

# 妥偏停持續性釋放膠囊 25 毫克、50 毫克、100 毫克、200 毫克

Trokendi XR extended-release capsules 25mg  
Trokendi XR extended-release capsules 50mg  
Trokendi XR extended-release capsules 100mg  
Trokendi XR extended-release capsules 200mg

衛部藥製字第 060264 號  
衛部藥製字第 060265 號  
衛部藥製字第 060266 號  
衛部藥製字第 060267 號

本藥須由醫師處方使用

## 1 適應症

### 1.1 癲癇單一療法

用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (partial onset seizure) 之單一藥物治療。

說明：在先前曾使用其他抗痙攣藥物之療法、其後換成單一療法的患者中，本藥的安全性及有效性尚未於對照試驗中確立【請參閱臨床試驗 (14.2)】。

### 1.2 癲癇輔助療法

用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 LENNOX-GASTAUT 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助療法【請參閱臨床試驗 (14.3、14.4、14.5)】。

### 1.3 偏頭痛

用於 12 歲以上患者之預防偏頭痛【請參閱臨床試驗 (14.6)】。

## 2 用法用量

### 2.1 癲癇單一療法中的用法

局部發作型或原發性全身性強直陣攣癲癇的成年及十歲以上兒童患者

Topiramate 單一療法在成年及十歲以上兒童患者的建議劑量，為 400 mg 每天口服一次。請依下列時程調整 TROKENDI XR 的劑量：

第 1 週	50 mg 每天一次
第 2 週	100 mg 每天一次
第 3 週	150 mg 每天一次
第 4 週	200 mg 每天一次
第 5 週	300 mg 每天一次
第 6 週	400 mg 每天一次

六歲至未滿十歲的兒童患者

Topiramate 在局部發作型或原發性全身性強直陣攣癲癇的六歲至未滿十歲兒童患者中做為初始單一療法時，其用法是以藥物計量學銜接法為依據【請參閱臨床試驗 (14.1)】。

在六歲至未滿十歲的患者中，用法是以體重為依據。在劑量調整期間，TROKENDI XR 的初始劑量應為 25 mg/day，在第一週內每晚服用一次。視耐受性而定，劑量可在第二週調升至 50 mg/day。如果可耐受，劑量可在後續每一週以 25-50 mg/day 的單位調升。應在整個劑量調整期間的 5-7 週內，嘗試將劑量調至最小維持劑量。視耐受性與臨床反應而定，可以 25-50 mg/day 做為每一週的調整單位，嘗試額外調至更高的劑量 (最高至最大維持劑量)。每日總劑量不可超過每個體重範圍的最大維持劑量 (表 1)。

表 1：做為單一療法時，六歲至未滿十歲患者的目標維持性每日總劑量

體重 (kg)	每日總劑量	每日總劑量
	(mg/day) 最小維持劑量	(mg/day) 最大維持劑量
11 以下	150	250
12 - 22	200	300
23 - 31	200	350
32 - 38	250	350
超過 38	250	400

## 2.2 癲癇輔助療法中的用法

### 局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群的成年（17 歲以上）患者

TROKENDI XR 在局部發作型癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群成年患者中做為輔助療法時，建議每日總劑量為 200 mg 至 400 mg 每天口服一次；針對原發性全身性強直陣攣癲癇，則為 400 mg 每天口服一次。

請以 25 mg 至 50 mg 每天一次的初始劑量開始治療，隨後以每週 25 mg 至 50 mg 的增量（increments）調整至有效劑量。超過 1,600 mg 的 topiramate 每日劑量尚無相關研究。

在以 topiramate 治療原發性全身性強直陣攣癲癇的試驗中，所分配之劑量係於第 8 週結束時達成【請參閱臨床試驗 (14.4)】。

### 6 至 16 歲兒童患者 - 局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群

TROKENDI XR 在局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇兒童患者中做為輔助療法時，建議每日總劑量為大約 5 mg/kg 至 9 mg/kg 每天口服一次。請從以下初始劑量開始調整劑量：於第一週時，每天於夜間給予一劑 25 mg（以 1 mg/kg/day 至 3 mg/kg/day 之範圍為準）。隨後以一週或兩週一次，每次調整 1 mg/kg 至 3 mg/kg 的速度調升劑量，以達最佳臨床反應。調整劑量時應以臨床效果為依據。如有必要，可延長兩次劑量調整之間隔。

在原發性全身性強直陣攣癲癇的試驗中，6 mg/kg 每天一次之所分配劑量係於第 8 週結束時達成【請參閱臨床試驗 (14.4)】。

## 2.3 偏頭痛中的用法

TROKENDI XR® 治療成人及 12 歲以上青少年以預防偏頭痛之頭痛症狀時，建議每日總劑量為 100 mg 每天一次。預防偏頭痛時，建議採用的 TROKENDI XR® 劑量調整速度如下：

第 1 週：25 mg 每天一次

第 2 週：50 mg 每天一次

第3週：75 mg 每天一次

第4週：100 mg 每天一次

劑量及調整速度應以臨床效果為依據。如有必要，可延長兩次劑量調整之間隔。

## 2.4 與酒精併用

服用 TROKENDI XR 前後 6 小時內，應完全避免飲酒【請參閱警語及注意事項 (5.5)】。

## 2.5 針對腎功能不全患者調整劑量

在腎功能不全（肌酸酐清除率低於 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者中，建議使用一般成人用劑量的一半。這類患者需要較長的時間才能達到穩定狀態。

針對腎功能不全發生風險性較高的患者（例如：老年患者、糖尿病患、高血壓患者或自體免疫疾病患者），請於用藥前進行測量以獲得 GFR 估計值。

## 2.6 針對血液透析患者調整劑量

不建議此類患者使用 TROKENDI XR。

## 2.7 開始治療前的實驗室檢測

建議應測量基準點血清重碳酸鹽濃度，並於 TROKENDI XR 治療期間定期測量血清重碳酸鹽濃度【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。

## 2.8 針對使用 phenytoin 和/或 carbamazepine 的患者調整劑量

併用 TROKENDI XR 與 phenytoin 時可能需要調整 phenytoin 的劑量，以達成最佳臨床效果。施行 TROKENDI XR 輔助療法期間若加入或停用 phenytoin 和/或 carbamazepine，都可能需要調整 TROKENDI XR 的劑量。

## 2.9 監測治療用血中濃度

使用 topiramate 時，不需監測其血漿濃度以使 TROKENDI XR 療法達到最佳效果。

## 2.10 用藥說明

服用 TROKENDI XR 時可以不考慮用餐時間。

膠囊請整顆吞服，請勿灑於食物上、咀嚼或咬碎。

## 3 劑型及劑量

TROKENDI XR (topiramate) 持續性釋放膠囊有下列劑量及顏色：

25 mg：2 號膠囊，膠囊體淺綠色不透明/膠囊帽黃色不透明（膠囊帽印有「SPN」，膠囊體印有「25」）

50 mg：0 號膠囊，膠囊體淺綠色不透明/膠囊帽橘色不透明（膠囊帽印有「SPN」，膠囊體印有「50」）

100 mg：00 號膠囊，膠囊體綠色不透明/膠囊帽藍色不透明（膠囊帽印有「SPN」，膠囊體印有「100」）

200 mg：00 號膠囊，膠囊體粉紅色不透明/膠囊帽藍色不透明（膠囊帽印有「SPN」，膠囊體印有「200」）

## 4 禁忌症

TROKENDI XR 不可用於下列條件的患者：

- 近期（即服用 TROKENDI XR 前後 6 小時內）曾飲酒【請參閱警語及注意事項 (5.5)】
- 罹患代謝性酸中毒且正在併用 metformin【請參閱警語及注意事項 (5.4) 和藥物交互作用 (7.6)】

## 5 警語及注意事項

### 5.1 急性近視及次發性閉角型青光眼

服用 topiramate 的病人曾發生與次發性閉角型青光眼有關的急性近視症候群。症狀包括視力急劇降低和/或眼球疼痛。眼科檢查可發現近視、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。此症候群可能與睫狀體上滲液造成水晶體及虹膜向前位移，進而引起次發性閉角型青光眼有關。症狀通常發生於開始 topiramate 治療後一個月內。與原發性狹角型青光眼（罕見發生於四十歲以下）不同的是，與 topiramate 有關的次發性閉角型青光眼在兒童與成年患者中都有案例。用於逆轉症狀的主要治療方式是遵照主治醫師的判斷，儘快停用 TROKENDI XR。其他措施在搭配 TROKENDI XR 的停用時，也可能有幫助。

不論任何病因所引起的眼內壓上升，若未經適當治療，可能導致嚴重的後遺症包括永久失明。

### 5.2 視野缺陷

臨床試驗及上市後使用經驗都指出，在接受 topiramate 治療的患者中，曾通報發生視野缺陷（不論眼壓是否升高）的案例。在臨床試驗中，這類事件大多數可於停用 topiramate 後消退。若 TROKENDI XR 治療期間任何時間點上出現視覺問題，應考慮停用此藥。

### 5.3 發汗減少症及體溫過高

在使用 topiramate 的人當中有發生發汗減少症（排汗減少；曾導致部分案例住院）的案例。汗水減少及體溫上升至超過正常水準，是這些案例的特徵。其中部分案例是在暴露於較高環境溫度後才獲得通報。

多數案例都是兒童患者。接受 TROKENDI XR 治療的患者（尤其是兒童患者）應接受密切監測，以了解是否有汗水減少及體溫上升的證據，尤其是在天氣熱時。TROKENDI XR 與其他使患者較易發生熱相關疾患的藥物併用時，應特別小心；這類藥物包括但不限於其他碳酸酐酶抑制劑及具有抗膽鹼活性的藥物【請參閱藥物交互作用 (7.5)】。

### 5.4 代謝性酸中毒

高血氯性無陰離子間隙代謝性酸中毒（亦即在沒有慢性呼吸性鹼中毒的條件下，血清重碳酸鹽濃度降至正常參考範圍以下）與 topiramate 的使用有相關性，可預期在施行 TROKENDI XR 療法時發生。此一代謝性酸中毒是由 topiramate 對碳酸酐酶產生抑制效果、使重碳酸鹽經由腎臟流失所致。在安慰劑對照臨床試驗中及上市後期間，都曾在使用 topiramate 時觀察到此一電解質失衡現象。一般而言，topiramate 所誘發之代謝性酸中毒在治療初期就會發生（雖然案例可出現於治療期間任何時間點上）。重碳酸鹽的下降通常為輕度至中度（在成人中使用 400 mg 的每日劑量，以及在兒童患者中使用約 6 mg/kg/day 的劑量時，平均下降量為 4 mEq/L）；罕見情況下，患者可能發生數值低於 10 mEq/L 的嚴重下降現象。會使患者較易發生酸中毒的狀況或療法（例如腎臟病、重度呼吸疾病、癲癇持續狀態、腹瀉、生酮飲食或特定藥物）對 topiramate 的降重碳酸鹽效果有加成性。

#### 代謝性酸中毒的表徵

急性或慢性代謝性酸中毒的部分表徵可能包括過度換氣、疲累和厭食等非特異性症狀，或更嚴重的後遺症（包括心律不整或昏迷）。慢性代謝性酸中毒如未經治療，可能提升腎結石或腎鈣質沉積症的發生風險，也可能引起骨質軟化病（在兒童患者身上稱為佝僂病）和/或骨質疏鬆症，並帶來較高的骨折風險。發生於兒童患者的慢性代謝性酸中毒也可能降低生長速率。生長速率的下降最終可能使所達到的最大身高下降。Topiramate 對生長及骨骼相關後遺症的影響，尚未於長期安慰劑對照試驗中接受有系統的研究。

究。以長期、開放標示療法治療嬰兒/學步期幼兒的難治型局部癲癇後（最長1年），曾顯示相較於依年齡和性別配對之標準資料，身長、體重及頭圍的Z分數均自基準點下降（雖然這些癲癇患者的生長速率很可能與正常嬰兒不同）。研究發現身長和體重的Z分數下降現象，與酸中毒的程度有相關性【請參閱用於兒童（8.4）】。Topiramate的治療若於懷孕期間引發代謝性酸中毒，有可能對胎兒帶來負面影響，也可能因為topiramate可能進入胎兒體內而在新生兒身上引起代謝性酸中毒【請參閱警語及注意事項（5.8）與在特定族群的使用（8.1）】。

## 癲癇

### 成年患者

於成人中，血清重碳酸鹽持續減少現象（連續兩次回診或最後一次回診時，濃度低於20 mEq/L）在癲癇輔助療法對照臨床試驗中的發生率，於每日400 mg組內為32%，於安慰劑組內則為1%。過去曾在每日50 mg此等低劑量下觀察到代謝性酸中毒。在以單一療法治療癲癇的對照臨床試驗中，血清重碳酸鹽持續減少現象於成年患者（≥16 歲）中的發生率，在每日50 mg組內為14%，在每日400 mg組內則為25%。在輔助療法試驗中，血清重碳酸鹽明顯異常偏低（即絕對數值低於17 mEq/L，且相較於治療前的下降量大於5 mEq/L）的發生率在每日400 mg組內為3%，在安慰劑組內則為0%；而在單一療法試驗中，每日50 mg組內為1%，每日400 mg組內則為6%。在超過400 mg/day的每日劑量下，尚未針對血清重碳酸鹽濃度作有系統的評估。

### 兒童患者（2 歲到 16 歲）

儘管TROKENDI XR尚未獲准用於未滿6歲的患者，不過在針對2歲到16歲患者，以本藥做為輔助療法治療Lennox-Gastaut症候群或難治型局部發作型癲癇的安慰劑對照試驗中，血清重碳酸鹽持續減少現象在topiramate組內（劑量約為6 mg/kg/day）的發生率為67%，在安慰劑組內則為10%。在上述試驗中，血清重碳酸鹽明顯異常偏低（即絕對數值低於17 mEq/L，且相較於治療前的下降量大於5 mEq/L）的發生率在topiramate組內為11%，在安慰劑組內則為0%。過去曾在5個月大的年幼患者中通報出中等重度代謝性酸中毒案例，尤其在高於5 mg/kg/day的每日劑量下更易發生。

在兒童患者（6歲到15歲）中，在以topiramate施行單一療法的癲癇對照臨床試驗中，血清重碳酸鹽持續減少現象於每日50 mg組內的發生率為9%，於每日400 mg組內則為25%。在此項試驗中，血清重碳酸鹽明顯異常偏低（即絕對數值低於17 mEq/L，且相較於治療前的下降量大於5 mEq/L）在每日50 mg組內的發生率為1%，在每日400 mg組內則為6%。

### 兒童患者（未滿2歲）

儘管TROKENDI XR尚未獲准用於未滿6歲的患者，但一項以topiramate做為輔助療法治療未滿2歲局部發作型癲癇患者的試驗仍顯示，topiramate產生的代謝性酸中毒程度，明顯高於在較年長兒童及成人的對照試驗中所見之程度。重碳酸鹽的平均療法間差異（25 mg/kg/day topiramate減去安慰劑）為-5.9 mEq/L。代謝性酸中毒（定義為血清重碳酸鹽低於20 mEq/L）的發生率在安慰劑組內為0%、5 mg/kg/day組內為30%、15 mg/kg/day組內為50%，而在25 mg/kg/day組內為45%。明顯異常變化（即不到17 mEq/L，且相較於大於或等於20 mEq/L的基準點數值下降超過5 mEq/L）的發生率在安慰劑組內為0%、5 mg/kg/day組內為4%、15 mg/kg/day組內為5%，而在25 mg/kg/day組內為5%【請參閱在特定族群的使用（8.4）】。

## 偏頭痛

### 成年患者

在以速放劑型topiramate用於預防成人偏頭痛的安慰劑對照試驗中，血清重碳酸鹽持續減少現象的發生率，在每日200 mg組內為44%、每日100 mg組內為39%、每日50 mg組內為23%，而在安慰劑組內

為 7%。在上述試驗中，血清重碳酸鹽明顯異常偏低（即絕對數值低於 17 mEq/L，且相較於治療前的下降量大於 5 mEq/L）的發生率在每日 200 mg 組內為 11%、每日 100 mg 組內為 9%、每日 50 mg 組內為 2%，而在安慰劑組內為低於 1%。

#### 青少年患者

在針對青少年患者（12 至 17 歲）進行的彙整雙盲偏頭痛預防試驗中，血清重碳酸鹽持續減少現象的發生率，在每日 200 mg 組內為 77%、每日 100 mg 組內為 27%、每日 50 mg 組內為 30%，而在安慰劑組內為 9%。血清重碳酸鹽明顯偏低（即絕對數值<17 mEq/L，且相較於治療前的下降量>5 mEq/L）的發生率在每日 100 mg 組內為 6%、每日 50 mg 組內為 2%，在安慰劑組內為 2%。受試者人數偏低（n=13）的每日 200 mg 組內沒有任何患者符合此一重碳酸鹽標準。

#### 風險減緩策略

建議測量基準點血清重碳酸鹽濃度，並於 topiramate 治療期間定期測量血清重碳酸鹽濃度。若發生代謝性酸中毒且持續存在，應考慮調降 topiramate 的劑量或加以停用（以逐步調降劑量的方式）。若於發生持續性酸中毒時決定繼續讓患者使用 topiramate，應考慮施行鹼療法。

### 5.5 與酒精的交互作用

體外資料顯示，在有酒精的狀況下，自 TROKENDI XR 膠囊釋放 topiramate 的模式會顯著受到影響；因此 TROKENDI XR 所產生的 topiramate 血漿濃度可能在給藥後不久明顯升高，而在當天稍後則低於治療用濃度。因此，施用 TROKENDI XR 前後 6 小時內應完全避免飲酒。

### 5.6 自殺行為及意念

抗癲癇藥物（AED）在因為任何適應症而使用這類藥物的患者中，都會提升出現自殺想法或行為的風險。因任何適應症而接受任何 AED（包括 TROKENDI XR）治療的患者均應接受監測，以了解是否出現憂鬱、自殺想法或行為和/或任何情緒或行為上不尋常的變化，或上述狀況的惡化。

針對 199 項探討 11 種不同 AED 的安慰劑對照臨床試驗（含單一療法與輔助療法）所進行的彙整分析顯示，隨機分配至其中一種 AED 的患者產生自殺想法或行為的風險，是隨機分配至安慰劑組者的大約兩倍（校正後相對風險：1.8，95% CI：1.2, 2.7）。在這些試驗中（治療期長度中位數為 12 週），自殺行為或意念的發生率估計值在 27,863 名接受 AED 治療的患者中為 0.43%，而在 16,029 名接受安慰劑治療的患者中則為 0.24%，亦即大約每治療 530 名患者就會多出一個產生自殺想法或行為的案例。在試驗中接受藥物治療的患者中有 4 個自殺案例，而接受安慰劑治療的患者中則無自殺案例，但數字太低而無法針對藥物對自殺帶來的影響做出任何結論。

使用 AED 時出現自殺想法或行為的風險上升現象，最早在開始施行 AED 藥物療法的一週後即可觀察到，並於所評估的治療期間內持續存在。由於該項分析所納入的試驗大多未超過 24 週，因此無法評估 24 週以後出現自殺想法或行為的風險。

在所分析的資料中，出現自殺想法或行為的風險在各種藥物之間大致上相仿。在作用機轉不同的 AED 之間及各種不同適應症之間，在風險上升方面的研究發現顯示，該等風險適用於所有 AED 及任何適應症。在所分析的臨床試驗中，該等風險未因年齡（5 到 100 歲）而有大幅變動。

表 2 顯示所有接受評估之 AED 的絕對風險及相對風險（依適應症區分）。

表 2：彙整分析中各種抗癲癇藥物的風險（依適應症區分）

適應症	每 1,000 名患者中，發生事件的安慰劑組患者人數	每 1,000 名患者中，發生事件的藥物組患者人數	相對風險： 藥物組患者中的事件發生率 / 安慰劑組患者中的事件發生率	風險差異： 每 1,000 名患者中，發生事件的藥物組患者多出幾人
癲癇	1.0	3.4	3.5	2.4
精神科相關	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

自殺想法或行為的相對風險，是以探討癲癇的臨床試驗高於探討精神科或其他狀況的臨床試驗，但絕對風險的差異在癲癇與精神科相關適應症之間則相近。

任何人在考慮開立 TROKENDI XR 或任何其他 AED 時，均須權衡產生自殺想法或行為的風險與疾病未獲治療的風險。癲癇以及開立 AED 時所欲治療的其他多種疾病，本身就會帶來致病和致死風險，以及較高的自殺想法和行為風險。若治療期間出現自殺想法和行為，處方醫師必須考慮這些症狀在該名患者身上出現，是否可能與所治療的疾病有關。

應告知患者、其照護者及家人 AED 可提升出現自殺想法和行為的風險，而且有必要注意是否出現憂鬱的徵象和症狀、任何情緒或行為上不尋常的變化，或出現自殺想法、行為或自傷想法，以及上述狀況是否惡化。如有值得關注的行為，應立即向醫護人員通報。

## 5.7 認知/神經精神不良反應

最常伴隨 topiramate 的使用發生、因此預期會伴隨 TROKENDI XR 的使用發生的不良反應，係與中樞神經系統有關，而且過去在癲癇和偏頭痛族群中都曾觀察到案例。在成人中，其中最常見者可分成三大類：1) 認知相關功能異常（例如：意識混亂、精神運動性遲滯、專心/專注障礙、記憶障礙、發音或語言問題，尤其是喚詞障礙）、2) 精神/行為障礙（例如憂鬱或情緒問題），以及 3) 嗜睡或疲累。

### 成年患者

#### 認知相關功能異常

大多數的認知相關不良反應在嚴重度上都是輕度至中度，而且往往單獨發生。劑量調整速率較快及初始劑量較高時，這類反應的發生率也較高。這些反應很多曾導致患者停用治療【請參閱不良反應 (6.1)】。

在以 topiramate 做為癲癇輔助療法的對照試驗中（採用每週調整 100 mg/day 至 200 mg/day 這類快速的劑量調整速度），發生一或多件認知相關不良反應的患者比例在每日 200 mg 組內為 42%、每日 400 mg 組內為 41%、每日 600 mg 組內為 52%、每日 800 和 1,000 mg 組內為 56%，而安慰劑組內為 14%。上述劑量相關不良反應在劑量調整期或維持期內，一開始的發生率相近，不過在部分患者身上事件是從劑量調整期間開始，並持續至維持期。在劑量調整期間發生一或多件認知相關不良反應的患者中，有些患者曾在維持期間遭遇這些反應的劑量相關復發事件。

在以 topiramate 做為癲癇單一療法的對照試驗中，發生一或多件認知相關不良反應的患者比例在

topiramate 每日 50 mg 組內為 19%，在每日 400 mg 組內則為 26%。

在為期 6 個月、以速放劑型 topiramate 預防偏頭痛，並採用較緩慢之劑量調整法（每日 25 mg，每週遞增）的對照試驗中，發生一或多件認知相關不良反應的患者比例在 topiramate 每日 50 mg 組內為 19%、每日 100 mg（建議劑量）組內為 22%、每日 200 mg 組內為 28%，而安慰劑組內為 10%。這些劑量相關不良反應通常是從劑量調整期開始出現，且往往持續至維持期，但不常從維持期開始出現。部分患者曾遭遇這類認知不良反應一或多種的復發，且復發事件通常發生於劑量調整期。相對較低比例的 topiramate 治療組患者曾同時發生超過一件的認知不良反應。一同發生的認知不良反應中，最常見者包括記憶障礙合併專心/專注障礙、記憶障礙合併語言問題，以及專心/專注障礙合併語言問題。罕見情況下，接受 topiramate 治療的患者曾同時發生三種認知反應。

#### 精神/行為障礙

精神/行為障礙（憂鬱或情緒問題）在接受 topiramate 治療的癲癇和偏頭痛族群中，皆為劑量相關【請參閱警語及注意事項（5.6）與不良反應（6.1）】。

#### 嗜睡/疲累

嗜睡及疲累是以 topiramate 做為癲癇輔助療法的臨床試驗中，最常通報的不良反應。對於輔助療法癲癇族群而言，嗜睡的發生率在每日 200 mg 組與每日 1,000 mg 組之間並無顯著差異，但疲累的發生率則與劑量有關：在超過每日 400 mg 的劑量下隨劑量上升。對於每日 50 mg 組和每日 400 mg 組內的單一療法癲癇族群而言，嗜睡的發生率與劑量有關（每日 50 mg 組內為 9%，而每日 400 mg 組內為 15%），而疲累的發生率在兩治療組之間相當（各為 14%）。對於偏頭痛族群而言，嗜睡和疲累都與劑量有關，而且在劑量調整期間較常見。

在輔助療法癲癇族群中使用 topiramate 時，其他常見的非特異性 CNS 事件包括頭暈或運動失調。

#### 兒童患者

##### 癲癇

在以 topiramate 做為癲癇輔助療法及單一療法的雙盲臨床試驗中，認知/神經精神不良反應在兒童患者中的發生率大致上都比成人中的觀察值來得低。這些反應包括精神運動性遲滯、專心/專注障礙、發音疾患/相關發音問題及語言問題。在輔助療法雙盲試驗中，於兒童患者中最常通報的神經精神反應為嗜睡和疲累。在單一療法雙盲試驗的每日 50 mg 組和每日 400 mg 組內，於兒童患者中最常通報的神經精神反應為頭痛、頭暈、厭食及嗜睡。

在癲癇輔助療法雙盲試驗中，沒有患者曾因任何不良事件而停用治療。在以速放劑型 topiramate 製劑做為癲癇單一療法的雙盲試驗中，1 名每日 50 mg 組的兒童患者（2%）及 7 名每日 400 mg 組的兒童患者（12%）曾因任何不良事件而停用治療。與停用治療有關的最常見不良反應為專心/專注障礙；所有案例都發生在每日 400 mg 組內。

#### 偏頭痛

在青少年患者（12 至 17 歲）被隨機分配至安慰劑或多種每日固定劑量之速放劑型 topiramate（50 mg、100 mg、200 mg）其中一種的彙整雙盲安慰劑對照試驗中，認知不良反應的發生率是以 topiramate 治療組患者（7%）高於安慰劑組患者（4%）。

在一項針對兒童患者（6至16歲）進行的安慰劑對照試驗中，認知不良反應的發生率也是以接受2至3 mg/kg/day 速放劑型 topiramate 治療者（10%）高於接受安慰劑治療者（2%）。TROKENDI XR 尚未獲准在未滿12歲兒童患者中用於預防偏頭痛。

認知不良反應的風險與劑量有關，而且在200 mg 劑量下特別明顯。認知不良反應的風險也以較年輕患者（6至11歲）高於較年長患者（12至17歲）。在這些試驗中，最常見的認知不良反應是專心/專注障礙。認知不良反應最常發生於劑量調整期，有時會持續至維持期。這些不良反應通常以單一類別的認知不良反應單獨發生。曾有一名患者發生導致其退出試驗的認知不良反應（專心/專注障礙及語言問題）。在試驗3基準點及試驗3結束時，試驗人員曾對青少年（12至17歲）以劍橋神經心理測驗自動化模組（CANTAB）施測，以評估 topiramate 對認知功能的影響【請參閱臨床試驗（14.6）】。特定CANTAB測驗從基準點以來的平均變化顯示，topiramate 可能導致精神運動性遲滯及口語流利度下降。

## 5.8 胎兒毒性

Topiramate 施用於孕婦時可對胎兒造成傷害。源自懷孕登錄資料庫的資料指出，於子宮內曾接受 topiramate 暴露的嬰兒有較高的唇裂和/或顎裂（口裂）及胎兒小於妊娠年齡發生風險。在多個物種中，當懷孕動物在具有臨床意義的劑量下經口接受 topiramate 治療時，曾導致其子代發生構造畸形（包括顱顏缺陷）及體重偏低【請參閱在特定族群的使用（8.1）】。

在具有生育能力的女性中施用 TROKENDI XR 時，尤其是考慮以 TROKENDI XR 治療通常不會造成永久性傷害或死亡的狀況時，請考慮此藥的效益及風險【請參閱在特定族群的使用（8.1）】。只有當潛在效益勝過潛在風險時，方可於懷孕期間使用 TROKENDI XR。若於懷孕期間使用此藥，或患者於服用此藥期間受孕，應告知患者胎兒可能承受的危險【請參閱在特定族群的使用（8.1）】。

## 5.9 停用抗癲癇藥物

不論患者有無癲癇發作或癲癇病史，抗癲癇藥物（包括 TROKENDI XR）應逐步停用，以盡量降低癲癇發作或癲癇發作頻率上升的可能性【請參閱臨床試驗（14）】。在醫學上需要快速停用 TROKENDI XR 的情況下，建議施行妥善的監測。

## 5.10 高氣血症及腦病變

### 未併用 valproic acid (VPA) 時發生的高氣血症/腦病變

臨床研究計畫中，在曾以 topiramate 療法預防偏頭痛的青少年（12至17歲）患者身上，topiramate 療法曾引發高氣血症（在部分情況下與劑量有關）。在試驗中任何時候高氣血症（超過正常參考範圍上限）的發生率，在安慰劑組為9%，在50 mg 組為14%，在每日100 mg topiramate 組為26%。在部分患者中，曾在試驗最後的最終回診時觀察到高氣血症。青少年患者在試驗中任何時候血氨明顯上升（比正常值上限高出50%以上）的發生率，是以100 mg/day 組（9%）高於50 mg topiramate 組（0%）或安慰劑組（3%）。在此試驗期間，除了一名患者（血氨濃度降至偏高水準，而非明顯異常）以外，所有患者的血氨明顯上升都恢復正常。

臨床研究計畫中，在曾以 topiramate 輔助療法治療局部發作型癲癇的極年幼（1個月到24個月大）兒童患者身上，topiramate 療法曾引發高氣血症（安慰劑組為8%，5 mg/kg/day 組為10%，15 mg/kg/day 組為0%，而25 mg/kg/day 組為9%）。TROKENDI XR 尚未獲准在不到6歲的兒童患者中，做為輔助療法治療局部發作型癲癇。在部分患者身上血氨明顯上升（比正常值上限高出大於或等於50%）。在安慰劑對照試驗中，以及一項針對罹患難治型癲癇之嬰兒進行的開放標示延伸試驗中，使用 topiramate 療法時

發生的高氣血症曾併發腦病變，也曾在未併發腦病變的條件下發生。在針對最大兩歲的兒童患者進行的延伸試驗中，亦曾觀察到劑量相關高氣血症。高血氣性腦病變的臨床症狀通常包括意識水平和/或認知功能的急性變化，以及昏睡或嘔吐。

上市後報告指出，過去亦曾在服用 topiramate 而未併用 valproic acid (VPA) 的患者中觀察到高氣血症（併發和未併發腦病變）。

#### 併用 valproic acid (VPA) 時發生的高氣血症/腦病變

上市後報告指出，在單用 topiramate 和 valproic acid (VPA) 時可耐受的患者中，併用兩種藥物時曾發生高氣血症（併發或未併發腦病變）。雖然高氣血症可能沒有症狀，但高血氣性腦病變的臨床症狀通常包括意識水平和/或認知功能的急性變化，以及昏睡或嘔吐。在多數案例中，症狀和徵象都會在停用任一種藥物後消退。此一不良反應並非由藥物動力學交互作用引發。

雖然 TROKENDI XR 的適應症不包括用於嬰兒/學步期幼兒（1個月到24個月大），但一項使用 topiramate 進行的研究計畫顯示，topiramate 與 VPA 併用時會使高氣血症（高於正常值上限；安慰劑組為0%、5 mg/kg/day 組為12%、15 mg/kg/day 組為7%，而25 mg/kg/day 組為17%）的發生率出現劑量相關上升現象。在這些嬰兒/學步期幼兒中，亦曾發生明顯上升的劑量相關高氣血症（安慰劑組和5 mg/kg/day 組為0%、15 mg/kg/day 組為7%，而25 mg/kg/day 組為8%）。在一項於這類極年幼兒童患者身上使用 topiramate 的長期延伸試驗中，也曾觀察到類似的劑量相關高氣血症【請參閱在特定族群的使用（8.4）】。

上市後報告指出，過去亦曾在服用 topiramate 且併用 valproic acid (VPA) 的患者中觀察到高氣血症（併發和未併發腦病變）。

施行 topiramate 治療時發生的高氣血症，似乎在併用 VPA 時更加常見。

#### 高氣血症的監測

患有先天性代謝異常或肝臟粒線體活性較弱的患者，可能有較高的風險發生高氣血症（併發或未併發腦病變）。雖然未有相關研究，但 topiramate 或 TROKENDI XR 的治療，或含 topiramate 製劑與 valproic acid 治療併用時的交互作用，都可能使易發病個體的既有缺陷惡化或揭露其不足。

在發生無法解釋的昏睡、嘔吐或與任何 topiramate 治療有關的精神狀態變化的患者中，應考慮高血氣性腦病變的診斷並測量血氣濃度。

### **5.11 腎結石**

在2086名曾在 topiramate 的癲癇輔助療法發展過程中接受 topiramate 暴露的成人中，共有32人（1.5%）通報腎結石的發生；此發生率是在另一個未接受治療的類似族群中期望發生率的大約2到4倍。在一項雙盲癲癇單一療法試驗中，在319名接受 topiramate 暴露的成人中，共有4人（1.3%）通報腎結石的發生。如同一般大眾，接受 topiramate 治療的患者體內形成結石的發生率也是以男性較高。腎結石在為了癲癇或偏頭痛服用 topiramate 的兒童患者中也有案例。在一項針對284名1個月到24個月大兒童癲癇患者進行的開放標示延伸試驗的長期（最長1年）治療過程中，有7%的患者體內形成以臨床方式或超音波檢查診斷出的腎結石或膀胱結石。TROKENDI XR 尚未獲准用於不到6歲的兒童患者【請參閱在特定族群的使用（8.4）】。

腎結石在為了預防偏頭痛而服用 topiramate 的兒童患者中也有案例。在雙盲偏頭痛預防試驗中，一名接受 topiramate 治療的12至17年齡層受試者曾發生一起不良事件（腎結石）。施行開放標示、長期 topiramate

治療以預防偏頭痛的整體經驗，僅限於兒童患者。

針對腎結石的形成，TROKENDI XR 預期會有與 topiramate 相同的影響。針對 topiramate 與腎結石的相關性，一種解釋方式是 topiramate 是一種碳酸酐酶抑制劑。碳酸酐酶抑制劑（例如 zonisamide、acetazolamide 或 dichlorphenamide）可減少尿中檸檬酸鹽的排泄量並提升尿液 pH 值，進而促使結石形成【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。TROKENDI XR 若與任何其他可引發代謝性酸中毒的藥物併用，或者用在遵行生酮飲食的患者中，都可能營造會提升腎結石形成風險的生理環境，因此應予以避免。

提升水分攝取量可增加尿量，進而降低結石形成相關物質的濃度。建議補充水分以減少新結石的形成。

### 5.12 併用 valproic acid 時發生的體溫過低

過去在有無高氮血症的條件下，都曾在併用 topiramate 與 valproic acid (VPA) 時通報發生體溫過低（定義為非蓄意使核心體溫降至低於攝氏 35 度 [華氏 95 度]）的案例。此項不良反應在併用 topiramate 與 valproate 的患者身上，可以發生在啟用 topiramate 療法後，或發生在調升 topiramate 每日劑量後【請參閱藥物交互作用 (7.5)】。在發生體溫過低的患者中，應考慮停用 topiramate 或 valproate；這類患者身上可能表現出各種臨床異常，包括昏睡、意識混亂、昏迷，以及心血管和呼吸系統等其他主要器官系統的重大變化。臨床上的處置和評估應包括血氣濃度的檢查。

### 5.13 感覺異常

感覺異常（通常表現為肢體麻刺；是一種使用其他碳酸酐酶抑制劑時可能產生的作用）似乎是 topiramate 的一種常見作用。感覺異常在以 topiramate 做為癲癇單一療法及偏頭痛預防療法的試驗中的發生率，係高於以相同製劑做為癲癇輔助療法的試驗中的發生率。在多數情況下，感覺異常並未導致患者停用治療。

### 5.14 與其他 CNS 抑制劑的交互作用

Topiramate 是一種 CNS 抑制劑。同時施用 topiramate 與其他 CNS 抑制劑可導致嚴重的 CNS 抑制作用。TROKENDI XR 與其他 CNS 抑制劑併用時，應密切監測病患狀況。

## 6 不良反應

下列不良反應在藥品標示其他段落中有更詳細的討論：

- 急性近視及次發性閉角型青光眼【請參閱警語及注意事項 (5.1)】
- 視野缺陷【請參閱警語及注意事項 (5.2)】
- 發汗減少症及體溫過高【請參閱警語及注意事項 (5.3)】
- 代謝性酸中毒【請參閱警語及注意事項 (5.4)】
- 自殺行為及意念【請參閱警語及注意事項 (5.6)】
- 認知/神經精神不良反應【請參閱警語及注意事項 (5.7)】
- 胎兒毒性【請參閱警語及注意事項 (5.8) 與在特定族群的使用 (8.1)】
- 停用抗癲癇藥物【請參閱警語及注意事項 (5.9)】
- 高氮血症及腦病變（併用與未併用 valproic acid）【請參閱警語及注意事項 (5.10)】
- 腎結石【請參閱警語及注意事項 (5.11)】
- 併用 valproic acid 時發生的體溫過低【請參閱警語及注意事項 (5.12)】
- 感覺異常【請參閱警語及注意事項 (5.13)】

以下段落所提及的資料，是在針對癲癇患者進行的試驗中使用速放劑型 topiramate 錠劑後取得。

TROKENDI XR 尚未在隨機、安慰劑對照第三期臨床試驗中，以癲癇患者族群為對象接受研究。不過，預期 TROKENDI XR 的不良反應概況應與速放劑型 topiramate 相近。

## 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種差異甚大的條件下進行，因此在臨床試驗中觀察到的某種藥物的不良反應發生率，無法與另一種藥物的臨床試驗中發生率直接比較，而且可能未反映出臨床實務上觀察到的發生率。

### 較高的出血風險

Topiramate 治療會伴隨較高的出血風險。在針對核准與未核准適應症之安慰劑對照試驗進行的彙整分析中，使用 topiramate 相較於使用安慰劑更常通報出血此項不良事件（成年患者中為 4.5% 比上 3.0%，而兒童患者中為 4.4% 比上 2.3%）。在此分析中，topiramate 與安慰劑的嚴重出血事件發生率在成年患者中為 0.3% 比上 0.2%，在兒童患者中為 0.4% 比上 0%。

使用 topiramate 時通報的不良出血反應有許多形式，包括輕度流鼻血、瘀斑和經血增加，乃至威脅性命的出血。在發生嚴重出血事件的患者中，往往存在會提高出血風險的狀況，或者患者正在使用會引起血小板減少的藥物（其他抗癲癇藥物）或者會影響血小板功能或凝血的藥物（例如阿斯匹靈、非類固醇抗發炎藥物、選擇性血清素再吸收抑制劑，或 warfarin 或其他抗凝血藥物）。

### 癲癇中的臨床試驗經驗

#### 在癲癇單一療法試驗中觀察到的不良反應

##### 16 歲以上成年患者

在對照試驗（試驗 1）中，在每日 400 mg 組內成人中最常發生且發生率比每日 50 mg 組高（ $\geq 5\%$ ）的不良反應為感覺異常、體重減輕、嗜睡、厭食、頭暈以及記憶障礙（見表 3）【請參閱臨床試驗（14.2）】。

在試驗 1 中接受 topiramate 單一療法的 159 名每日 400 mg 組成年患者中，約有 21% 因不良反應而停用該療法。此試驗中導致患者停用治療的不良反應中，最常見者（發生率比每日 50 mg topiramate 低劑量組高出 $\geq 2\%$ ）為記憶障礙、疲累、無力、失眠、嗜睡及感覺異常。

##### 6 歲到未滿 16 歲兒童患者

在對照試驗（試驗 1）中，在每日 400 mg topiramate 組內兒童患者中最常發生且發生率比每日 50 mg 組高（ $\geq 5\%$ ）的不良反應為發燒、體重減輕、感覺異常、情緒問題、認知問題、感染以及潮紅（見表 4）【請參閱臨床試驗（14.2）】。

在此項對照臨床試驗中接受 topiramate 單一療法的 77 名每日 400 mg 組兒童患者中，約有 14% 因不良反應而停用該療法。此試驗中導致患者停用治療的不良反應中，最常見者（發生率比每日 50 mg 組高出 $\geq 2\%$ ）為專心/專注障礙、發燒、潮紅及意識混亂。

表 3：針對成人進行的癲癇單一療法試驗中，發生率在 400 mg/day 速放劑型 topiramate 組內至少為 2%，且高於 50 mg/day 速放劑型 topiramate 組的治療期間發生之不良反應發生率（%）<sup>a</sup>

	速放劑型 topiramate 的劑量 (mg/day)	
身體系統/不良反應	50 (N=160)	400 (N=159)
全身-一般性疾患		
無力	4	6
腿部疼痛	2	3
胸痛	1	2
中樞和周邊神經系統疾患		

感覺異常	21	40
頭暈	13	14
感覺遲鈍	4	5
運動失調	3	4
張力過高	0	3
<b>胃腸系統疾患</b>		
腹瀉	5	6
便秘	1	4
胃炎	0	3
口乾	1	3
胃食道逆流	1	2
<b>肝膽系統疾患</b>		
$\gamma$ -GT 上升	1	3
<b>代謝和營養疾患</b>		
體重減輕	6	16
<b>精神疾患</b>		
嗜睡	9	15
厭食	4	14
記憶障礙（待分類）	5	10
失眠	8	9
憂鬱	7	9
專心/專注障礙	7	8
焦慮	4	6
精神運動性遲滯	3	5
情緒問題	2	5
意識混亂	3	4
認知問題（待分類）	1	4
性慾減退	0	3
<b>女性生殖疾患</b>		
陰道出血	0	3
<b>紅血球疾患</b>		
貧血	1	2
<b>防禦機制疾患</b>		
病毒性感染	6	8
感染	2	3
<b>呼吸系統疾患</b>		
支氣管炎	3	4
鼻炎	2	4
呼吸困難	1	2
<b>皮膚及附屬構造疾患</b>		
皮疹	1	4
搔癢	1	4
座瘡	2	3
<b>其他特殊感覺的疾患</b>		

味覺異常	3	5
<b>泌尿系統疾患</b>		
膀胱炎	1	3
腎結石	0	3
泌尿道感染	1	2
排尿疼痛	0	2
頻尿	0	2

<sup>a</sup> 數值代表通報出該不良反應的患者百分比。患者可能在試驗期間通報不只一種不良反應，而且可歸入不只一個不良反應類別

表4:針對兒童患者(6歲到16歲)進行的癲癇單一療法試驗中，發生率在400 mg/day 速放劑型 topiramate 組內至少為2%，且高於50 mg/day 速放劑型 topiramate 組的治療期間發生之不良反應發生率<sup>a</sup>

	速放劑型 topiramate 的劑量 (mg/day)	
<b>身體系統/</b>	<b>50</b>	<b>400</b>
<b>不良反應</b>	(N=74)	(N=77)
<b>全身-一般性疾患</b>		
發燒	1	12
無力	0	3
<b>中樞和周邊神經系統疾患</b>		
感覺異常	3	12
肌肉不自主收縮	0	3
暈眩	0	3
<b>胃腸系統疾患</b>		
腹瀉	8	9
<b>代謝和營養疾患</b>		
體重減輕	7	17
<b>血小板、出血和凝血疾患</b>		
流鼻血	0	4
<b>精神疾患</b>		
專心/專注障礙	7	10
情緒問題	1	8
認知問題	1	6
記憶障礙	1	3
意識混亂	0	3
憂鬱	0	3
人格疾患(行為問題)	0	3
<b>紅血球疾患</b>		
貧血	1	3
<b>女性生殖疾患<sup>b</sup></b>		
經期外出血	0	3
<b>防禦機制疾患</b>		
感染	3	8
病毒性感染	3	6
<b>呼吸系統疾患</b>		

上呼吸道感染	16	18
鼻炎	5	6
支氣管炎	1	5
鼻竇炎	1	4
<b>皮膚及附屬構造疾患</b>		
皮疹	3	4
掉髮	1	4
<b>泌尿系統疾患</b>		
尿失禁	1	3
頻尿	0	3
<b>血管（心臟外）疾患</b>		
潮紅	0	5

<sup>a</sup> 數值代表通報出該不良事件的患者百分比。患者可能在試驗期間通報不只一種不良事件，而且可歸入不只一個不良事件類別

<sup>b</sup> 「女性生殖疾患」中的發生率，是以女性人數為分母算出；兒童 TPM 50 mg n=40；兒童 TPM 400 mg n=33

#### 在癲癇輔助療法試驗中觀察到的不良反應

在針對局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群成年患者所進行的對照試驗中，於每日 200 至 400 mg 的劑量下使用 topiramate 時發生、發生率在接受 topiramate 治療的患者中較高，且似乎與劑量無關的最常見不良反應為：嗜睡、運動失調、發音疾患和相關語言問題、精神運動性遲滯、視覺異常、記憶障礙、感覺異常，以及複視【見表 5】【請參閱臨床試驗 (14.3、14.4 和 14.5)】。在每日 200 mg 至 1,000 mg 的劑量下，最常見的劑量相關不良反應為：疲累、神經緊張、專心或專注障礙、意識混亂、憂鬱、厭食、語言問題、焦慮、情緒問題，以及體重減輕【見表 7】。

在針對局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群兒童患者所進行的對照試驗中，於 5 mg/kg/day 至 9 mg/kg/day 的劑量下使用 topiramate 時發生，且發生率在接受 topiramate 治療的患者中較高的不良反應為：疲累、嗜睡、厭食、神經緊張、專心/專注障礙、記憶障礙、攻擊反應，以及體重減輕【見表 8】。

在針對成人進行的對照臨床試驗中，以 topiramate 每日 200 至 400 mg 做為輔助療法的患者中有 11% 因不良反應而停用治療。此一發生率似乎會在超過每日 400 mg 的劑量下隨劑量上升。與停用治療有關的不良事件包括嗜睡、頭暈、焦慮、專心或專注障礙、疲累以及感覺異常，而且會在超過每日 400 mg 的劑量下隨劑量變多。在對照臨床試驗中以 5 mg/kg/day 至 9 mg/kg/day 的劑量接受 topiramate 輔助療法的兒童患者中，無人因不良反應而停用治療。

在臨床試驗中以每日 200 mg 至 1,600 mg 的劑量接受 topiramate 治療的 1757 名癲癇成年患者中，約有 28% 因不良反應而停用治療；一名患者可以通報不只一件不良反應。這些不良反應為：精神運動性遲滯 (4.0%)、記憶障礙 (3.2%)、疲累 (3.2%)、意識混亂 (3.1%)、嗜睡 (3.2%)、專心/專注障礙 (2.9%)、厭食 (2.7%)、憂鬱 (2.6%)、頭暈 (2.5%)、體重減輕 (2.5%)、精神緊張 (2.3%)、運動失調 (2.1%) 以及感覺異常 (2.0%)。在最高 30 mg/kg/day 的劑量下接受 topiramate 治療的 310 名兒童患者中，約有 11% 因不良反應而停用治療。與停用治療有關的不良反應包括抽搐加劇 (2.3%)、專心/專注障礙 (1.6%)、語言問題 (1.3%)、人格疾患 (1.3%)，以及嗜睡 (1.3%)。

**在癲癇對照臨床試驗中的發生率 - 輔助療法 - 局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群**

表 4 列出在對照試驗中接受每日 200 到 400 mg topiramate 治療的成人中發生率至少為 1%，而且此劑量下的發生率在數值上比安慰劑治療組患者高的不良反應。整體而言，在這些試驗中最初八週內發生不良反應的患者，在最後一次回診時大多不再有不良反應。表 7 列出在對照試驗中接受 5 mg/kg 至 9 mg/kg topiramate 治療的兒童患者中發生率至少為 1%，而且發生率在數值上比安慰劑治療組患者高的不良反應。

#### 在雙盲癲癇輔助療法試驗中觀察到的其他不良反應

在安慰劑對照癲癇試驗中接受 200 mg 至 400 mg topiramate 治療的成人中發生率超過 1%，且發生率大於或等於安慰劑組的其他不良反應為頭痛、受傷、焦慮、皮疹、疼痛、抽搐加劇、咳嗽、發燒、腹瀉、嘔吐、肌肉無力、失眠、人格疾患、痛經、上呼吸道感染，以及眼睛疼痛。

表 5：在針對成人進行的安慰劑對照癲癇輔助療法試驗中，不良反應的發生率 (%)<sup>a,b,c</sup>

	Topiramate 的劑量 (mg/day)		
身體系統/不良反應 <sup>c</sup>	安慰劑 (N=291)	200-400 (N=183)	600-1,000 (N=414)
<b>全身-一般性疾患</b>			
疲累	13	15	30
無力	1	6	3
背痛	4	5	3
胸痛	3	4	2
類流感症狀	2	3	4
腿部疼痛	2	2	4
熱潮紅	1	2	1
過敏	1	2	3
水腫	1	2	1
體臭	0	1	0
寒顫	0	1	<1
<b>中樞和周邊神經系統疾患</b>			
頭暈	15	25	32
運動失調	7	16	14
發音疾患/相關語言問題	2	13	11
感覺異常	4	11	19
眼球震顫	7	10	11
顫抖	6	9	9
語言問題	1	6	10
協調異常	2	4	4
感覺遲鈍	1	2	1
步態異常	1	3	2
肌肉不自主收縮	1	2	2
昏迷	0	2	1
暈眩	1	1	2
<b>胃腸系統疾患</b>			
噁心	8	10	12

消化不良	6	7	6
腹痛	4	6	7
便秘	2	4	3
腸胃炎	1	2	1
口乾	1	2	4
牙齦炎	<1	1	1
腸胃疾患	<1	1	0
<b>聽覺及前庭疾患</b>			
聽覺退化	1	2	1
<b>代謝和營養疾患</b>			
體重減輕	3	9	13
<b>肌肉骨骼系統疾患</b>			
肌肉疼痛	1	2	2
骨骼疼痛	0	1	0
<b>血小板、出血及凝血疾患</b>			
流鼻血	1	2	1
<b>精神疾患</b>			
嗜睡	12	29	28
神經緊張	6	16	19
精神運動性遲滯	2	13	21
記憶障礙	3	12	14
厭食	4	10	12
意識混亂	5	11	14
憂鬱	5	5	13
專心/專注障礙	2	6	14
情緒問題	2	4	9
躁動	2	3	3
攻擊反應	2	3	3
情緒不穩	1	3	3
認知問題	1	3	3
性慾減退	1	2	<1
冷漠	1	1	3
自我感喪失	1	1	2
<b>女性生殖疾患</b>			
乳房疼痛	2	4	0
無月經	1	2	2
月經過多	0	2	1
月經疾患	1	2	1
<b>男性生殖疾患</b>			
攝護腺疾患	<1	2	0
<b>防禦機制疾患</b>			
感染	1	2	1
病毒性感染	1	2	<1
念珠菌病	<1	1	0

<b>呼吸系統疾患</b>			
咽炎	2	6	3
鼻炎	6	7	6
鼻竇炎	4	5	6
呼吸困難	1	1	2
<b>皮膚及附屬構造疾患</b>			
皮膚疾患	<1	2	1
汗水增加	<1	1	<1
紅斑性皮疹	<1	1	<1
<b>其他特殊感覺的疾患</b>			
味覺異常	0	2	4
<b>泌尿系統疾患</b>			
血尿	1	2	<1
泌尿道感染	1	2	3
頻尿	1	1	2
尿失禁	<1	2	1
尿液異常	0	1	<1
<b>視覺疾患</b>			
視覺異常	2	13	10
複視	5	10	10
<b>白血球及網狀內皮系統 (RES) 疾患</b>			
白血球低下	1	2	1

<sup>a</sup> 這些輔助療法試驗中的患者在 topiramate 或安慰劑之外，還同時併用 1 到 2 種抗癲癇藥物

<sup>b</sup> 數值代表通報出該反應的患者百分比。患者可能在試驗期間通報不只一種不良反應，而且可歸入不只一個不良反應類別

<sup>c</sup> 在 topiramate 每日 200 mg 至 400 mg 組患者中發生率至少為 1%，且比在安慰劑組內常見的不良反應

針對局部發作型癲癇成年患者進行的輔助療法試驗（試驗 7）中，所觀察到的不良反應

試驗 7 是一項隨機、雙盲、輔助性、安慰劑對照、平行分組試驗，包含 3 個治療組：1) 安慰劑；2) topiramate 每日 200 mg：以 25 mg/day 為起始劑量，接著以每週調升 25 mg/day 的速率調整劑量 8 週，直到達到 200 mg/day 的維持劑量為止；以及 3) topiramate 每日 200 mg：以 50 mg/day 為起始劑量，接著以每週調升 50 mg/day 的速率調整劑量 4 週，直到達到 200 mg/day 的維持劑量為止。所有患者都同時併用 carbamazepine（加上或未加上另一種抗癲癇藥物）。

不良反應的發生率（表 6）在 2 種 topiramate 療法之間無顯著差異。由於此項試驗中通報的不良反應發生率明顯低於過往癲癇試驗中所通報的數據，因此無法與其他試驗所得的數據直接比較。

**表 6：在針對局部發作型癲癇成年患者進行的安慰劑對照輔助療法試驗（試驗 7）中，不良反應的發生率 (%)<sup>a,b,c</sup>**

		Topiramate 的劑量 (mg/day)
身體系統/	安慰劑	200

不良反應 <sup>c</sup>	(N=92)	(N=171)
<b>全身-一般性疾患</b>		
疲累	4	9
胸痛	1	2
<b>一般心血管疾患</b>		
高血壓	0	2
<b>中樞和周邊神經系統疾患</b>		
感覺異常	2	9
頭暈	4	7
顫抖	2	3
感覺遲鈍	0	2
腿部抽筋	0	2
語言問題	0	2
<b>胃腸系統疾患</b>		
腹痛	3	5
便秘	0	4
腹瀉	1	2
消化不良	0	2
口乾	0	2
<b>聽覺及前庭疾患</b>		
耳鳴	0	2
<b>代謝和營養疾患</b>		
體重減輕	4	8
<b>精神疾患</b>		
嗜睡	9	15
厭食	7	9
神經緊張	2	9
專心/專注障礙	0	5
失眠	3	4
記憶障礙	1	2
攻擊反應	0	2
<b>呼吸系統疾患</b>		
鼻炎	0	4
<b>泌尿系統疾患</b>		
膀胱炎	0	2
<b>視覺疾患</b>		
複視	0	2
視覺異常	0	2

<sup>a</sup> 這些輔助療法試驗中的患者在 topiramate 或安慰劑之外，還同時併用 1 到 2 種抗癲癇藥物

<sup>b</sup> 數值代表通報出該不良反應的患者百分比。患者可能在試驗期間通報不只一種不良反應，而且可歸入不只一個不良反應類別

<sup>c</sup> 在 topiramate 每日 200 mg 組患者中發生率至少為 2%，且比在安慰劑組內常見的不良反應

表 7：針對局部發作型癲癇成年患者進行的安慰劑對照輔助療法試驗（試驗 2 到試驗 7）中，劑量相關

不良反應的發生率 (%) <sup>a</sup>

不良反應	(Topiramate) 的劑量 (mg/day)			
	安慰劑	200	400	600-1,000
	(N=216)	(N=45)	(N=68)	(N=414)
疲累	13	11	12	30
神經緊張	7	13	18	19
專心/專注障礙	1	7	9	14
意識混亂	4	9	10	14
憂鬱	6	9	7	13
厭食	4	4	6	12
語言問題	<1	2	9	10
焦慮	6	2	3	10
情緒問題	2	0	6	9
體重減輕	3	4	9	13

<sup>a</sup> 未針對其他成人適應症或兒童適應症進行劑量反應試驗

表 8：在針對兒童患者（2 歲到 16 歲）進行的安慰劑對照癲癇輔助療法試驗中，不良反應的發生率 (%)  
a,b,c (試驗 8)

身體系統/不良反應	安慰劑 (N=101)	Topiramate (N=98)
<b>全身-一般性疾患</b>		
疲累	5	16
受傷	13	14
過敏反應	1	2
背痛	0	1
蒼白	0	1
<b>一般心血管疾患</b>		
高血壓	0	1
<b>中樞和周邊神經系統疾患</b>		
步態異常	5	8
運動失調	2	6
運動過度 (hyperkinesia)	4	5
頭暈	2	4
發音疾患/相關語言問題	2	4
反射減弱	0	2
抽搐（大發作）	0	1
排便失禁	0	1
感覺異常	0	1
<b>胃腸系統疾患</b>		
噁心	5	6
唾液增加	4	6
便秘	4	5
腸胃炎	2	3
吞嚥困難	0	1

脹氣	0	1
胃食道逆流	0	1
舌炎	0	1
牙齦增生	0	1
<b>心跳速率及心律疾患</b>		
心搏過緩	0	1
<b>代謝和營養疾患</b>		
體重減輕	1	9
口渴	1	2
低血糖	0	1
體重增加	0	1
<b>血小板、出血及凝血疾患</b>		
紫斑	4	8
流鼻血	1	4
血腫	0	1
凝血酶原時間延長	0	1
血小板低下	0	1
<b>精神疾患</b>		
嗜睡	16	26
厭食	15	24
精神緊張	7	14
人格疾患（行為問題）	9	11
專心/專注障礙	2	10
攻擊反應	4	9
失眠	7	8
記憶障礙	0	5
意識混亂	3	4
精神運動性遲滯	2	3
食慾增加	0	1
神經官能症（neurosis）	0	1
<b>女性生殖疾患</b>		
白帶	0	2
<b>防禦機制疾患</b>		
病毒性感染	3	7
<b>呼吸系統疾患</b>		
肺炎	1	5
呼吸疾患	0	1
<b>皮膚及附屬構造疾患</b>		
皮膚疾患	2	3
掉髮	1	2
皮膚炎	0	2
毛髮增多症	1	2
紅斑性皮疹	0	2
溼疹	0	1

皮脂漏	0	1
皮膚變色	0	1
<b>泌尿系統疾患</b>		
尿失禁	2	4
夜尿	0	1
<b>視覺疾患</b>		
眼睛異常	1	2
視覺異常	1	2
複視	0	1
流淚異常	0	1
近視	0	1
<b>白血球及網狀內皮系統 (RES) 疾患</b>		
白血球低下	0	2

<sup>a</sup> 這些輔助療法試驗中的患者在 topiramate 或安慰劑之外，還同時併用 1 到 2 種抗癲癇藥物

<sup>b</sup> 數值代表通報出該不良反應的患者百分比。患者可能在試驗期間通報不只一種不良反應，而且可歸入不只一個不良反應類別

<sup>c</sup> 在接受 topiramate 治療的患者中發生率至少為 1%，且在 topiramate 治療組內比在安慰劑組內常見的反應

### 偏頭痛中的臨床試驗經驗

#### 成年患者

在四項利用速放劑型 topiramate 進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行分組偏頭痛預防臨床試驗中（包含 35 名 12 到 15 歲的青少年患者），多數不良反應的嚴重度均為輕度或中度。多數不良反應的發生率都是以劑量調整期高於維持期。

在主要針對成人預防偏頭痛的對照試驗中，與 100 mg topiramate 劑量的使用有關，且最常見（發生率比安慰劑高出  $\geq 5\%$ ）不良反應為：感覺異常、厭食、體重減輕、味覺異常、腹瀉、記憶障礙、感覺遲鈍，以及噁心。表 9 包括安慰劑對照試驗的患者曾通報、在任一速放劑型 topiramate 組內發生率至少為 2%，且發生率高於安慰劑組患者的不良反應。

**表 9：在安慰劑對照偏頭痛試驗中，於任一速放劑型 topiramate 組內發生率  $\geq 2\%$ ，且發生率高於安慰劑組患者的不良反應的發生率 (%) <sup>\*ab</sup>**

身體系統/	安慰劑	Topiramate 的劑量 (mg/day)		
		50	100	200
不良反應	(N=445) %	(N=235) %	(N=386) %	(N=514) %
<b>全身-一般性疾患</b>				
疲累	11	14	15	19
受傷	7	9	6	6
無力	1	< 1	2	2
發燒	1	1	1	2

類流感症狀	< 1	< 1	< 1	2
過敏	< 1	2	< 1	< 1
<b>中樞和周邊神經系統疾患</b>				
感覺異常	6	35	51	49
頭暈	10	8	9	12
感覺遲鈍	2	6	7	8
語言問題	2	7	6	7
肌肉不自主收縮	1	2	2	4
運動失調	< 1	1	2	1
發音疾患/相關語言問題	< 1	1	< 1	2
<b>胃腸系統疾患</b>				
噁心	8	9	13	14
腹瀉	4	9	11	11
腹痛	5	6	6	7
消化不良	3	4	5	3
口乾	2	2	3	5
嘔吐	2	1	2	3
腸胃炎	1	3	3	2
<b>聽覺及前庭疾患</b>				
耳鳴	1	< 1	1	2
<b>代謝和營養疾患</b>				
體重減輕	1	6	9	11
口渴	< 1	2	2	1
<b>肌肉骨骼系統疾患</b>				
關節疼痛	2	7	3	1
<b>腫瘤</b>				
腫瘤	< 1	2	< 1	< 1
<b>精神疾患</b>				
厭食	6	9	15	14
嗜睡	5	8	7	10
記憶障礙	2	7	7	11
專心/專注障礙	2	3	6	10
失眠	5	6	7	6
焦慮	3	4	5	6
情緒問題	2	3	6	5
憂鬱	4	3	4	6
神經緊張	2	4	4	4

意識混亂	2	2	3	4
精神運動性遲滯	1	3	2	4

身體系統/	安慰劑	Topiramate 的劑量 (mg/day)		
		50	100	200
<b>不良反應</b>	(N=445)	(N=235)	(N=386)	(N=514)
	%	%	%	%
性慾減退	1	1	1	2
憂鬱加劇	1	1	2	2
躁動	1	2	2	1
認知問題	1	< 1	2	2
<b>女性生殖疾患</b>				
月經疾患	2	3	2	2
<b>男性生殖疾患</b>				
早洩	0	3	0	0
<b>防禦機制疾患</b>				
病毒性感染	3	4	4	3
中耳炎	< 1	2	1	1
<b>呼吸系統疾患</b>				
上呼吸道感染	12	13	14	12
鼻竇炎	6	10	6	8
咽炎	4	5	6	2
咳嗽	2	2	4	3
支氣管炎	2	3	3	3
呼吸困難	2	1	3	2
鼻炎	1	1	2	2
<b>皮膚及附屬構造疾患</b>				
搔癢	2	4	2	2
<b>其他特殊感覺的疾患</b>				
味覺異常	1	15	8	12
味覺喪失	< 1	1	1	2
<b>泌尿系統疾患</b>				
泌尿道感染	2	4	2	4
腎結石	0	0	1	2
<b>視覺疾患</b>				
視覺異常	< 1	1	2	3
視線模糊	2	4	2	4
結膜炎	1	1	2	1

<sup>a</sup> 包括 35 名 12 到 15 歲的青少年患者

<sup>b</sup> 數值代表通報出該反應的患者百分比。患者可能在試驗期間通報不只一種不良反應，而且可歸入不只一個不良反應類別

<sup>c</sup> 視線模糊是經認定為視覺異常的最常見用語。在歸入「視覺異常」此一偏好用語的反應中，視線模糊是在其中佔比超過 50% 的涵蓋用語。

在 1135 名曾於安慰劑對照試驗中接受速放劑型 topiramate 暴露的患者中，有 25% 因為不良反應而停用，而 445 名安慰劑組患者中則有 10%。在這些試驗的患者中，與停用療法有關的不良反應包括感覺異常 (7%)、疲累 (4%)、噁心 (4%)、專心/專注障礙 (3%)、失眠 (3%)、厭食 (2%)，以及頭暈 (2%)。

在這些試驗中接受治療的患者，其平均體重下降百分比具有劑量依賴性。此變化未於安慰劑組內觀察到。安慰劑組、速放劑型 topiramate 50 mg、100 mg 和 200 mg 組內分別觀察到 0%、-2%、-3% 和 -4% 的平均變化。

表 10 顯示具有劑量依賴性的不良反應。數項中樞神經系統不良反應（包括一些代表認知功能異常的反應）係與劑量有關。最常見的劑量相關不良反應（對於 100 mg 的劑量而言，療法間差異  $\geq 5\%$ ）為：感覺異常、噁心、厭食、記憶障礙、腹瀉、體重減輕以及感覺遲鈍。

表 10：安慰劑對照偏頭痛試驗中，劑量相關不良反應的發生率 (%) <sup>a</sup>

身體系統/不良反應	安慰劑 (N=445) %	Topiramate 的劑量 (mg/day)		
		50 (N=235) %	100 (N=386) %	200 (N=514) %
感覺異常	6	35	51	49
疲累	11	14	15	19
噁心	8	9	13	14
厭食	6	9	15	14
頭暈	10	8	9	12
體重減輕	1	6	9	11
記憶障礙	2	7	7	11
腹瀉	4	9	11	11
專心/專注障礙	2	3	6	10
嗜睡	5	8	7	10
感覺遲鈍	2	6	7	8
焦慮	3	4	5	6
憂鬱	4	3	4	6
情緒問題	2	3	6	5
口乾	2	2	3	5
意識混亂	2	2	3	4
肌肉不自主收縮	1	2	2	4

視覺異常	< 1	1	2	3
腎結石	0	0	1	2

<sup>a</sup> 包括 35 名 12 到 <16 歲的青少年患者

<sup>b</sup> 每日 200 mg 組的不良反應發生率，比安慰劑和每日 50 mg 組內的發生率高出 ≥2%

## 12 至 17 歲青少年

在五項利用速放劑型 topiramate 進行的隨機、雙盲、安慰劑對照、平行分組偏頭痛預防臨床試驗中，多數不良反應的嚴重度均為輕度或中度。多數不良反應的發生率都是以劑量調整期高於維持期。在首次發生於劑量調整期的不良反應中，約有半數持續至維持期。

在四項針對接受速放劑型 topiramate 治療之青少年患者進行的固定劑量、雙盲、偏頭痛預防臨床試驗中，與 100 mg 速放劑型 topiramate 的使用有關，且發生率比安慰劑組更高 (≥5%) 的最常見不良反應為：感覺異常、上呼吸道感染、厭食，以及腹痛（見表 11）。表 11 顯示證明速放劑型 topiramate 療效之青少年樞紐試驗（試驗 3；試驗中有 103 名青少年患者接受安慰劑或 50 mg 或 100 mg 的速放劑型 topiramate 治療），以及三項主要涉及成人的試驗（試驗中有 49 名青少年患者 [12 至 17 歲] 接受安慰劑或 50 mg、100 mg 或 200 mg 速放劑型 topiramate 治療）中的不良反應【請參閱臨床試驗 (14.6)】。表 11 也顯示當速放劑型 topiramate 劑量組中的發生率比安慰劑組至少高出 5% 時，對照偏頭痛試驗中青少年所發生的不良反應。表 11 中顯示的許多不良反應都展現出劑量依賴性關係。

表 11：在彙整雙盲偏頭痛預防試驗中任何速放劑型 topiramate 組青少年（12 至 17 歲）身上所發生，且發生率比安慰劑組高出至少 5% 的不良反應之發生率 (%) <sup>ab</sup>

	速放劑型 Topiramate 的劑量			
	安慰劑 (N=45) %	50 mg/day (N=46) %	100 mg/day (N=48) %	200 mg/day (N=13) %
<b>身體系統/不良反應</b>				
<b>全身-一般性疾患</b>				
過敏	0	0	4	8
疲累	7	7	8	15
發燒	2	4	6	0
腿部疼痛	0	2	2	8
<b>中樞和周邊神經系統疾患</b>				
頭暈	4	4	6	0
頭痛	2	2	4	8
語言問題	2	0	0	15
肌肉不自主收縮	0	0	0	8
感覺異常	7	20	19	38
<b>內分泌疾患</b>				

甲狀腺亢進	0	0	0	8
胃腸系統疾患				
腹痛	9	7	15	15
腹瀉	0	2	2	8
噁心	4	4	8	0
代謝和營養疾患				
咽頭水腫	0	0	0	8
體重減輕	2	7	4	31
血小板、出血及凝血疾患				
流鼻血	0	2	2	8
精神疾患				
厭食	4	9	10	15
焦慮	0	0	0	8
專心/專注障礙	0	0	2	15
記憶障礙	2	0	0	8
失眠	2	9	2	0
情緒問題	4	2	2	8
精神運動性遲滯	0	2	0	8
嗜睡	2	2	6	15
防禦機制疾患				
病毒性感染	4	4	8	15
中耳炎	0	0	0	8
呼吸系統疾患				
咳嗽	0	7	2	0
喉炎	0	0	0	8
鼻炎	2	7	6	8
鼻竇炎	2	9	4	15
上呼吸道感染	11	26	23	23
皮膚及附屬構造疾患				
紅斑性皮疹	0	0	0	8
其他特殊感覺的疾患				
味覺異常	2	2	6	8
視覺疾患				
結膜炎	4	7	4	0

<sup>a</sup> 在成人的不良反應評估中，也納入 35 名 12 至 <16 歲的青少年患者（表 9 和表 10）

<sup>b</sup> 發生率是以發生至少 1 起不良事件的受試者人數為準，而非事件數。

在雙盲安慰劑對照試驗中，不良事件曾導致 8% 的安慰劑組患者停止治療，而速放劑型 topiramate 治療

組患者則為 6%。與停止治療有關且發生於不只一名速放劑型 topiramate 治療組患者的不良反應為疲累 (1%)、頭痛 (1%) 和嗜睡 (1%)。

#### 實驗室檢驗結果異常

Topiramate 會降低血清重碳酸鹽【請參閱警語及注意事項 (5.4)】

Topiramate 的治療（併用或未併用 valproic acid [VPA]）可引發高氯血症（併發或未併發腦病變）【請參閱警語及注意事項 (5.10)】。

在隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，速放劑型 topiramate 的治療會伴隨數項臨床實驗室分析物的變化，因此使用 TROKENDI XR® 時，預期應有類似的效果。

#### 癲癇

以 topiramate 輔助療法治療局部發作型癲癇成年患者的對照試驗顯示，血清磷濃度顯著下降 (topiramate 組 6%，安慰劑組 2%)、血清鹼性磷酸酶濃度顯著上升 (topiramate 組 3%，安慰劑組 1%)，以及血清鉀濃度下降 (topiramate 組 0.4%，安慰劑組 0.1%) 的發生率上升。上述異常的臨床意義仍未清楚獲得確立。

過去在讓極年幼（2 歲以下）兒童患者以 topiramate 輔助療法治療局部發作型癲癇的臨床研究計畫中，曾觀察到數項臨床實驗室檢驗結果的變化（肌酸酐、BUN、鹼性磷酸酶、總蛋白、嗜酸性白血球總數上升，以及血鉀下降）【請參閱在特定族群的使用 (8.4)】。

#### 偏頭痛

在針對兒童患者（6 至 17 歲）進行的彙整雙盲試驗中，曾在兒童患者的 topiramate 治療期間，觀察到血中部分臨床實驗室分析物特定異常（數值落在正常參考範圍外）的風險高於安慰劑治療組患者。在部分案例中，也曾在試驗結束的最終回診時觀察到異常，且該等變化經認定為顯著異常。

在 12 至 17 歲患者方面，topiramate 組內觀察到下列項目異常上升的頻率高於安慰劑組：BUN、肌酸酐、尿酸、氯【請參閱警語及注意事項 (5.4)】、氨【請參閱警語及注意事項 (5.10)】、總蛋白以及血小板。下列項目在部分受試者中異常下降：磷和重碳酸鹽【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。

在 6 至 11 歲患者方面，topiramate 組內觀察到下列項目異常上升的頻率高於安慰劑組：鹼性磷酸酶、肌酸酐和嗜酸性白血球。異常下降的分析物為：白血球總數和嗜中性白血球。這些比較年幼的患者未接受血清重碳酸鹽、氯、氨或磷的檢測。

## **6.2 上市後使用經驗**

在 topiramate 的上市後使用期間，曾發現下列不良反應。由於這些反應是由人數不明的族群自主通報，不一定都能可靠地估計其發生率，或確立其與藥物暴露之間的因果關係。以下清單是按字母順序排列：水泡性皮膚反應（包括多形性紅斑、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死症）、肝衰竭（包括致死案例）、肝炎、黃斑部病變、胰臟炎，以及天疱瘡。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 酒精

在服用 TROKENDI XR 前後 6 小時內，禁止飲酒【請參閱禁忌症 (4) 與警語及注意事項 (5.5)】。

### 7.2 口服避孕藥

在正使用 valproic acid 的患者中施行 topiramate 做為輔助療法時(在超過 200 mg 的劑量下),ethinyl estradiol 的暴露量在統計上顯著下降。不過，norethindrone 的暴露量並未顯著受到影響。

在另一項針對同時使用複方口服避孕藥（含 1 mg 的 norethindrone [NET] 加上 35 mcg 的 ethinyl estradiol [EE]）的健康受試者進行的藥物動力學交互作用試驗中，topiramate 在每日 50 到 200 mg 的劑量下、未施用其他藥物的條件下給予時，並未使口服避孕藥中任一種成分的平均暴露量有統計上顯著的變化。

在同時使用複方口服避孕藥和 TROKENDI XR 的患者中，應考慮避孕效果下降及突破性出血增加的可能性。針對使用含雌激素避孕藥的患者，應請患者通報其出血狀況的任何變化。即使未發生突破性出血事件，避孕效果也可能下降【請參閱臨床藥理學 (12.3)】。

### 7.3 抗癲癇藥物

Phenytoin 或 carbamazepine 與 topiramate 同時施用時，會降低 topiramate 的血漿濃度【請參閱臨床藥理學 (12.3)】。

同時施用 valproic acid 與 topiramate 時，過去曾發生高氯血症（併發和未併發腦病變）。在先前單用任一種藥物時可耐受的患者中，同時施用 topiramate 與 valproic acid 亦曾伴隨體溫過低（併發和未併發高氯血症）。在曾通報體溫過低開始發生的患者中，檢視血氯濃度為明智之做法【請參閱警語及注意事項 (5.10)、(5.12) 與臨床藥理學 (12.3)】。

多種抗癲癇藥物(AEDs)是 CYP 酵素系統的受質。體外試驗指出 topiramate 不會抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 以及 CYP3A4/5 等同功酶的酵素活性。體外試驗指出速放劑型 topiramate 是 CYP2C19 的弱效抑制劑 (mild inhibitor)，以及 CYP3A4 的弱效誘導劑 (mild inducer)。使用 TROKENDI XR 時可預期會有相同的藥物交互作用。

### 7.4 CNS 抑制劑

Topiramate 是一種 CNS 抑制劑。合併施用 topiramate 與其他 CNS 抑制劑或酒精可能導致嚴重的 CNS 抑制效果【請參閱警語及注意事項 (5.14)】。

### 7.5 其他碳酸酐酶抑制劑

Topiramate (一種碳酸酐酶抑制劑) 併用任何其他碳酸酐酶抑制劑 (例如 zonisamide、acetazolamide 或 dichlorphenamide)，可能會增加代謝性酸中毒的嚴重程度，也可能提升腎結石形成風險。當 TROKENDI XR 與其他碳酸酐酶抑制劑併用時，應監測患者的狀況，以了解是否出現代謝性酸中毒或代謝性酸中毒是否惡化【請參閱臨床藥理學 (12.3)】。

### 7.6 Metformin

Topiramate 的治療經常會引起代謝性酸中毒；發生代謝性酸中毒時，不可使用 metformin。代謝性酸中毒患者不可併用 TROKENDI XR 和 metformin【請參閱臨床藥理學 (12.3)】。

## 7.7 鋰鹽

在給予每日高達 600 mg topiramate 劑量的患者身上，可觀察到鋰鹽的全身性暴露量上升。當與高劑量 TROKENDI XR 併用時，應監測鋰鹽的濃度【請參閱臨床藥理學 (12.3)】。

## 8 在特定族群的使用

### 8.1 懷孕

#### 懷孕暴露登錄資料庫

有一個懷孕暴露登錄資料庫，負責針對懷孕期間暴露於 topiramate 的女性監測其懷孕結果。若患者懷孕，應鼓勵患者登錄北美抗癲癇藥物 (North American Antiepileptic Drug, NAAED) 懷孕登錄資料庫。此一登錄資料庫的目的，是針對抗癲癇藥物於懷孕期間的安全性收集相關資訊。如欲登錄，患者可和友華生技醫藥股份有限公司連絡。北美藥物懷孕登錄資料庫的相關資訊可見於 <http://www.aedpregnancyregistry.org/>。

#### 風險摘要

Topiramate 施用於孕婦時可對胎兒造成傷害。源自懷孕登錄資料庫的資料指出，於子宮內曾接受 topiramate 暴露的嬰兒有較高的唇裂和/或顎裂 (口裂) 及胎兒小於妊娠年齡發生風險【請參閱人體資料】。

在多個動物物種中，topiramate 曾在具有臨床意義的劑量下且未引起母體毒性時展現發育毒性，包括致畸胎性【請參閱動物資料】。

在美國一般大眾，臨床上經判定的懷孕案例中，重大出生缺陷和流產的背景風險估計值分別為 2-4% 和 15-20%。

#### 臨床考量

##### 胎兒/新生兒不良反應

對具有生育能力的女性開立 topiramate 時，尤其是考慮以 topiramate 治療通常不會造成永久性傷害或死亡的狀況時，請考慮此藥的效益及風險。由於可能使胎兒發生口裂 (發生於許多女性仍不知自身懷孕的第一孕期)，因此應告知所有具有生育能力的女性接受 topiramate 暴露可能使胎兒承受的危險。正計畫懷孕的女性應獲得相關諮詢，以了解懷孕期間使用 topiramate 的相對風險及效益，且應考慮讓這類患者使用替代性治療選項。

##### 分娩或生產

儘管 topiramate 對於人類分娩和生產過程的影響尚未獲得確立，但母體和/或胎兒身上若發生 topiramate 所誘發的代謝性酸中毒，有可能影響胎兒耐受分娩的能力【請參閱在特定族群的使用 (8.1)】。

Topiramate 的治療可引起代謝性酸中毒【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。Topiramate 誘發之代謝性酸中毒的影響還沒有懷孕期間的相關研究；不過，懷孕期間的代謝性酸中毒 (由其他原因引起) 可導致胎兒生長減少、胎兒氧合作用減弱及胎兒死亡，而且可能影響胎兒耐受分娩的能力。應監測懷孕患者是否發生代謝性酸中毒，並以如同非懷孕中的狀態給予治療【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。由於 topiramate 會進入胎兒體內，且出生後可能發生暫時性代謝性酸中毒，因此針對接受 topiramate 治療的母親所產下的新生兒，應監測其是否發生代謝性酸中毒。

#### 資料

## 人體資料

源自 NAAED 懷孕登錄資料庫的資料指出，在第一孕期曾暴露於 topiramate 單一療法中的嬰兒，有較高的口裂發生風險。此情況下口裂的盛行率為 1.2%、曾暴露於其他 AED 中的嬰兒盛行率為 0.39%-0.46%，而未罹患癲癇或接受其他 AED 治療的母親所產下的嬰兒，盛行率為 0.12%。相對而言，美國疾病管制局 (CDC) 曾回顧美國國內口裂的相關現有資料，結果發現相近的背景發生率 (0.17%)。在 NAAED 懷孕登錄資料庫中，曾接受 topiramate 暴露的懷孕案例相較於未接受治療的女性背景族群，發生口裂的相對風險為 9.6 (95% 信賴區間[CI] = 4.0-23.0)。英國癲癇和懷孕登錄資料庫 (UK Epilepsy and Pregnancy Register) 指出在曾暴露於 topiramate 單一療法的嬰兒中，口裂盛行率也有類似的上升現象 (3.2%)。口裂盛行率觀察值是英國背景盛行率 (約 0.2%) 的 16 倍。

源自 NAAED 懷孕登錄資料庫以及一個族群出生登錄群組的資料指出，於子宮內暴露於 topiramate，會有較高的新生兒小於妊娠年齡 (SGA；出生體重<第 10 百分位) 風險。在 NAAED 懷孕登錄資料庫中，曾暴露於 topiramate 的新生兒有 18% 發生 SGA，曾暴露於對照 AED 的新生兒為 7%，而母親未罹患癲癇且未暴露於 AED 的新生兒則為 5%。在挪威醫學出生登錄資料庫 (Medical Birth Registry of Norway, MBRN) 此項族群懷孕登錄資料庫中，topiramate 單一療法暴露組的新生兒有 25% 發生 SGA，而未暴露於 AED 的對照組則有 9%。SGA 發現的長期後果仍不明。

## 動物資料

在器官發生期間對懷孕小鼠經口施用 topiramate (20、100 和 500 mg/kg/day) 時，胎鼠畸形 (主要為顱顏缺陷) 的發生率在所有劑量下皆上升。在所測試的最高劑量下，胎鼠的體重和骨骼骨化程度都下降，同時母體體重上升量下降。在小鼠中，並未找到胚胎胎鼠發育毒性的無影響劑量。若依體表面積 ( $mg/m^2$ ) 換算，會帶來致畸胎效果的最低測試劑量乃低於癲癇 (400 mg/day) 的最大建議人用劑量 (MRHD) 或偏頭痛 (100 mg/day) 的最大建議人用劑量 (MRHD)。

在器官發生期間經口施用 topiramate (20、100 和 500 mg/kg/day，或 0.2、2.5、30 和 400 mg/kg/day) 的懷孕大鼠中，肢體畸形 (缺指、小肢畸形及缺肢畸形) 的發生率在使用 400 或 500 mg/kg/day 劑量的胎鼠中上升。胚胎毒性 (胎兒體重減輕、構造變異發生率上升) 曾在 20 mg/kg/day 的低劑量下即觀察到。母體毒性的臨床徵象曾在 400 mg/kg/day 以上的劑量下觀察到，而且母體體重上升量在以 100 mg/kg/day 以上的劑量下較低。若依  $mg/m^2$  換算，胚胎胎兒發育毒性的無影響劑量係低於癲癇或偏頭痛的 MRHD。

在器官發生期間經口施用 topiramate (20、60 和 180 mg/kg/day，或 10、35 和 120 mg/kg/day) 的懷孕兔隻中，胚胎/胎兔死亡率在 35 mg/kg/day 時上升，而且在 120 mg/kg/day 下觀察到致畸胎效果 (主要為肋骨和脊椎畸形)。母體毒性 (體重上升量下降、臨床徵象和/或死亡) 的證據曾在 35 mg/kg/day 以上的劑量下觀察到。若依  $mg/m^2$  換算，兔隻中胚胎胎兒毒性的無影響劑量 (20 mg/kg/day) 係與癲癇 MRHD 相當，而且是偏頭痛 MRHD 的大約 4 倍。

於妊娠後半段及整個泌乳期間，對雌性大鼠經口給予 topiramate (0.2、4、20 和 100 mg/kg/day，或 2、20 和 200 mg/kg/day) 時，子代曾在 200 mg/kg/day 的劑量下展現出存活力減弱及生理發育延遲的現象，也在 2 mg/kg/day 以上的劑量下展現斷奶前和/或斷奶後體重上升量下降的現象。母體毒性 (體重上升量下降、臨床徵象) 可以在 100 mg/kg/day 以上的劑量下觀察到。

在一項包含生產後子代評估的大鼠胚胎/胎鼠發育試驗中，在器官發生期間經口給予懷孕動物 topiramate (0.2、2.5、30 和 400 mg/kg/day) 時，子代曾在 400 mg/kg/day 的劑量下發生生理發育延遲現象，而體重上升量也在 30 mg/kg/day 以上的劑量下持續偏低。若依  $mg/m^2$  換算，出生前和出生

後發育毒性的無影響劑量 (0.2 mg/kg/day) 係低於癲癇或偏頭痛的 MRHD。

## 8.2 泌乳

### 風險摘要

Topiramate 可分泌於人乳中【請參閱資料】。哺乳中嬰兒暴露於 topiramate 中的影響仍不明。

哺乳對發育和健康的益處，應連同母親在臨牀上對 TROKENDI XR 的需求，以及 TROKENDI XR 或潛在母體狀況對哺乳中嬰兒可能產生的任何不良反應一併考量。

### 資料

關於在泌乳期間接受 topiramate 治療的 5 名癲癇女性患者的有限資料顯示，藥物在乳汁中的濃度係與在母體血漿中的濃度相近。

## 8.3 具有生育能力的女性和男性

### 避孕

由於有胎兒發生口裂及胎兒小於妊娠年齡的風險，因此具有生育能力且並未計畫懷孕的女性，應實施有效避孕【請參閱藥物交互作用 (7.2) 與在特定族群的使用 (8.1)】。

## 8.4 用於兒童

### 6 歲以上兒童患者中的癲癇

TROKENDI XR 在至少 6 歲的兒童患者中治療局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群的安全性及有效性，是以使用速放劑型 topiramate 的對照試驗為依據【請參閱臨床試驗 (14.2、14.3、14.4 和 14.5)】。

為了局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群接受治療的兒童患者中的不良反應係與成人中所觀察到的反應相近【請參閱警語及注意事項 (5) 與不良反應 (6)】。

這些反應包括但不限於：

- 發汗減少症及體溫過高【請參閱警語及注意事項 (5.3)】。
- 劑量相關代謝性酸中毒發生率上升現象【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。
- 劑量相關高氮血症發生率上升現象【請參閱警語及注意事項 (5.10)】。

### 不建議用於未滿 6 歲的兒童患者

TROKENDI XR 在未滿 6 歲的兒童患者中，用於治療局部發作型癲癇、原發性全身性強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群的安全性及有效性，目前尚未確立。

由於膠囊必須整顆吞服，且不可撒在食物上、壓碎或咀嚼，因此 TROKENDI XR 僅建議用於 6 歲以上兒童。

下列在嬰兒及學步期幼兒 (1 到 24 個月大) 中做為局部發作型癲癇輔助療法的兒童使用資訊，是以使用速放劑型 topiramate 的試驗為依據；這些試驗並未成功證實療效。

速效劑型 topiramate 在不到 2 歲患者中的安全性及有效性，在做為局部發作型癲癇、原發性全身性

強直陣攣癲癇或 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇之輔助療法的用途上，尚未獲得確立。一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究試驗，曾在罹患難治型局部發作型癲癇的嬰兒（1 到 24 個月大）中，評估速放劑型 topiramate 口服液和撒佈劑型做為同時施行之抗癲癇藥物療法的輔助用藥的療效、安全性及耐受性。結果在 20 天的雙盲治療後，速放劑型 topiramate（於每日 5 mg/kg、15 mg/kg 和 25 mg/kg 的固定劑量下）並未展現出比安慰劑更能控制癲癇發作的療效。

整體而言，此一族群的不良反應概況與更年長的兒童患者相近，不過上述對照試驗，以及一項針對這類嬰兒/學步期幼兒（1 到 24 個月大）進行的開放標示、長期延伸試驗的結果顯示，存在一些先前在更年長兒童患者及成人中未曾觀察到的不良反應，亦即生長/身長遲滯、特定臨床實驗室檢驗結果異常，以及其他發生率和/或嚴重度高於先前在更年長兒童患者或成人中探討各種適應症的試驗中所發現者的不良反應。

這些極年幼兒童患者似乎有較高的感染（任何 topiramate 劑量組為 12%，安慰劑組為 0%）及呼吸疾患（任何 topiramate 劑量組為 40%，安慰劑組為 16%）發生風險。下列不良反應在速放劑型 topiramate 治療組患者中發生率至少為 3%，而且比安慰劑組患者的發生率高出 3% 至 7%：病毒性感染、支氣管炎、咽炎、鼻炎、中耳炎、上呼吸道感染、咳嗽以及支氣管痙攣。在更年長的兒童中曾觀察到大致上相近的概況【請參閱不良反應（6）】。

速放劑型 topiramate 會使患者肌酸酐（任何 topiramate 劑量組為 5%，安慰劑組為 0%）、BUN（任何 topiramate 劑量組為 3%，安慰劑組為 0%）及蛋白質（任何 topiramate 劑量組為 34%，安慰劑組為 0%）增加的發生率上升，而血鉀降低（任何 topiramate 劑量組為 7%，安慰劑組為 0%）的發生率也上升。此一異常數值發生率上升現象與劑量無關。肌酸酐是唯一一項數值顯著異常上升之發生率出現值得關注之上升現象（topiramate 25 mg/kg/day 組為 5%，安慰劑組為 0%）的分析物【請參閱不良反應（6.1）】。上述發現的意義仍不明。

速放劑型 topiramate 也會使體內嗜酸性白血球總數從基準點時的正常值、變成治療結束時的偏高/上升（高於正常參考範圍）的患者百分比，出現劑量相關上升現象。這些異常偏移的發生率在安慰劑組內為 6%、5 mg/kg/day 組內為 10%、15 mg/kg/day 組內為 9%、25 mg/kg/day 組內為 14%，而在任何 topiramate 劑量組內為 11%【請參閱不良反應（6.1）】。鹼性磷酸酶有劑量相關的平均值上升現象。上述發現的意義仍不明。

Topiramate 曾造成高血氯發生率出現劑量相關上升現象【請參閱警語及注意事項（5.10）】。

以速放劑型 topiramate 施行最長 1 年的治療時，曾伴隨身長、體重及頭圍 Z 分數的下降【請參閱警語及注意事項（5.4）與不良反應（6）】。

在開放標示、無對照使用經驗中，在針對此族群於一段時間內進行行為測試後顯示，有調適行為障礙增加的紀錄。曾有跡象顯示此效果可能與劑量有關。不過，由於缺乏適當的對照組，因此並不清楚此一功能退化現象是否與治療有關，或反映出患者的共存疾病（例如：使用較高劑量的患者可能患有較嚴重的共存疾病）【請參閱警語及注意事項（5.7）】。

在此項開放標示、無對照試驗中，死亡率為 37 例死亡案例/1000 人年。由於類似且顯著難治的局部癲癇年幼兒童患者族群（1 到 24 個月大）之背景死亡率不明，因此無法獲知上述死亡率是否與速放劑型 topiramate 的治療有關。

## 其他兒童試驗

在一項雙盲、安慰劑對照試驗中，在青少年患者（12至16歲）接受4個月治療後，topiramate的治療曾導致血清肌酸酐相較於基準點正常值出現劑量相關偏移加大的現象【請參閱不良反應（6.1）】。  
在12至17歲青少年中預防偏頭痛

Topiramate用於預防偏頭痛的安全性及有效性，曾在5項總共涉及219名兒童患者的雙盲、隨機、安慰劑對照、平行分組試驗中，於50mg/day至200mg/day或2至3mg/kg/day的劑量下進行研究。這些試驗包含一項針對103名12至17歲青少年進行的固定劑量試驗【請參閱臨床試驗（14.6）】、一項針對157名6至16歲兒童患者（含67名12至16歲青少年患者）進行的可變劑量（2至3mg/kg/day）安慰劑對照試驗，以及三項主要針對成人進行的偏頭痛預防試驗中的總共49名12至17歲青少年。3項試驗的開放標示延伸期，曾在雙盲期結束後進行最長6個月的長期安全性評估。

Topiramate在青少年中用於預防偏頭痛的療效，已在試驗3中100mg的每日劑量下證實【請參閱臨床試驗（14.6）】。Topiramate（2至3mg/kg/day）用於預防偏頭痛的療效，在一項針對157名兒童患者（6至16歲）進行的安慰劑試驗中未獲證實（試驗中曾對67名青少年[12至16歲]治療20週）。

在患者被隨機分配至安慰劑或固定每日劑量之速放劑型topiramate的青少年（12至17歲）試驗中，與速放劑型topiramate的使用有關且發生率比安慰劑高（高出≥5%）的最常見不良反應為：感覺異常、上呼吸道感染、厭食和腹痛【請參閱不良反應（6.1）】。

在針對12至17歲青少年患者進行的彙整雙盲試驗中，最常見的認知不良反應為專心/專注障礙【請參閱警語及注意事項（5.7）】。

在接受topiramate治療的青少年偏頭痛患者中，曾通報顯著異常且代表代謝性酸中毒的血清重碳酸鹽偏低現象【請參閱警語及注意事項（5.4）】。

在接受topiramate治療的青少年患者（12至17歲）中，異常上升結果比安慰劑治療組患者更頻繁的檢驗項目為肌酸酐、BUN、尿酸、氯、氨、總蛋白和血小板。使用topiramate時，相較於安慰劑治療觀察到異常下降結果的項目為磷和重碳酸鹽【請參閱警語及注意事項（5.4）與不良反應（6.1）】。

收縮壓、舒張壓和脈搏相較於基準點的顯著變化（上升和下降）現象，在接受topiramate治療的青少年中比接受安慰劑治療的青少年更常見【請參閱臨床藥理學（12.2）】。

## 在6-11歲兒童中預防偏頭痛

在不到12歲的兒童患者中的安全性及有效性，尚未在偏頭痛頭痛症狀預防療法的用途上獲得確立。

在一項針對90名6-11歲兒童（包括59名topiramate治療組及31名安慰劑組患者）進行的雙盲試驗中，不良反應概況大致上與針對12至17歲青少年進行的彙整雙盲試驗相近。在接受速放劑型topiramate治療的6-11歲兒童中最常見，且發生率至少為安慰劑組兩倍的不良反應為腸胃炎（topiramate組為12%，安慰劑組為6%）、鼻竇炎（topiramate組為10%，安慰劑組為3%）、體重減輕（topiramate組為8%，安慰劑組為3%）以及感覺異常（topiramate組為7%，安慰劑組為0%）。

專心/專注障礙發生於 3 名 topiramate 治療組患者 (5%) 及 0 名安慰劑組患者身上。

認知不良反應的風險是以較年幼的患者 (6 至 11 歲) 高於較年長的患者 (12 至 17 歲)【請參閱警語及注意事項 (5.7)】。

對於 6 到 11 歲患者而言，下列檢驗項目異常上升的發生率是以 topiramate 組高於安慰劑組：鹼性磷酸酶、肌酸酐及嗜酸性白血球。異常下降的分析物為白血球總數及嗜中性白血球【請參閱不良反應 (6.1)】。

並未從 6-11 歲兒童患者身上收集血清重碳酸鹽、氯、磷和氮的數據。

#### 年幼動物試驗

在發育初期 (出生後第 12 到第 50 天) 經口向大鼠投予 topiramate (30、90 和 300 mg/kg/day) 時，在所測試的最高劑量下雄鼠的骨頭生長板厚度下降。依體表面積 ( $mg/m^2$ ) 換算，不會對骨頭造成影響的較高劑量 (90 mg/kg/day) 為癲癇治療最大建議兒童劑量 (9 mg/kg/day) 的大約 2 倍。

#### **8.5 用於老人**

速放劑型 topiramate 的臨床試驗並未納入足量的 65 歲以上受試者，因此無法判定其反應是否與較年輕的受試者不同。針對肌酸酐清除率低於  $70 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  的老年人，必須調整劑量。用藥前應測量 GFR 估計值【請參閱用法用量 (2.5) 與臨床藥理學 (12.3)】。

#### **8.6 人種和性別的影響**

於臨床試驗中評估 topiramate 的有效性及安全性後，顯示無人種或性別相關影響。

#### **8.7 腎功能不全患者**

相較於腎功能正常 (肌酸酐清除率大於  $70 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ) 的受試者，topiramate 的清除率在患有中度腎功能不全 (肌酸酐清除率為 30 到  $69 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ) 的受試者中下降 42%，在患有重度腎功能不全 (肌酸酐清除率低於  $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ) 的受試者中下降 54%。針對中度或重度腎功能不全患者，建議使用平常起始劑量及維持劑量的一半劑量【請參閱用法用量 (2.4) 與臨床藥理學 (12.3)】。

#### **8.8 接受血液透析的患者**

不建議此類患者使用 TROKENDI XR

### **9 藥物濫用與依賴**

#### **9.1 管制藥品**

TROKENDI XR (topiramate) 持續性釋放膠囊並非管制藥品。

#### **9.2 濫用**

TROKENDI XR 受到濫用和依賴的可能性，未曾在人體試驗中評估過。

#### **9.3 依賴**

TROKENDI XR 在動物或人體中都未曾接受有系統的研究，以了解其形成耐藥性或生理性依賴的可能性。

10 過量

過去曾通報 topiramate 服用過量的案例。其徵象及症狀包括抽搐、嗜睡、發音障礙、視線模糊、複視、思考障礙、昏睡、協調異常、昏迷、低血壓、腹痛、躁動、頭暈以及憂鬱。臨床後遺症在多數案例中並不嚴重，但過去曾通報多重藥物（包括 topiramate）使用過量後死亡的案例。

Topiramate 使用過量曾引起重度代謝性酸中毒【請參閱警語及注意事項 (5.4)】。

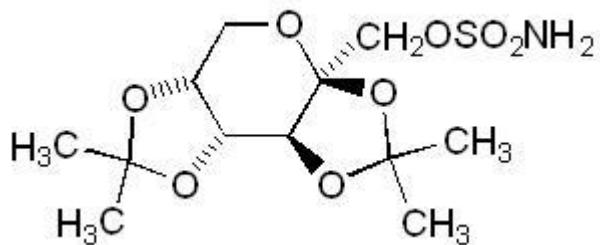
有一名攝入 96 g 到 110 g topiramate 的患者曾因持續 20 到 24 小時的昏迷而住院，接著在 3 到 4 天後完全康復。

TROKENDI XR 使用過量時，預期會有類似的徵象、症狀及臨床後遺症。因此，發生 TROKENDI XR 急性使用過量時，如果是在近期用藥，則應立即以洗胃或催吐的方式排空胃部。體外研究已證實活性碳可吸附 topiramate。治療方式應為適當的支持性療法。血液透析是能有效除去體內 topiramate 的方法。

## 11 化學性質

Topiramate 是一種以氨基磺酸取代的單糖。TROKENDI XR (topiramate) 持續性釋放膠囊已有下列單位含量：25 mg、50 mg、100 mg 和 200 mg 之口服膠囊。

Topiramate 為白色至灰白色粉末，易溶於極性有機溶劑，例如乙腈和丙酮；極微溶至幾乎不溶於非極性有機溶劑，例如己烷。Topiramate 分子式為  $C_{12}H_{21}NO_8S$ ，分子量為 339.4。Topiramate 的化學名為 2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidene- $\beta$ -D-fructopyranose sulfamate，結構式如下：



TROKENDI XR ( topiramate ) 為持續性釋放膠囊。TROKENDI XR 膠囊內含下列非活性成分：Sugar Spheres, Hypromellose, Mannitol, Docusate Sodium 85% / Sodium Benzoate 15%, Surelease Clear E-7-19010, Opadry Clear YS-1-7006 and Opadry AMB White 80W68912 。

### 膠囊組成：

- 25 毫克 : Hard Gelatin Capsules, Size 2, Light Green/Yellow : FD&C Blue #1, FDA/E172 Yellow Iron Oxide, Riboflavin, Titanium Dioxide and Gelatin.
  - 50 毫克 : Hard Gelatin Capsules, Size 0, Light Green/Orange : FD&C Blue #1, FD&C Red #3, FD&C Yellow #6, FDA/E172 Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide and Gelatin.
  - 100 毫克 : Hard Gelatin Capsules, Size 00, Green/Blue : FD&C Blue #1, FD&C Red #3, FD&C Yellow #6, Titanium Dioxide and Gelatin.
  - 200 毫克 : Hard Gelatin Capsules, Size 00, Pink /Blue: FD&C Blue #1, FD&C Red #3, FD&C Yellow #6, Titanium Dioxide and Gelatin.

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

Topiramate 發揮其抗抽搐及偏頭痛預防效果所憑藉的確切機制仍不明；然而，臨床前試驗已顯示四項可能促使 topiramate 對癲癇治療及偏頭痛預防具有效果的性質。電生理及生化證據顯示，topiramate 在藥理學上有意義的濃度下，能夠阻斷電位依賴型鈉離子通道、增強神經傳導物質  $\gamma$ -氨基丁酸在部分 GABA-A 受體亞型上的作用、拮抗 AMPA/kainate 此種麩胺酸受體亞型，並抑制碳酸酐酶酵素（尤其是第 II 和第 IV 同功酶）。

### 12.2 藥效學

Topiramate 在大鼠和小鼠最大電休克（maximal electroshock seizure，MES）測試中具有抗抽搐作用。Topiramate 在阻斷 GABA-A 受體拮抗劑 pentylenetetrazole 所誘發的陣攣癲癇方面，只有微弱的效果。Topiramate 在癲癇的齶齒類動物模型中也有效；這類模型包括自發性癲癇大鼠（spontaneous epileptic rat，SER）中的強直癲癇和類失神癲癇，以及透過刺激杏仁核或全面性缺血誘發的強直陣攣癲癇。

生命徵象（收縮壓 [SBP]、舒張壓 [DBP]、脈搏）相較於基準點的變化（上升和下降），在偏頭痛預防對照試驗中，其發生率是以接受各種 topiramate 每日劑量（50 mg、100 mg、200 mg、2 至 3 mg/kg）治療的兒童患者（6 至 17 歲）高於接受安慰劑治療的患者。最明顯的變化是 SBP < 90 mmHg、DBP < 50 mmHg、SBP 或 DBP 上升或下降  $\geq 20$  mmHg，以及脈搏上升或下降  $\geq 30$  下/分。這些變化往往與劑量有關，且很常在 200 mg 劑量下有最大的治療差異。有明定試驗中測量生命徵象所採用的姿勢時，應採取坐姿測量。未曾以系統性方式收集站立時的生命徵象。這些生命徵象變化的臨床意義，尚未明白確立。

### 12.3 藥物動力學

#### 吸收和分布

口服給予單劑量 TROKENDI XR 後，在 50 mg 到 200 mg 範圍內，topiramate 呈現線性藥物動力學特性。25 mg 劑量下，TROKENDI XR 的藥物動力學特性並非線性，可能是因為 topiramate 與紅血球中的碳酸酐酶結合。

口服單劑量 200 mg TROKENDI XR 後，Topiramate 的最高血中濃度（ $C_{max}$ ）會在約 24 小時後出現。在達到穩定狀態後，每天施用一次 TROKENDI XR 和每天施用兩次速效錠（immediate-release tablet），topiramate 的（ $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  和  $C_{min}$ ）具有生體相等性。以 TROKENDI XR 每天施用一次達穩定狀態時，topiramate 血漿濃度波動幅度在健康受試者和癲癇患者中分別約為 26% 和 42%，而使用速放劑型 topiramate 時則分別約為 40% 和 51%【請參閱臨床藥理學（12.4）】。

相較於空腹狀態，高脂餐點會使 topiramate 的  $C_{max}$  提升 37%，並將  $T_{max}$  縮短至給予單劑 TROKENDI XR 約 8 小時後， $AUC$  則不受影響。以單劑量、進食狀態下的試驗數據模擬達穩定狀態後，結果顯示高脂餐點對  $C_{max}$  所產生的影響在重複用藥後已顯著下降。因此使用 TROKENDI XR 可不考慮用餐時間。

在 0.5 mcg/mL 到 250 mcg/mL 的血中濃度範圍內，topiramate 與人類血漿蛋白的結合率為 15% 到 41%。結合率隨著血中濃度上升而下降。

Carbamazepine 與 phenytoin 不會影響速放劑型 topiramate 的結合作用。Sodium valproate 在 500 mcg/mL 濃度（為一般認為 valproate 治療濃度的 5 到 10 倍）下，會使速放劑型 topiramate 的蛋白結合率從 23% 降至 13%。速放劑型 topiramate 不會影響 sodium valproate 的結合作用。

## 代謝和排泄

Topiramate 不會受到廣泛代謝，主要是以原型態經由尿液排除（約佔施用劑量的 70%）。在人體中已找到六種代謝產物，其佔施用劑量的比例都不超過 5%。這些代謝產物是經由羥基化、水解及葡萄糖醛酸化等作用形成。有證據顯示腎小管會再吸收 topiramate。在大鼠試驗中，給予 probenecid 以抑制腎小管再吸收作用並同時給與 topiramate 後，可觀察到 topiramate 的腎清除率顯著上升。此一交互作用試驗尚未在人體中評估。整體而言，成人的口服血漿清除率(CL/F)約為 20 mL/min 到 30 mL/min。在重複施用 TROKENDI XR 後，topiramate 的平均排除半衰期約為 31 小時。

## 特定族群

### 腎功能不全

相較於腎功能正常（肌酸酐清除率大於 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）的受試者，topiramate 的清除率在中度腎功能不全（肌酸酐清除率為 30 到 69 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）受試者中下降 42%，在重度腎功能不全（肌酸酐清除率低於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）的受試者中下降 54%。由於一般假定 topiramate 會經歷相當程度的腎小管再吸收作用，因此不確定此一經驗可否類推至所有腎功能不全的情境。可以想見有些類型的腎臟疾病可能對腎絲球過濾率和腎小管再吸收作用造成不同影響，進而導致 topiramate 的清除率未能以肌酸酐清除率來預期。一般而言，針對肌酸酐清除率低於 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者，建議使用平常起始劑量及維持劑量的一半劑量【請參閱用法用量 (2.4)】。

### 血液透析

不建議此類患者使用 TROKENDI XR。

### 肝功能不全

肝功能不全的受試者之 topiramate 清除率可能會下降；可能的機轉尚不清楚。

### 年齡、性別及種族

一項對照臨床試驗曾評估 topiramate 在老年受試者（65 到 85 歲，N=16）中的藥物動力學特性。老年受試者族群的腎功能（肌酸酐清除率[-20%]）比年輕成人來得差。口服單劑量 100 mg 後，老年和年輕成人約在 1 到 2 小時後達到最高血中濃度。由於 topiramate 主要經由腎臟排除，topiramate 的血漿和腎臟清除率在老年受試者中，分別比年輕成人低了 21% 和 19%。同樣地，topiramate 的半衰期在老人中較長 (13%)。Topiramate 清除率的降低，導致老年受試者的最高血中濃度 (23%) 和 AUC (25%) 都比年輕成人來得稍高。老年人的 topiramate 清除率下降，只會隨著腎功能下降而發生。

在一項探討接受 TROKENDI XR 治療的 13 名健康老年受試者及 18 名健康年輕成人的試驗中，可以在老年受試者身上觀察到平均 C<sub>max</sub> 比年輕受試者高出 30%，而 AUC 數值則高出 44%。老年受試者的 T<sub>max</sub> 中位數較短 (16 小時)，而年輕受試者為 24 小時。排除半衰期在不同年齡層之間相近。如針對所有患者的建議一般，針對肌酸酐清除率低於 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的老年患者，即有必要調整劑量【請參閱用法用量 (2.5)】。

Topiramate 的清除率不受性別或種族影響。

### 兒童藥物動力學

速放劑型 topiramate 的藥物動力學曾在 2 歲到未滿 16 歲的患者中接受評估。患者可能未接受其他抗癲癇藥物治療，也可能接受其他多種抗癲癇藥物治療。已依據相關 topiramate 臨床試驗的藥物動力學資料，發展出一個族群藥物動力學模型。此一資料組含有來自 1217 名受試者的數據，其中包括 258 名 2 歲~16 歲

的兒童患者（95 名兒童患者未滿 10 歲）。接受輔助療法的兒童患者，其 topiramate 的口服清除率（L/h）較接受單一療法的患者來得高，一般認為這可能是因為併用具酵素誘導的抗癲癇藥物（concomitant enzyme-inducing antiepileptic drugs）所導致。相對而言，兒童患者的每公斤 topiramate 清除率高於成人，而較年幼兒童患者（最低為 2 歲）的清除率也高於較年長的兒童患者。因此，給與相同 mg/kg/day 劑量後所產生的血漿藥物濃度，兒童患者可能會比成人來得低，且在較年幼兒童患者也會比較年長兒童患者來得低。清除率與劑量無關。

與成人相同的是，具肝臟酵素誘導的抗癲癇藥物會降低 topiramate 穩定狀態下的血漿濃度。

#### 藥物交互作用試驗

##### 抗癲癇藥物

速放劑型 topiramate 與標準抗癲癇藥物（AEDs）間可能的藥物交互作用，曾在癲癇患者中進行評估，其對平均血漿 AUCs 的影響，摘錄於表 9。TROKENDI XR 與標準 AEDs 間的交互作用，不預期會與速放劑型 topiramate 製劑的使用經驗不同。

在表 12 中，第二欄（AED 濃度）代表第一欄所列 AED 再加上 topiramate 後，AED 的濃度變化。第三欄（topiramate 濃度）表示在併用第一欄所列 AED 後，在相較單用 topiramate 時，topiramate 的濃度變化。

**表 12：AED 與 topiramate 之間的交互作用摘要**

併用的 AED	AED 濃度	Topiramate 濃度
Phenytoin	NC 或上升 25%*	下降 48%
Carbamazepine (CBZ)	NC	下降 40%
CBZ epoxide†	NC	NE
Valproic acid	下降 11%	下降 14%
Phenobarbital	NC	NE
Primidone	NC	NE
Lamotrigine	在每日最高 400 mg 的 TPM 劑量下，為 NC	下降 13%

\*=部分患者的血漿濃度會上升 25%，通常是接受每天兩次 phenytoin 治療的患者

†=未施用；其為 carbamazepine 的活性代謝物

NC=血漿濃度變化小於 10%

AED=抗癲癇藥物

NE=未評估

TPM=topiramate

在上表所提及的藥物動力學交互作用之外，過去在併用 valproic acid 與 topiramate 時，曾發生高氮血症（併發和未併發腦病變）以及體溫過低【請參閱警語及注意事項（5.10）、（5.12）與藥物交互作用（7.5）】。

#### CNS 抑制劑或酒精

未曾在臨床試驗中評估合併施用 TROKENDI XR 與其他 CNS 抑制劑或酒精的藥物交互作用影響【請參閱禁忌症（4）、警語及注意事項（5.5）、（5.14）與藥物交互作用（7.1）、（7.4）】。

#### 口服避孕藥

在一項合併使用複方口服避孕藥（含 1 mg 的 norethindrone [NET] 與 35 mcg 的 ethinyl estradiol [EE]）、以

健康受試者進行的藥物動力學交互作用試驗中，topiramate 在每日 50 到 200 mg 劑量間、不使用 topiramate 以外的藥物時，未發現口服避孕藥中任一種成分的平均暴露量 (AUC) 有統計上顯著的變化。在另一項試驗中，對正在使用 valproic acid 的患者、以每日 200、400 和 800 mg 的 topiramate 做為輔助療法時，EE 的暴露量呈現統計上顯著地下降 (分別為 18%、21% 和 30%)。在這兩項試驗中，topiramate (每日 50 mg 到每日 800 mg) 皆未顯著影響 NET 的暴露量。雖然在每日 200 到 800 mg 的劑量間，EE 暴露量的降低具劑量相關性，但在每日 50 到 200 mg 的劑量時，EE 的暴露量則不具顯著地劑量相關性改變。這些觀察到的變化，其臨床意義仍不明。同時使用複方口服避孕藥和 TROKENDI XR 的患者，應注意避孕藥效果降低及突破性出血增加的可能性。針對使用含雌激素避孕藥的患者，應請其通報出血狀況上的任何改變。即使未發生突破性出血事件，避孕藥的效果也可能會降低【請參閱藥物交互作用 (7.2)】。

#### *Digoxin*

在一項單劑量試驗中，併用 topiramate 會使血清 digoxin AUC 降低 12%。此現象的臨床意義尚未獲得確立。

#### *Hydrochlorothiazide*

一項以健康受試者進行的藥物交互作用試驗，評估單獨投與及並用 hydrochlorothiazide (HCTZ) (25 mg q24h) 及 topiramate (96 mg q12h) 時穩定狀態下的藥物動力學特性。此試驗結果顯示，當 HCTZ 加上 topiramate 時，topiramate 的  $C_{max}$  增加 27% 且 AUC 增加 29%。此變化的臨床意義仍未知。將 HCTZ 加入 TROKENDI XR 療法時，可能需要調整 TROKENDI XR 的劑量。HCTZ 穩定狀態下的藥物動力學特性，並未因併用 topiramate 而受到顯著的影響。臨床實驗室結果顯示，投與 topiramate 或 HCTZ 後血清鉀濃度下降，而且在併用 HCTZ 與 topiramate 時降低的幅度更大。

#### *Metformin*

Topiramate 的治療經常會引起代謝性酸中毒；發生代謝性酸中毒時，不可使用 metformin。預期 TROKENDI XR 存在與 topiramate 相同程度的代謝性酸中毒。

一項以健康受試者進行的藥物交互作用試驗，評估 metformin 單獨使用及同時併用 metformin 與 topiramate (100 mg q12h) 時，metformin (500 mg q12h) 與 topiramate 血漿中穩定狀態的藥物動力學特性。此試驗結果顯示，當併用 topiramate 時，metformin 的平均  $C_{max}$  和  $AUC_{0-12h}$  分別增加 17% 和 25%。Topiramate 則未影響 metformin 的  $T_{max}$ 。前述 topiramate 對 metformin 藥物動力學特性的影響，臨床意義仍未知。與 metformin 併用時，topiramate 的口服血漿清除率似乎會下降。Metformin 對 topiramate 或 TROKENDI XR 藥物動力學特性的影響，其臨床意義仍不清楚【請參閱藥物交互作用 (7.6)】。

#### *Pioglitazone*

一項以健康受試者進行的藥物交互作用試驗，評估 topiramate 與 pioglitazone 單獨使用及併用時穩定狀態的藥物動力學特性。觀察到 pioglitazone 的  $AUC_{\tau,ss}$  降低 15%， $C_{max,ss}$  則未改變。此發現不具統計上顯著意義。此外，活性羥基代謝物的  $C_{max,ss}$  和  $AUC_{\tau,ss}$  分別降低 13% 和 16%，而活性酮基代謝物的  $C_{max,ss}$  和  $AUC_{\tau,ss}$  則減少 60%。前述發現的臨床意義仍未知。

當 TROKENDI XR 加入 pioglitazone 療法或以 pioglitazone 加入 TROKENDI XR 療法時，應仔細注意患者的常規監測，以充分掌控其糖尿病病況。

#### *Glyburide*

一項以第二型糖尿病患者進行的藥物交互作用試驗，評估 glyburide (5 mg/day) 單用以及與 topiramate (150 mg/day) 併用時穩定狀態下的藥物動力學特性。在 topiramate 級藥期間，glyburide 的  $C_{max}$  下降 22% 且  $AUC_{24}$

減少 25%。活性代謝產物 4-trans-hydroxy glyburide (M1) 和 3-cis-hydroxyglyburide (M2) 的全身暴露量 (AUC) 也分別下降 13% 和 15%， $C_{max}$  則下降 18% 和 25%。Topiramate 的穩定態藥物動力學特性並未受到 glyburide 併用的影響。

#### 鋰鹽

在接受 topiramate 治療期間 (200 mg/day)，患者體內鋰鹽之藥物動力學特性並未受到影響；不過，在給予每日高達 600 mg 的 topiramate 後，鋰鹽的全身暴露量會上升 ( $C_{max}$  上升 27%，AUC 上升 26%)。當與高劑量 TROKENDI XR 併用時，應監測鋰鹽的濃度【請參閱藥物交互作用 (7.7)】。

#### *Haloperidol*

13 名健康成人 (6 名男性、7 名女性) 投予單劑 haloperidol (5 mg) 後的藥物動力學特性並未受到給與多劑 topiramate (100 mg q12h) 後的影響。

#### *Amitriptyline*

在 18 名 (9 名男性、9 名女性) 以每日 200 mg topiramate 治療的正常受試者中，amitriptyline (25 mg/day) 的 AUC 和  $C_{max}$  上升了 12%。在有 TROKENDI XR 的狀況下，部分患者 amitriptyline 的濃度可能大幅上升；Amitriptyline 劑量上的任何調整，應以患者的臨床反應為依據，而非以血漿濃度為依據。

#### *Sumatriptan*

24 名健康受試者 (14 名男性、10 名女性) 紿與多劑 topiramate (100 mg q12h) 後，並未影響口服 (100 mg) 或皮下 (6 mg) 施予單劑量 sumatriptan 的藥物動力學特性。

#### *Risperidone*

以劑量遞增 (100 mg/day、250 mg/day 和 400 mg/day) 方式給與 topiramate 後，risperidone 的全身暴露量會降低 (在 250 mg/day 和 400 mg/day 的 topiramate 劑量下，穩定態 AUC 各降低 16% 和 33%)。未觀察到 9-hydroxyrisperidone 的濃度出現變化。當 topiramate 以 400 mg/day 併用 risperidone 時，會導致 topiramate 的  $C_{max}$  上升 14%， $AUC_{12}$  上升 12%。Risperidone 及 9-hydroxyrisperidone 或 topiramate 的全身暴露量，都沒有臨牀上顯著的變化，所以此一藥物交互作用不太可能具有臨床重要意義。

#### *Propranolol*

34 名健康受試者 (17 名男性、17 名女性) 投予多劑 topiramate (200 mg/day) 後，並未影響 propranolol 的藥物動力學特性。在 39 名受試者中 (27 名男性、12 名女性) 紿與每天 160 mg 的 propranolol 劑量後，並未影響 topiramate (200 mg/day) 的暴露量。

#### *Dihydroergotamine*

24 名健康受試者中 (12 名男性、12 名女性) 投予多劑 topiramate (200 mg/day) 後，並未影響皮下給予 1 mg dihydroergotamine 的藥物動力學特性。同樣地，皮下給予 1 mg dihydroergotamine，也並未影響 topiramate (200 mg/day) 的藥物動力學特性。

#### *Diltiazem*

併用 diltiazem (240 mg Cardizem CD) 與 topiramate (150 mg/day) 會導致 diltiazem 的  $C_{max}$  下降 10%、AUC 下降 25%，及 des-acetyl diltiazem 的  $C_{max}$  下降 27%、AUC 下降 18%，但 N-desmethyl diltiazem 不受影響。併用 topiramate 與 diltiazem 會導致 topiramate 的  $C_{max}$  增加 16%， $AUC_{12}$  增加 19%。

#### *Venlafaxine*

健康受試者中給與多劑 topiramate (150 mg/day) 並未影響 venlafaxine 或 O-desmethyl venlafaxine 的藥物動力學特性。給與多劑 venlafaxine (150 mg) 後也不影響 topiramate 的藥物動力學特性。

#### 其他碳酸酐酶抑制劑

TROKENDI XR (一種碳酸酐酶抑制劑) 併用任何其他碳酸酐酶抑制劑 (例如 zonisamide、acetazolamide 或 dichlorphenamide)，可能會增加代謝性酸中毒的嚴重程度，也可能提升腎結石形成風險。因此，當 TROKENDI XR 與其他碳酸酐酶抑制劑併用時，應監測患者的狀況，以了解是否出現代謝性酸中毒或代謝性酸中毒是否惡化【請參閱藥物交互作用 (7.5)】。

#### 藥物/實驗室檢測交互作用

TROKENDI XR 與常用的實驗室檢測間並無已知的交互作用。

### **12.4 TROKENDI XR 的相對生體可用率 (當與速放劑型 topiramate 做比較時)**

#### 針對健康正常自願受試者進行的試驗

在投與相同的每日總劑量 (200 mg/day) 時，TROKENDI XR (每天服用一次) 可產生與速放劑型 topiramate (每 12 小時服用一次) 相當的穩定狀態血漿濃度。在一項交叉試驗中，將 33 名健康受試者的投與劑量逐步調升至 200 mg/day 的 TROKENDI XR 或速放劑型 topiramate 後，並繼續以每天 200 mg 的劑量維持 10 天的治療。

試驗結果顯示，在數個評估時間點上， $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  和  $C_{min}$  的比例以及特定時間範圍之 AUC ( $AUC_{0-p}$ ；從 0 時到 p 時 [用藥後] 的濃度-時間曲線下面積) 都落在 80%~125% 的生體相等性範圍內，代表兩種劑型之間並無臨床上顯著的差異。此外，除了用藥後 1.5 小時內的數個評估時間點外，在 24 小時內每一個評估時間點上，兩劑型間 topiramate 的血漿濃度比的 90% CI 也都落在 80% 到 125% 的生體相等性範圍內。

#### 針對癲癇患者進行的試驗

在一項以癲癇患者單獨使用速放劑型 topiramate 或併用酵素誘導型或一般無酵素誘導型之 AEDs、接著改為投與等量之每日總劑量的 TROKENDI XR 之試驗中，所有患者在換藥後的第一天，其  $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  和  $C_{min}$  都下降了 10%。但到達穩定狀態後，所有患者的  $AUC_{0-24}$  和  $C_{max}$  都已可與速放劑型 topiramate 相當。雖然單用 TROKENDI XR 或併用一般無酵素誘導型之 AEDs 的患者在穩定態下的  $C_{min}$  與原來相近，但接受酵素誘導劑治療的患者，其  $C_{min}$  會下降 10%。此一差異不具臨床上顯著意義，且可能是因為使用酵素誘導劑的患者人數少所造成。

## **13 非臨床毒物學**

### **13.1 致癌性、致突變性以及生育力損害**

#### 致癌性

過去在飲食中投予 topiramate (20、75 和 300 mg/kg/day) 21 個月的小鼠身上，曾觀察到膀胱腫瘤的增多現象。膀胱腫瘤發生率在接受 300 mg/kg 的雄鼠和雌鼠中的上升 (在接受 300 mg/kg 劑量的雄鼠和雌鼠中都達到統計上顯著)，主要是由一種平滑肌腫瘤 (經認定在組織形態學上為小鼠所特有) 的發生率上升所致。依  $mg/m^2$  換算，未伴隨腫瘤增多現象的較高劑量 (75 mg/kg/day) 與癲癇的最大建議人用劑量 (MRHD) 相當，而且是偏頭痛 MRHD (100 mg) 的大約 4 倍。上述發現與人體致癌風險之間的相關性仍不明。

在最高 120 mg/kg (依  $mg/m^2$  換算，約為癲癇 MRHD 的 3 倍及偏頭痛 MRHD 的 12 倍) 的劑量下經口投予 topiramate 2 年後，在大鼠身上未發現存在致癌性的證據。

#### 致突變性

在一系列的體外和體內分析中接受測試後，topiramate 並未展現任何具有基因毒性的可能性。Ames 測試或體外小鼠淋巴瘤分析顯示 topiramate 不具致突變性；在體外環境下，topiramate 並未使大鼠肝細胞中未排定的 DNA 合成作用增加；同時，在人類淋巴細胞（體外環境下）或大鼠骨髓（體內環境下）中，topiramate 也未使染色體畸變增加。

## 生育力損害

在最高 100 mg/kg/day（依 mg/m<sup>2</sup> 換算，為癲癇 MRHD 的 2.5 倍及偏頭痛 MRHD 的 10 倍）的經口劑量下，在交配前、交配期間及初期懷孕時，都未曾在大鼠身上觀察到本藥對雄鼠或雌鼠生育力產生的不良影響。

## 14 臨床試驗

### 14.1 用以證明 topiramate 持續性釋放劑型和速放劑型之間的藥物動力學相等性的銜接性試驗

持續性釋放劑型（TROKENDI XR）取得上市核准所憑藉的資料，包括以下數項利用速放劑型進行的試驗，以及透過多個時間點上濃度和累計 AUC 的分析，證明 TROKENDI XR 與速放劑型之間藥物動力學相等性的資料【請參閱臨床藥理學（12）】。

下列段落所提及的臨床試驗，係以速放劑型 topiramate 進行。

### 14.2 以單一療法治療局部發作型癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇患者

#### 成人及 10 歲以上兒童患者

在罹患局部發作型癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的成人及 10 歲以上兒童中，topiramate 做為初始單一療法的有效性，曾在一項多中心、隨機、雙盲、劑量對照、平行分組試驗（試驗 1）中確立。

試驗 1 的試驗對象為 487 名已診斷出癲癇、曾在 3 個月回溯性基準期內有 1 或 2 件留有良好紀錄之癲癇發作事件，且接著進入試驗、以開放標示方式接受 topiramate 每日 25 mg 治療 7 天的患者（6 到 83 歲）。有 49% 的受試者先前未曾接受 AED 的治療，而 17% 診斷出癲癇的時間已超過 24 個月。任何用於暫時或緊急用途的 AED 療法，都已在隨機分配前停用。在雙盲治療期內，470 名患者接受隨機分配，開始將 topiramate 劑量逐步調升至最高每天 50 mg 或每天 400 mg。如果無法達到目標劑量，患者將以最大耐受劑量做為維持劑量。58% 患者的最大劑量達到每天 400 mg（使用超過 2 週），而且不耐受每天 150 mg 劑量的患者已被迫停用治療。

主要療效評估，是針對「雙盲治療期間首次癲癇發作前所經時間」所進行的組間比較。比較首次癲癇發作前所經時間的 Kaplan-Meier 存活曲線後顯示，topiramate 每日 400 mg 組的表現優於 topiramate 每日 50 mg 組（p=0.0002，對數等級檢定；圖 1）。首次癲癇發作前所經時間上的治療效果，在依下列各項定義的不同病患次組之間均相近：年齡、性別、地理區域、基準點體重、基準點癲癇類型、自診斷以來所經時間，以及基準點 AED 使用狀況。

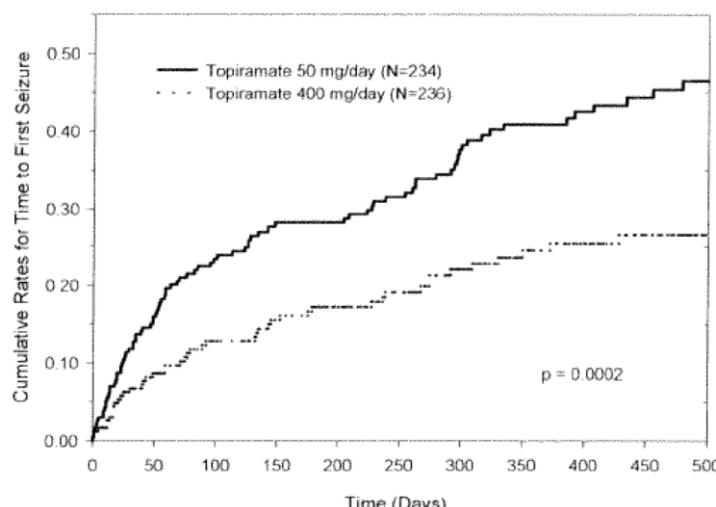


圖 1：試驗 1 中，首次癲癇發作前所經時間累計發生率的 Kaplan-Meier 估計值

#### 6 歲至不到 10 歲的兒童患者

「Topiramate 做為初始單一療法，可有效治療 6 歲到未滿 10 歲的局部發作型癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇兒童患者」此一結論，是以利用藥品標示所提及、使用速放劑型 topiramate 之癲癇對照試驗所衍生的資料所進行的定量藥理學銜接性研究法為依據。該方法內容如下：首先證明以速放劑型 topiramate 施行輔助療法時，最低 2 歲的兒童患者與成人之間有類似的暴露量-反應關係【請參閱在特定族群的使用(8.4)】。結果在 topiramate 做為初始單一療法的條件下，證明了 6 歲到未滿 16 歲兒童患者與成人之間，在暴露量-反應關係上的相似性。6 歲到未滿 10 歲的兒童患者所專用的給藥方式，是以接受速放劑型 topiramate 初始單一療法的兒童及成年患者中觀察到的血漿暴露量範圍進行模擬後所得【請參閱用法用量 (2.1)】。

#### **14.3 以輔助療法治療局部發作型癲癇患者**

##### 局部發作型癲癇成年患者

做為局部發作型癲癇成年患者的輔助療法時，topiramate 的有效性已在六項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗（試驗 2、3、4、5、6、7）中確立；其中兩項比較多種劑量的 topiramate 與安慰劑，而四項則比較單一劑量與安慰劑；其對象為有局部發作型癲癇（有或無次發性全身性癲癇發作均可）病史的患者。

上述試驗中的患者在 topiramate 錠劑或安慰劑之外，最多可以併用另外兩種抗癲癇藥物（AED）。在每一項試驗中，患者在持續 4 到 12 週的基準期內固定以最佳劑量使用其所併用之 AED。在基準期間發生預設最低次數之局部發作型癲癇（有或無次發性全身性發作）（12 週基準期為 12 次發作、8 週基準期為 8 次，而 4 週基準期則為 3 次）的患者接受隨機分配，開始在其他 AED 之外接受安慰劑的治療，或以預設劑量服用 topiramate 錠劑。

在隨機分配後，患者開始參與雙盲治療期。在六項試驗的其中五項，患者一開始以每天 100 mg 的劑量使用活性藥物；該劑量接著每週或每兩週調升 100 或 200 mg/day 一次，直到達到所分配的劑量（除非無法耐受劑量而導致無法調升）。在試驗 7 中，在每天 25 或 50 mg 的 topiramate 初始劑量之後，接著每週調升 25 或 50 mg/day 一次，直到達到每天 200 mg 的目標劑量為止。調整劑量後，患者進入一段 4、8 或 12 週的穩定期。隨機分配至各種劑量的患者人數，以及穩定期內實際的平均和中位數劑量，已列於表 13。

表 13：在六項針對局部發作型癲癇成年患者進行的雙盲、安慰劑對照、輔助療法試驗的各項試驗中，穩定期內的速放劑型 topiramate 劑量摘要<sup>a</sup>

Topiramate 目標劑量 (mg/day)							
試驗	穩定期劑量	安慰劑 <sup>b</sup>	200	400	600	800	1,000
2	N	42	42	40	41	--	--
	平均劑量	5.9	200	390	556	--	--
	中位數劑量	6.0	200	400	600	--	--
3	N	44	--	--	40	45	40
	平均劑量	9.7	--	--	544	739	796
	中位數劑量	10.0	--	--	600	800	1,000

	量						
4	N	23	--	19	--	--	--
	平均劑量	3.8	--	395	--	--	--
	中位數劑量	4.0	--	400	--	--	--
5	N	30	--	--	28	--	--
	平均劑量	5.7	--	--	522	--	--
	中位數劑量	6.0	--	--	600	--	--
6	N	28	--	--	--	25	--
	平均劑量	8.0	--	--	--	568	--
	中位數劑量	8.0	--	--	--	600	--
7	N	90	157	--	--	--	--
	平均劑量	8	200	--	--	--	--
	中位數劑量	8	200	--	--	--	--

<sup>a</sup> 在其他適應症或兒童局部發作型癲癇方面，並未進行劑量-反應研究

<sup>b</sup> 安慰劑的劑量以錠劑數表示。安慰劑的目標劑量如下：試驗 4 (4 顆/天)；試驗 2 和 5 (6 顆/天)；試驗 6 和 7 (8 顆/天)；試驗 3 (10 顆/天)

#### 罹患局部發作型癲癇的 2 歲到 16 歲兒童患者

做為局部發作型癲癇 2 歲到 16 歲兒童患者的輔助療法時，topiramate 的有效性已於一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗（試驗 8）中確立；該試驗在有局部發作型癲癇病史（有或無次發性全身性癲癇）的患者中，對 topiramate 和安慰劑進行比較。

試驗 8 的患者在 topiramate 錠劑或安慰劑之外，最多可以併用另外兩種抗癲癇藥物 (AED)。在試驗 8 中，患者在一個為期 8 週的基準期內固定以最佳劑量使用其所併用的 AED。在基準期內發生至少六次局部發作型癲癇（有或無次發性全身性癲癇）的患者接受隨機分配後，開始在其他 AED 以外接受安慰劑或 topiramate 的治療。

隨機分配後，患者開始參與雙盲治療期。患者一開始以每天 25 或 50 mg 的劑量使用活性藥物；該劑量接著每兩週調升 25 至 150 mg/day 一次，直到達到所分配的劑量（依患者的體重決定為 125、175、225 或 400 mg/day，以接近 6 mg/kg/day 之劑量）為止（除非無法耐受劑量而導致無法調升）。調整劑量後，患者進入一段 8 週的穩定期。

#### **14.4 以輔助療法治療原發性全身性強直陣攣癲癇患者**

在 2 歲以上患者中做為原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助療法時，topiramate 的有效性已於一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗（試驗 9）中確立；該試驗比較單一劑量的 topiramate 與安慰劑。

試驗 9 的患者在 topiramate 或安慰劑之外，最多可以併用另外兩種抗癲癇藥物 (AED)。患者在一個為期 8 週的基準期內固定以最佳劑量使用其所併用的 AED。在基準期內發生至少三次原發性全身性強直陣攣癲癇的患者接受隨機分配後，開始在其他 AED 以外接受安慰劑或 topiramate 的治療。

隨機分配後，患者開始參與雙盲治療期。患者一開始以每天 50 mg 的劑量使用活性藥物四週；該劑量接

著每兩週調升 50 至 150 mg/day 一次，直到達到所分配的劑量(依患者的體重決定為 175、225 或 400 mg/day，以接近 6 mg/kg/day 之劑量)為止 (除非無法耐受劑量而導致無法調升)。調整劑量後，患者進入一段 12 週的穩定期。

#### 14.5 以輔助療法治療 Lennox-Gastaut 症候群患者

做為 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇的輔助療法時，topiramate 的有效性已於一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中確立；該試驗在 2 歲以上患者中，比較單一劑量的 topiramate 與安慰劑 (試驗 10)。

試驗 10 的患者在 topiramate 或安慰劑之外，最多可以併用另外兩種抗癲癇藥物 (AED)。在進入試驗前每個月至少發生 60 次癲癇發作的患者，在一個為期 4 週的基準期內固定以最佳劑量使用其所併用的 AED。基準期以後患者接受隨機分配，開始在其他 AED 以外接受安慰劑或 topiramate 的治療。活性藥物的劑量是從 1 mg/kg/day(使用一週)開始調整；該劑量接著調升至 3 mg/kg/day(使用一週)，再來則是 6 mg/kg/day。調整劑量後，患者進入一段 8 週的穩定期。主要有效性評估指標為臥倒發作的減少百分比，以及父母對癲癇嚴重度的整體評分。

在所有 topiramate 輔助療法試驗中，都曾測量癲癇發生率從基準點到整個雙盲治療期間的下降。下方表 14 列出每一項試驗中，依治療組別區分的癲癇發生率減少百分比中位數以及反應率 (減少至少 50% 的患者比例)。如前所述，Lennox-Gastaut 試驗中也評估了癲癇嚴重度的整體改善效果。

表 14：雙盲、安慰劑對照、癲癇輔助療法試驗中的療效結果

Topiramate 目標劑量 (mg/day)								
試驗編號	編號	安慰劑	200	400	600	800	1,000	約 6 mg/kg/day*
<b>成人的局部發作型癲癇試驗</b>								
2	N	45	45	45	46	--	--	--
	減少百分比中位數	11.6	27.2 <sup>a</sup>	47.5 <sup>b</sup>	44.7 <sup>c</sup>	--	--	--
	反應者所佔百分比	18	24	44 <sup>d</sup>	46 <sup>d</sup>	--	--	--
3	N	47	--	--	48	48	47	--
	減少百分比中位數	1.7	--	--	40.8 <sup>c</sup>	41.0 <sup>c</sup>	36.0 <sup>c</sup>	
	反應者所佔百分比	9	--	--	40 <sup>c</sup>	41 <sup>c</sup>	36 <sup>d</sup>	
4	N	24	--	23	--	--	--	--
	減少百分比中位數	1.1	--	40.7 <sup>e</sup>	--	--	--	--
	反應者所佔百分比	8	--	35 <sup>d</sup>	--	--	--	--
5	N	30	--	--	30	--	--	--
	減少百分比中位數	-12.2	--	--	46.4 <sup>f</sup>	--	--	--
	反應者所佔百分比	10	--	--	47 <sup>c</sup>	--	--	--

6	N	28	--	--	--	28	--	--
	減少百分比中位數	-20.6	--	--	--	24.3 <sup>c</sup>	--	--
	反應者所佔百分比	0	--	--	--	43 <sup>c</sup>	--	--
7	N	91	168	--	--	--	--	--
	減少百分比中位數	20.0	44.2 <sup>c</sup>	--	--	--	--	--
	反應者所佔百分比	24	45 <sup>c</sup>					
<b>兒童患者的試驗</b>								
8	N	45	--	--	--	--	--	41
	減少百分比中位數	10.5	--	--	--	--	--	33.1 <sup>d</sup>
	反應者所佔百分比	20	--	--	--	--	--	39
<b>原發性全身性強直陣攣癲癇<sup>h</sup></b>								
9	N	40	--	--	--	--	--	39
	減少百分比中位數	9.0	--	--	--	--	--	56.7 <sup>d</sup>
	反應者所佔百分比	20	--	--	--	--	--	56 <sup>c</sup>
<b>Lennox-Gastaut 症候群<sup>i</sup></b>								
10	N	49	--	--	--	--	--	46
	減少百分比中位數	-5.1	--	--	--	--	--	14.8 <sup>d</sup>
	反應者所佔百分比	14						28 <sup>g</sup>
	癲癇嚴重度的改善 <sup>j</sup>	28						52 <sup>d</sup>
與安慰劑組的比例： <sup>a</sup> p=0.080； <sup>b</sup> p ≤ 0.010； <sup>c</sup> p ≤ 0.001； <sup>d</sup> p ≤ 0.050； <sup>e</sup> p=0.065； <sup>f</sup> p ≤ 0.005； <sup>g</sup> p=0.071；								
<sup>h</sup> 減少百分比中位數及反應者所佔百分比，是原發性全身性強直陣攣（PGTC）癲癇的數據；								
<sup>i</sup> 臥倒發作（即強直或失張力癲癇）的減少百分比中位數及反應者所佔百分比								
<sup>j</sup> 相較於基準點改善幅度輕微、大或非常大的受試者百分比。								
*在試驗 8 和試驗 9 方面，明定的目標劑量（低於 9.3 mg/kg/day）是依受試者的體重分配，以接近 6 mg/kg/day 的劑量；這些劑量對應於下列 mg/day 劑量：125 mg/day、175 mg/day、225 mg/day 和 400 mg/day								

在這些試驗中，針對 topiramate 錠劑抗癲癇療效的次組分析顯示，該療效不會因為性別、人種、年齡、基準點癲癇發生率或併用 AED 而有差異。

在癲癇的臨床試驗中，每日劑量會以每週 50 mg/day 至 100 mg/day 一次（適用於成人）或 2 到 8 週一次

(適用於兒童)的頻率調降；臨床上有需要時，允許過渡到新的抗癲癇療法。

## 14.6 偏頭痛預防

### 成年患者

兩項在美國（試驗 1）或美國與加拿大（試驗 2）進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組別臨床試驗的結果，確立了速放劑型 topiramate 在偏頭痛頭痛症狀預防療法上的有效性。此兩試驗的設計完全相同，都收納依據國際頭痛學會（International Headache Society，IHS）診斷標準判定，已有偏頭痛（有或無預兆）病史至少 6 個月的患者。有叢集性頭痛或顱底、眼肌癱瘓性、偏癱性或轉化性偏頭痛病史的患者，已自試驗中排除。患者在開始參與基準期之前，必須已針對任何先前使用的偏頭痛預防藥物，完成最長 2 週的藥物洗除期。

在基準期的 4 週內發生 3 到 12 次偏頭痛發作的患者，已接受隨機分配至速放劑型 topiramate 每日 50 mg、每日 100 mg、每日 200 mg（偏頭痛預防建議每日劑量的兩倍）或安慰劑組，且總共接受 26 週治療（8 週劑量調整期和 18 週維持期）。治療以每天 25 mg 開始（一週），接著每日劑量以每週調升 25 mg 一次，直到達到所分配的目標劑量或最大耐受劑量（每天施用兩次）。

治療的有效性是以偏頭痛頭痛發生率的減少做為評估指標，意指從基準期到雙盲治療期的 4 週偏頭痛（依據以 IHS 標準分類的偏頭痛）發生率，在各個速放劑型 topiramate 治療組中相較於意圖治療（ITT）族群中安慰劑組的變化。

在試驗 1 中，共有 469 名年齡為 13 到 70 歲的患者（416 名女性、53 名男性）接受隨機分配並提供療效資料。265 名患者完成整個 26 週的雙盲期。平均每日劑量的中位數在 topiramate 每日 50、100 和 200 mg 的目標劑量組內，分別為每日 48 mg、每日 88 mg 和每日 132 mg。

基準點時平均偏頭痛頭痛發生率為每 28 天約有 5.5 次偏頭痛頭痛事件，而且在不同治療組之間相近。平均 4 週偏頭痛頭痛發生率從基準點到雙盲期的變化，在速放劑型 topiramate 每日 50、100 和 200 mg 組內分別為-1.3、-2.1 和-2.2，而在安慰劑組內為-0.8（見圖 2）。速放劑型 topiramate 每日 100 和 200 mg 組比上安慰劑組的療法間差異相近，且達到統計上顯著（兩項比較的 *p* 值都低於 0.001）。

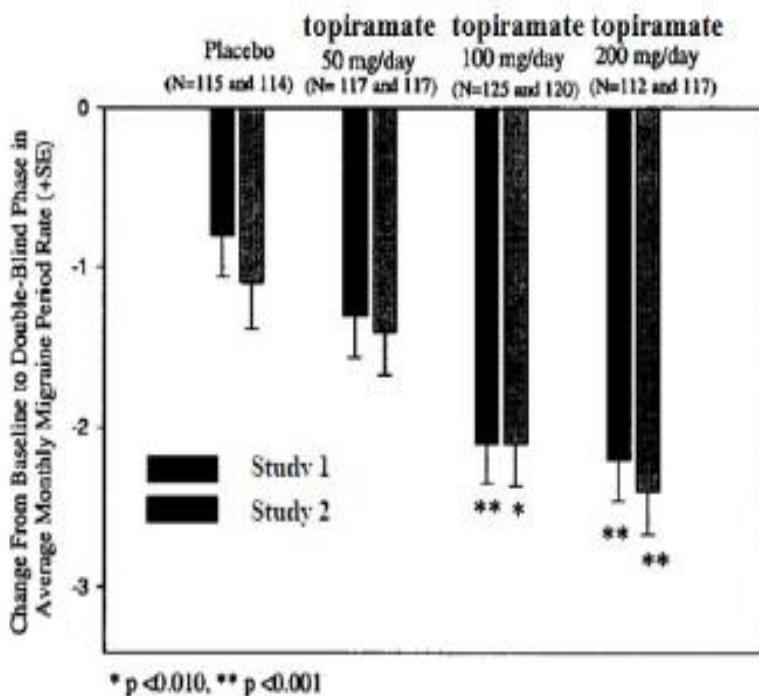
在試驗 2 中，共有 468 名年齡為 12 到 65 歲的患者（406 名女性、62 名男性）接受隨機分配並提供療效資料。255 名患者完成整個 26 週的雙盲期。平均每日劑量的中位數在速放劑型 topiramate 每日 50、100 和 200 mg 的目標劑量組內，分別為每日 47 mg、每日 86 mg 和每日 150 mg。

基準點時平均偏頭痛頭痛發生率為每 28 天約有 5.5 次偏頭痛頭痛事件，而且在不同治療組之間相近。平均 4 週偏頭痛頭痛發生率從基準點到雙盲期的變化，在速放劑型 topiramate 每日 50、100 和 200 mg 組內分別為-1.4、-2.1 和-2.4，而在安慰劑組內為-1.1（見圖 2）。速放劑型 topiramate 每日 100 和 200 mg 組比上安慰劑組的差異相近，且達到統計上顯著（*p* 值分別等於 0.008 和低於 0.001）。

在這兩項試驗中，同一年齡或性別次組內治療效果並無明顯的差異。由於患者大多數為白種人，因此來自各人種的患者人數並不足以進行有意義的人種比較。

針對停用速放劑型 topiramate 的患者，每日劑量是以每週調整 25 到 50 mg/day 一次的方式調降。

圖 2：4 週內偏頭痛頭痛症狀發生頻率的下降（針對成人與青少年的試驗 1 和試驗 2）



### 12 至 17 歲青少年患者

速放劑型 topiramate 在青少年中用於預防偏頭痛之頭痛症狀的有效性，已在一項多中心、隨機、雙盲、平行分組試驗（試驗 3）中確立。該試驗納入 103 名（40 名男性、63 名女性）患有偏頭痛陣發性頭痛症狀（有或無預兆）的 12 至 17 歲患者。篩選病患時，是以 IHS 偏頭痛診斷標準為依據（利用 1988 年 IHS 兒童偏頭痛診斷標準的修訂提案 [IHS-R 標準]）。

在 4 週前瞻性基準期內曾發生 3 至 12 次偏頭痛發作（以由病患自述日誌分類的偏頭痛為依據）且有頭痛（偏頭痛與非偏頭痛）天數≤14 天的患者，曾被隨機分配至速放劑型 topiramate 50 mg/日、100 mg/日或安慰劑其中一項療法，並接受總共 16 週的治療（4 週劑量調整期，其後為 12 週維持期）。治療從 25 mg/day 的劑量展開，持續一週，接著以每週調整 25 mg 的速度調升每日劑量，直到達到所分配的目標劑量或最大耐受劑量（每天施用兩次）為止。每個治療組有約 80% 以上的患者完成試驗。在速放劑型 topiramate 50 和 100 mg/day 的目標劑量組內，中位數平均每日劑量分別為 45 和 79 mg/day。

治療有效性的評估方式，是針對每月偏頭痛發作率從基準點到雙盲期最後 12 週的下降百分比（主要評估指標），對速放劑型 topiramate 治療組與安慰劑組（ITT 族群）進行比較。平均每月偏頭痛發生率從基準點到雙盲期最後 12 週的下降百分比，可見於表 15。100 mg 的速放劑型 topiramate 劑量，曾使每月偏頭痛發作率相較於基準點下降 28%，致使相對於安慰劑有統計上顯著的治療差異。

平均每月發作率從基準點到雙盲期最後 12 週的平均下降量（試驗 3 的一項關鍵次要療效評估指標；也是試驗 1 和試驗 2 的成人主要療效評估指標），在 100 mg 速放劑型 topiramate 劑量方面為 3.0，在安慰劑方面為 1.7。在每月偏頭痛發生率相較於基準點的平均下降量方面，此一數值為 1.3 的療法間差異已達到統計上顯著 ( $p=0.0087$ )。

表 15：平均每月發作率從基準點到雙盲期最後 12 週的下降百分比：試驗 3（意圖治療分析集）

類別	安慰劑 (N=33)	速放劑型 Topiramate 50 mg/day (N=35)	速放劑型 Topiramate 100 mg/day (N=35)
<b>基準點</b>			
中位數	3.6	4.0	4.0
<b>雙盲期最後 12 週</b>			
中位數	2.3	2.3	1.0
<b>下降百分比 (%)</b>			
中位數	44.4	44.6	72.2
相較於安慰劑的 P 值 <sup>a,b</sup>		0.7975	0.0164 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>相對於安慰劑進行比較的 P 值（雙邊），是藉由套用等級 ANCOVA 模型（將受試者的分層基準點年齡、治療組別與分析中心納為因子，並將基準期的每月偏頭痛發作率作為共變項）所獲得。

<sup>b</sup>劑量組的 P 值是根據 Hochberg 多重比較程序校正後的 P 值。

<sup>c</sup>代表 P 值  $<0.05$ （雙邊）。

## 15.1 儲存

TROKENDI XR (topiramate) 持續性釋放膠囊應儲存於 25°C 以下，避免受潮及日光照射。

## 15.2 包裝

2-1000 顆 PVC/PVDC 鋁箔盒裝。

製造廠：友霖生技醫藥股份有限公司

廠址：雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路 8 號

藥商：友華生技醫藥股份有限公司

地址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓