【25 mg】衛部藥製字第059418號G-12911
【50 mg】衛部藥製字第059419號G-12912
【100 mg】衛署藥製字第057911號G-11940

力停癲 膜衣錠25、50、100毫克
Levelin F.C. Tablets 25、50、100 mg

【成 分】

力停癲膜衣錠25毫克	Each F. C. tablet contains： Topiramate .... 25 mg
力停癲膜衣錠50毫克	Each F. C. tablet contains： Topiramate .... 50 mg
力停癲膜衣錠100毫克	Each F. C. tablet contains： Topiramate .... 100 mg

【賦 形 劑】

力停癲膜衣錠25毫克	Aerosil、Povidone、Lactose、Avicel、Primojel、Magnesium stearate、H.P.M.C.、P.E.G. 6000、Titanium dioxide
力停癲膜衣錠50毫克	Aerosil、Povidone、Lactose、Avicel、Primojel、Magnesium stearate、H.P.M.C.、P.E.G. 6000、Titanium dioxide、Yellow iron oxide
力停癲膜衣錠100毫克	Aerosil、Povidone、Lactose、Avicel、Primojel、Magnesium stearate、H.P.M.C.、P.E.G. 6000、Titanium dioxide、Yellow iron oxide

【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。

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

治療須從連續一週每晚給藥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－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】。

停用酵素誘導藥物時，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)腎功能不全病患

具有中度和重度腎功能不全之患者需要降低投與劑量。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)肝功能不全病患

Topiramate應該小心使用於肝功能不全病患族群。【見“藥物動力學”欄】

【禁 忌 症】

對topiramate F.C. tablets的任一成分過敏者。

【使用上的特殊警語及注意事項】

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－腎功能不全病患”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患者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治療之患者中的自殺相關事件(自殺意念、自殺企圖及自殺)發生率為0.5%(在8,652位接受治療的患者中有46例)，在使用安慰劑治療的患者中則為0.2%(在4,045位接受治療的患者中有8例)。在一項雙極性疾患雙盲試驗中，有一個使用topiramate治療之患者成功自殺的病例報告。

因此，應監視患者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。應囑咐患者(如果適當的話，也應囑咐患者的照顧者)，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，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

肝功能不全患者給與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－肝功能不全病患”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併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carbonicanhydrase 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患者，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。

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。懷孕期僅有在潛在利益超過潛在風險的情況下才能使用topiramate。若在患者懷孕期間使用這種藥物，或在服用此藥時患者才懷孕，都應告知患者此藥對胎兒存有潛在的危害。

【交互作用】

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%。

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之治療會造成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100~400 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：

併用的抗癲癇藥物AED	抗癲癇藥物AED濃度	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有增加
↓=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lmg 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分之平均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_{0-12h}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$AUC_{\tau,ss}$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$AUC_{\tau,ss}$會分別減少13%及16%，且活性keto-代謝物的$C_{max,ss}$及$AUC_{\tau,ss}$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尿症有關。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的病患於開始使用topiramate治療或增加每日topiramate投與劑量之後。

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減少25%和DEA減少18%，且DEM*為↔	AUC增加20%
Venlafaxine	↔	↔
Flunarizine	AUC增加16% (TPM 50mg 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】

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“臨床試驗前安全性資料－生殖及發育毒性”欄】。Topiramate會穿過大鼠的胎盤屏障。

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。

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。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topiramate，或患者在使用topiramate期間懷孕，應告知患者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。因為很多藥物都會分泌到人體乳汁內，要考慮topiramate對母親的重要性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】

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topiramate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項雙盲試驗的患者，以及2847位參與34項開放性試驗的患者。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－成人病患

在參與雙盲、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用topiramate治療的成人病患中，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治療的成人病患中，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	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－兒童病患

在參與雙盲、安慰劑對照性癲癇輔助治療試驗並使用topiramate治療的兒童病患(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治療的兒童病患中，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－成人病患

在參與雙盲、對照性癲癇單一藥物治療試驗並使用topiramate治療的成人病患中，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、味覺障礙及腹瀉。

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

系統/器官類別不良反應	Topiramate50毫克/日(N=257) %	Topiramate400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
齒齦出血	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－兒童病患

在參與雙盲、對照性癲癇單一藥物治療試驗並使用topiramate治療的兒童病患(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治療的兒童病患中，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－成人病患

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治療的成人病患中，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治療的成人病患中，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－成人病患

在參與雙盲、對照性臨床試驗並使用topiramate治療之成人病患中的通報率< 1%，或參與開放性臨床試驗並使用topiramate治療之成人病患曾通報(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治療之成人病患中的通報率< 1%，或參與開放性臨床試驗並使用topiramate治療之成人病患曾通報(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
鈣質沉著、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－兒童病患

在參與雙盲、對照性臨床試驗並使用topiramate治療之兒童病患中的通報率< 2%，或參與開放性臨床試驗並使用topiramate治療之兒童病患曾通報(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治療之兒童病患中的通報率< 2%，或參與開放性臨床試驗並使用topiramate治療之兒童病患曾通報(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
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
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	
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)。"ruleof 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】

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。

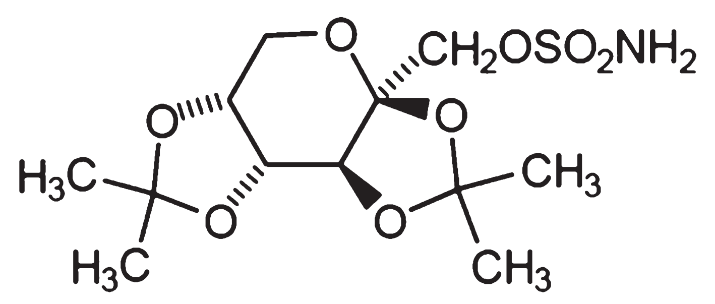
治療

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。

【藥理特性】

化學性質

Topiramate其化學名為2,3:4,5- bis-O-(1-methylethylidene)-ß-Dfructopyranose 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。亦會影響囓齒類動物的癲癇，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，logrank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患的劑量摘要表格[a]

			Topiramate目標劑量(Ш/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

計劃書	療效結果	安慰劑	Topiramate目標劑量(Ш/day)					
			200	400	600	800	1000	≈6 Ш/N/day *
成人的局部發作研究								
YD	N	45	45	45	46	–	–	–
	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]	–	–	–
YE	N	47	–	–	48	48	47	–
	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]	–
Y1	N	24	–	–	23	–	–	–
	中位數%降低	1.1	–	–	40.7[e]	–	–	–
	%有反應	8	–	–	35d	–	–	–
Y2	N	30	–	–	30	–	–	–
	中位數%降低	-12.2	–	–	46.4[f]	–	–	–
	%有反應	10	–	–	47[c]	–	–	–
Y3	N	28	–	–	–	28	–	–
	中位數%降低	-20.6	–	–	–	24.3[c]	–	–
	%有反應	0	–	–	–	43[c]	–	–
119	N	91	168	–	–	–	–	–
	中位數%降低	20.0	44.2[c]	–	–	–	–	–
	%有反應	24	45[c]	–	–	–	–	–
兒童病人的研究								
YP	N	45	–	–	–	–	–	41
	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								
YTC	N	40	–	–	–	–	–	39
	中位數%降低	9.0	–	–	–	–	–	56.7[d]
	%有反應	20	–	–	–	–	–	56c
Lennox-Gastaut症候群[i]								
YL	N	49	–	–	–	–	–	46
	中位數%降低	-5.1	–	–	–	–	–	14.8[d]
	%有反應	14	–	–	–	–	–	28[g]
	癲癇嚴重度改善	28	–	–	–	–	–	52d

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

*對計畫書YP和YTC而言，計畫書註明的目標劑量(＜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 mg topiramate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4 μg/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的topiramate連續給藥且併用phenytoin或carbamazepine，topiramate呈現血漿濃度的增加與topiramate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。

老人病患

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】

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。

【配伍禁忌】

未知。

【儲存條件】

請儲存於25℃以下。

【包　裝】

力停癲膜衣錠25毫克	16-1000粒塑膠瓶裝、ALU-ALU鋁箔盒裝。
力停癲膜衣錠50毫克	8-1000粒塑膠瓶裝、ALU-ALU鋁箔盒裝。
力停癲膜衣錠100毫克	2-1000粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

瑞士藥廠股份有限公司
SWISS PHARMACEUTICAL CO.,LTD.
新市廠：台南市新市區中山路182號

Ⓑ