或注意力不集中	2.0	10.2
嗜眠	15.8	25.5	呼吸系統異常		
			上呼吸道感染	36.6	36.7

表四: 兒童(十六歲以下)以TOPAMAX為後來加入藥物的安慰劑-對照組臨床試驗之治療相關性副作用發生率(%)^{a,b}
($\geq 1\%$ 且 $\leq 10\%$ 發生率於使用topiramate建議劑量)

身體系統/ 副作用	安慰劑 (N=101)	Topiramate (N=98)	身體系統/ 副作用	安慰劑 (N=101)	Topiramate (N=98)
全身性一般異常			精神異常		
過敏反應	1.0	2.0	攻擊性反應	4.0	9.2
背痛	0.0	1.0	失眠	6.9	8.2
蒼白	0.0	1.0	情緒問題	6.9	7.1
心臟血管異常			未特別註明的記憶力困難	0.0	5.1
高血壓	0.0	1.0	情緒不安	5.0	5.1
中樞及週邊神經系統異常			困惑	3.0	4.1
步式異常	5.0	8.2	精神運動遲緩	2.0	3.1
步履不穩	2.0	6.1	食慾增加	0.0	1.0
動作增強	4.0	5.1	神經官能病	0.0	1.0
暈眩	2.0	4.1	生殖異常, 女性		
言語異常/言語相關問題	2.0	4.1	白帶	0.0	2.3
抽搐惡化	3.0	3.1	防禦機制異常		
反射減弱	0.0	2.0	病毒感染	3.0	7.1
大發作	0.0	1.0	感染	3.0	3.1
糞便失禁	0.0	1.0	呼吸系統異常		
感覺倒錯	0.0	1.0	肺炎	1.0	5.1
胃腸系統異常			呼吸異常	0.0	1.0
噁心	5.0	6.1	皮膚及附屬異常		
流涎增加	4.0	6.1	皮膚異常	2.0	3.1
便秘	4.0	5.1	禿髮	1.0	2.0
胃腸炎	2.0	3.1	皮膚炎	0.0	2.0
吞嚥困難	0.0	1.0	毛髮過多	1.0	2.0
飽脹感	0.0	1.0	紅斑疹	0.0	2.0
胃食道逆流	0.0	1.0	濕疹	0.0	1.0
舌炎	0.0	1.0	脂漏性皮膚炎	0.0	1.0
齒齦炎	0.0	1.0	皮膚變色	0.0	1.0
心跳速度及心律異常			泌尿系統異常		
心跳過慢	0.0	1.0	尿失禁	2.0	4.1
代謝及營養異常			夜尿症	0.0	1.0
體重減輕	1.0	9.2	視覺異常		
口渴	1.0	2.0	眼睛異常	1.0	2.0
低血糖	0.0	1.0	視覺不正常	1.0	2.0
體重增加	0.0	1.0	複視	0.0	1.0
血小板, 流血及凝血異常			流淚異常	0.0	1.0
紫斑病	4.0	8.2	近視	0.0	1.0
流鼻血	1.0	4.1	白血球及內皮細胞系統異常		
血腫	0.0	1.0	白血球減少症	0.0	2.0
凝血酵素原增加	0.0	1.0			
血小板減少	0.0	1.0			

a 參加這個試驗的病人除了使用TOPAMAX或安慰劑以外,還同時併用1至2種的抗癲癇藥物。

b 這些數值代表發生某種特定副作用的病人比例。研究期間病人可能曾發生一種以上的副作用且被歸類於一種以上的副作用項目。

[過量]

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、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過量的死亡報告。Topiramate過量會造成嚴重的代謝性酸血症(見"警語"欄)。

曾有一病人因服用topiramate 劑量達96~100g而住院,持續昏迷20~24小時,隨後3~4天完全康復。

治療

急性topiramate過量,假如是剛攝入藥物,須立即藉由洗胃或催吐的方式排空胃部。離體試驗曾發現活性碳會吸附topiramate。治療須為適當的支持性療法。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。

[其他資料]

貯存:貯於乾燥處。貯存溫度不超過25°C。

架貯期:24個月。

配伍禁忌:未知。

[包裝]

4~1000錠鋁箔盒裝。

 JANSSEN-CILAG

製造廠: Cilag AG

廠址: Hochstrasse 201, CH-8205, Schaffhausen, Switzerland

藥商: 嬌生股份有限公司

地址: 台北市敦化南路二段319號8樓

電話: (0800)211688



循環回收再生紙

0801