

核准日期: 2007 年 02 月 08 日

修改日期: 2008 年 03 月 21 日

2008 年 09 月 09 日

2009 年 05 月 12 日

2011 年 02 月 28 日

2011 年 05 月 17 日

2012 年 05 月 21 日

2014 年 11 月 21 日

2015 年 11 月 02 日

2016 年 05 月 11 日

2017 年 04 月 26 日

2018 年 05 月 22 日

2018 年 07 月 11 日

2019 年 02 月 26 日

2019 年 05 月 22 日

2019 年 05 月 28 日

2020 年 03 月 02 日

2020 年 05 月 15 日

2021 年 03 月 16 日

2021 年 11 月 02 日

2022 年 06 月 16 日

2023 年 04 月 23 日

2023 年 11 月 23 日

## 托吡酯片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称: 托吡酯片

商品名称: 妥泰®

英文名称: Topiramate Tablets

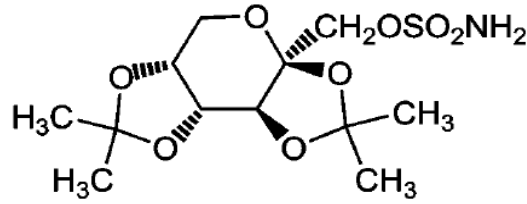
汉语拼音: Tuobizhi Pian

### 【成份】

活性成份: 托吡酯

化学名称： 2,3,4,5-双-氧-(1-甲基亚乙基)-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯

化学结构式：



分子式： C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S

分子量： 339.36

辅料：

25mg: 乳糖、微晶纤维素 101、羧甲淀粉钠、预胶化淀粉、硬脂酸镁、白色欧巴代、巴西棕榈蜡、纯化水

100mg: 乳糖、微晶纤维素 101、羧甲淀粉钠、预胶化淀粉、硬脂酸镁、黄色欧巴代、巴西棕榈蜡、纯化水

#### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

#### 【适应症】

本品用于初诊为癫痫的患者的单药治疗或曾经合并用药现转为单药治疗的癫痫患者。

本品用于成人及 2~16 岁儿童部分性癫痫发作的加用治疗。

#### 【规格】

(1) 25mg (2)100mg

#### 【用法用量】

对成人和儿童皆推荐从低剂量开始治疗，然后逐渐增加剂量，调整至有效剂量。

片剂不要拮碎。

使用本品治疗时，不必监测血浆托吡酯浓度以达到最佳疗效。本品加用苯妥英治疗时，仅有极少数病例需调整苯妥英的用量以达到最佳临床疗效。在本品加用治疗期间，加用或停用苯妥英和卡马西平时可能需要调整本品的剂量。

进食与否皆可服用本品。

#### 加用治疗

## 成人（17 岁及以上）

剂量调整应从每晚 25~50mg 开始，服用 1 周。（已有使用更低起始剂量的报告，但尚未进行系统研究。）随后每间隔 1 或 2 周加量 25~50mg（至 100mg）/日，分 2 次服用。应根据临床效果进行剂量调整。某些患者可在每日 1 次时达到疗效。

在加用治疗的临床试验中，200mg 是研究中最低剂量，并且有效。因此，考虑将 200mg 作为最低有效剂量，常用日剂量为 200~400mg（分 2 次服用）。个别患者曾接受 1600mg/日的剂量治疗。

上述推荐剂量适用于所有没有潜在肾脏疾病的成人，包括老年患者。

## 2~16 岁儿童患者

作为加用治疗，推荐本品日总剂量为 5~9mg/kg/日，分 2 次服用。剂量调整应从每晚 25mg 开始（或更少，剂量范围 1~3mg/kg/日），服用 1 周。然后每间隔 1 或 2 周加量 1~3mg/kg/日（分 2 次服用）直到达到最佳的临床效果。应根据临床效果进行剂量调整。

曾对日剂量 30mg/kg/日进行研究，患者普遍耐受性良好。

## 单药治疗

当停止合用其它的抗癫痫药物而转换为托吡酯单药治疗时，应考虑停药对癫痫控制产生的影响。除因安全性考虑要求立即停止合用的抗癫痫药物外，一般情况下，应缓慢停药，建议每 2 周约减少 1/3 的药量。

当停用酶诱导类药物时，托吡酯血药浓度会升高，如果出现临床症状，应降低本品剂量。

## 成人（17 岁及以上）

剂量调整应从每晚 25mg 开始，服用 1 周。随后，每间隔 1 或 2 周增加剂量 25~50mg/日，分 2 次服用。如果患者对剂量调整方案不耐受，应减少剂量的增加量，或延长剂量调整时间的间隔。剂量及其调整速度应根据临床疗效进行调整。

成人托吡酯单药治疗，推荐初始目标剂量为 100mg/日，最高为 500mg/日。部分性发作的难治性癫痫患者可以耐受 1000mg/日剂量。上述推荐剂量适用于所有没有潜在肾脏疾病的成人，包括老年患者。

## 2~16 岁儿童患者

剂量应从每晚 0.5~1mg/kg 开始，服用 1 周。每间隔 1 或 2 周增加剂量 0.5~1mg/kg/日（分 2 次服用）。如果患者不耐受剂量调整方案，应减少剂量的增加量，或延长剂量调整时间的间隔。剂量及其调整速度应根据临床疗效进行调整。

本品单药治疗，推荐初始目标剂量范围为 100~400mg/日。近期诊断为部分性癫痫发作的儿童患者，日剂量曾达到过 500mg/日。

## 特殊人群

### 肾功能受损患者

中重度肾功能受损患者( $CL_{CR}<70$ ml/分)可能需要降低本品剂量。推荐起始剂量和维持剂量为常用剂量的一半。

由于本品可经血液透析从血浆中清除，因此在进行血液透析时，给予约为日剂量一半的补充剂量。补充剂量应分为 2 次在透析开始时和结束时给予。补充剂量可因所使用的透析仪器的不同而异。

### 肝功能受损患者

肝功能受损患者应谨慎使用托吡酯。

## 【不良反应】

不良反应是基于对现有不良事件信息的全面评估，认为与使用托吡酯有合理相关性的不良事件。在个体病例中，不能完全确定与托吡酯的相关性。而且，由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应发生率。

## 临床试验数据

利用一个临床试验数据库对托吡酯的安全性进行评估，库内包括 20 项双盲试验中的 4111 例患者（其中 3182 例托吡酯和 929 例安慰剂）和 34 项开放试验中的 2847 例患者的临床试验数据。

多数不良反应为轻中度。

### 双盲、安慰剂对照癫痫加用治疗试验数据-成人患者

表 1 列出了在加用治疗成人癫痫患者的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的托吡酯治疗患者报告的不良反应。在双盲、安慰剂对照成人癫痫患者的加用治疗试验中，按照推荐剂量范围（200~400mg/日）用药，发生率大于 5% 的不良反应（以发生频率的降序排列）包括：嗜睡、头晕、疲乏、易激惹、体重下降、思想迟钝、感觉异常、复视、协调失常、恶心、眼球震颤、困倦、厌食、构音不良、视物模糊、食欲下降、记忆损害和腹泻。

表 1: 在双盲、安慰剂对照成人癫痫患者的加用治疗试验中, 不少于 1% 的托吡酯治疗患者报告的不良反应

系统/器官分类 不良反应	托吡酯 200~400mg/日 (N=354) %	托吡酯 600~1000mg/日 (N=437) %	安慰剂 (N=382) %
<b>代谢及营养类疾病</b>			
厌食	5.4	6.2	1.8
食欲下降	5.1	8.7	3.7
<b>精神病类</b>			
思想迟钝	8.2	19.5	3.1
语言表达障碍	4.5	9.4	1.6
意识模糊状态	3.1	5.0	0.8
抑郁	3.1	11.7	3.4
失眠	3.1	6.4	4.5
攻击	2.8	3.2	1.8
激动	1.7	2.3	1.3
愤怒	1.7	2.1	0.5
焦虑	1.7	6.6	2.9
定向力障碍	1.7	3.2	1.0
情绪波动	1.7	4.6	1.0
<b>神经系统疾病</b>			
嗜睡	17.8	17.4	8.4
头晕	16.4	34.1	13.6
感觉异常	8.2	17.2	3.7
协调失常	7.1	11.4	4.2
眼球震颤	6.2	11.7	6.8
困倦	5.6	8.0	2.1
构音不良	5.4	6.2	1.0
记忆损害	5.1	10.8	1.8
注意力障碍	4.5	11.9	1.8
震颤	4.0	9.4	5.0
失忆症	3.4	5.3	1.0
平衡障碍	3.4	3.9	2.4
感觉减退	3.1	5.9	1.0
意向震颤	3.1	4.8	2.9
味觉障碍	1.4	4.3	0.8
精神损害	1.4	5.0	1.3
言语障碍	1.1	2.7	0.5
<b>眼器官疾病</b>			
复视	7.3	12.1	5.0
视物模糊	5.4	8.9	2.4
视觉障碍	2.0	1.4	0.3

**表 1：在双盲、安慰剂对照成人癫痫患者的加用治疗试验中，不少于 1%的托吡酯治疗患者报告的不良反应**

系统/器官分类 不良反应	托吡酯 200~400mg/日 (N=354) %	托吡酯 600~1000mg/日 (N=437) %	安慰剂 (N=382) %
<b>胃肠道系统疾病</b>			
恶心	6.8	15.1	8.4
腹泻	5.1	14.0	5.2
上腹痛	3.7	3.9	2.1
便秘	3.7	3.2	1.8
胃部不适	3.1	3.2	1.3
消化不良	2.3	3.0	2.1
口干	1.7	3.7	0.3
腹痛	1.1	2.7	0.8
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
肌痛	2.0	2.5	1.3
肌肉痉挛	1.7	2.1	0.8
胸部骨骼肌痛	1.1	1.8	0.3
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>			
疲乏	13.0	30.7	11.8
易激惹	9.3	14.6	3.7
乏力	3.4	3.0	1.8
行走障碍	1.4	2.5	1.3
<b>各类检查</b>			
体重下降	9.0	11.9	4.2
成人癫痫患者加用治疗的推荐剂量为 200~400mg/日。			

双盲、安慰剂对照癫痫加用治疗试验的数据-儿童患者

表 2 列出了在加用治疗儿童癫痫患者 (2~16 岁) 的双盲、安慰剂对照试验中，不小于 2% 的托吡酯治疗患者报告的不良反应。在推荐剂量范围 (5~9mg/kg/日) 内用药，发生率大于 5% 的不良反应 (以发生频率的降序排列) 包括：食欲下降、疲乏、嗜睡、困倦、易激惹、注意力障碍、体重下降、攻击、皮疹、行为异常、厌食、平衡障碍、便秘。

**表 2：在双盲、安慰剂对照儿童癫痫患者的加用治疗试验中，不小于 2%的托吡酯治疗患者报告的不良反应**

系统/器官分类 不良反应	托吡酯 (N=104) %	安慰剂 (N=102) %
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲下降	19.2	12.7
厌食	5.8	1.0
<b>精神病类</b>		
攻击	8.7	6.9
行为异常	5.8	3.9
意识模糊状态	2.9	2.0
情绪波动	2.9	2.0
<b>神经系统疾病</b>		
嗜睡	15.4	6.9
困倦	13.5	8.8
注意障碍	10.6	2.0
平衡紊乱	5.8	2.0
头晕	4.8	2.9
记忆损害	3.8	1.0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
鼻出血	4.8	1.0
<b>胃肠系统疾病</b>		
便秘	5.8	4.9
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹	6.7	5.9
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>		
疲乏	16.3	4.9
易激惹	11.5	8.8
行走障碍	4.8	2.0
<b>各类检查</b>		
体重下降	9.6	1.0
儿童（2~16 岁）癫痫患者加用治疗的推荐剂量为 5~9 mg/kg/日。		

#### 双盲、对照癫痫单药治疗试验数据-成人患者

表 3 列出了在单药治疗成人癫痫患者的双盲、对照试验中，不少于 1%的托吡酯治疗患者报告的不良反应。按照推荐剂量 400mg/日用药，发生率大于 5%的不良反应（以发生频率的降序排列）包括：感觉异常、体重下降、疲乏、厌食、抑郁、记忆损害、焦虑、腹泻、乏力、味觉障碍、感觉迟钝。

表 3: 在双盲、对照成人癫痫患者的单药治疗试验中, 不少于 1%的托吡酯治疗患者报告的不良反应

系统/器官分类 不良反应	托吡酯 50mg/日 (N=257) %	托吡酯 400mg/日 (N=153) %
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
贫血	0.8	2.0
<b>代谢及营养类疾病</b>		
厌食	3.5	12.4
食欲下降	2.3	2.6
<b>精神病类</b>		
抑郁	4.3	8.5
焦虑	3.9	6.5
思想迟钝	2.3	4.6
语言表达障碍	3.5	4.6
抑郁心境	0.8	2.6
情绪波动	0.4	2.0
心境不稳	1.6	2.0
<b>神经系统疾病</b>		
感觉异常	18.7	40.5
记忆损害	1.2	7.2
味觉障碍	2.3	5.9
感觉减退	4.3	5.2
平衡障碍	1.6	3.3
构音不良	1.6	2.6
认知障碍	0.4	2.0
困倦	1.2	2.0
精神损害	0.8	2.0
精神运动技能损伤	0	2.0
镇静	0	1.3
视野缺损	0.4	1.3
<b>眼器官疾病</b>		
干眼症	0	1.3
<b>耳及迷路类疾病</b>		
耳痛	0	1.3
耳鸣	1.6	1.3
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
呼吸困难	1.2	2.0
鼻溢	0	1.3
<b>胃肠系统疾病</b>		
腹泻	5.4	6.5
口腔感觉异常	1.2	3.3



**表 3: 在双盲、对照成人癫痫患者的单药治疗试验中, 不少于 1%的托吡酯治疗患者报告的不良反应**

系统/器官分类 不良反应	托吡酯 50mg/日 (N=257) %	托吡酯 400mg/日 (N=153) %
口干	0.4	2.6
胃炎	0.8	2.6
腹痛	1.2	2.0
胃食道反流症	0.4	2.0
牙龈出血	0	1.3
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹	0.4	3.9
脱发	1.6	3.3
瘙痒	0.4	3.3
面部感觉减退	0.4	2.0
全身瘙痒	0	1.3
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
肌肉痉挛	2.7	3.3
关节痛	1.9	2.0
肌肉抽搐	0.4	1.3
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>		
肾结石	0	2.6
排尿困难	0.8	2.0
尿频	0.8	2.0
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>		
勃起功能障碍	0.8	1.3
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>		
疲乏	15.2	14.4
乏力	3.5	5.9
易激惹	3.1	3.3
<b>各类检查</b>		
体重下降	7.0	17.0
成人癫痫患者单药治疗的推荐剂量为 400mg/日。		

#### 双盲、对照癫痫单药治疗试验数据-儿童患者

表 4 列出了在单药治疗儿童癫痫患者（10~16 岁）的双盲、对照试验中,  $\geq 2\%$ 的托吡酯治疗患者报告的不良反应。按照推荐剂量 400mg/日用药, 发生率大于 5%的不良反应（以发生频率的降序排列）包括: 体重下降、感觉异常、腹泻、注意力障碍、发热、脱发。

**表 4：在双盲、对照儿童癫痫患者的单药治疗试验中，不少于 2%的托吡酯治疗患者报告的不良反应**

系统/器官分类 不良反应	托吡酯 50mg/日 (N=77) %	托吡酯 400mg/日 (N=63) %
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲下降	1.3	4.8
<b>精神病类</b>		
思想迟钝	0	4.8
情绪波动	1.3	4.8
抑郁	0	3.2
<b>神经系统疾病</b>		
感觉异常	3.9	15.9
注意力障碍	3.9	7.9
<b>耳及迷路类疾病</b>		
眩晕	0	3.2
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
鼻出血	0	3.2
<b>胃肠系统疾病</b>		
腹泻	3.9	9.5
呕吐	3.9	4.8
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
脱发	0	6.3
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>		
发热	0	6.3
乏力	0	4.8
<b>各类检查</b>		
体重下降	7.8	20.6
<b>社会环境</b>		
学习无能	0	3.2
10 岁及以上儿童癫痫患者单药治疗的推荐剂量为 400mg/日。		

#### 其他临床试验数据-成人患者

表 5 列出了在托吡酯治疗成人患者的双盲、安慰剂对照试验中，小于 1%的患者报告的不良反应，以及在托吡酯治疗成人患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应。

**表 5：在托吡酯治疗成人患者的双盲、安慰剂对照试验中，小于 1%的患者报告的不良反应，以及在托吡酯治疗成人患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应**

血液及淋巴系统疾病
-----------

**表 5：在托吡酯治疗成人患者的双盲、安慰剂对照试验中，小于 1%的患者报告的不良反应，以及在托吡酯治疗成人患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应**

白细胞减少症、淋巴结病、血小板减少症
<b>免疫系统疾病</b>
超敏反应
<b>代谢及营养类疾病</b>
高氯性酸中毒、低血钾、食欲增加、代谢性酸中毒、烦渴
<b>精神病类</b>
行为异常、性快感缺失、冷漠、哭泣、注意力分散、性唤起障碍、口吃、晨间早醒、情绪高涨、情绪欣快、情感贫乏、幻觉、幻听、幻视、轻症躁狂、初期失眠症、自发性语言缺乏、性欲下降、倦怠、性欲缺乏、躁狂症、中期失眠症、性乐高潮感觉减退、惊恐发作、惊恐障碍、恐惧、偏执狂、持续症、阅读障碍、不安、睡眠障碍、自杀观念、自杀企图、含泪、思维异常
<b>神经系统疾病</b>
味觉丧失、运动不能、嗅觉缺失、失语症、失用、先兆症状、灼热感、小脑综合征、昼夜节律睡眠障碍、笨拙、复杂部分性癫痫发作、惊厥、意识水平下降、体位性头晕、流涎、感觉迟钝、书写困难、运动障碍、言语障碍、肌张力障碍、特发性震颤、蚁走感、癫痫大发作、感觉过敏、睡眠过度、味觉减退、运动功能减退、嗅觉减退、外周神经病变、嗅觉倒错、睡眠质量差、昏厥前期、重复言语、感觉障碍、感觉丧失、木僵、晕厥、对刺激反应迟钝
<b>眼器官疾病</b>
调节紊乱、视觉深度知觉改变、弱视、眼睑痉挛、短暂性失明、单眼失明、青光眼、流泪增加、瞳孔散大、夜盲症、闪光感、老花眼、闪光暗点、盲点、视觉灵敏度减退
<b>耳及迷路类疾病</b>
耳聋、感觉神经性耳聋、单耳聋、耳部不适、听觉受损
<b>心脏器官疾病</b>
心动过缓、窦性心动过缓、心悸
<b>血管与淋巴管类疾病</b>
面红、潮热、体位性低血压、雷诺氏现象
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>
发声困难、劳累性呼吸困难、鼻充血、鼻窦分泌过多
<b>胃肠系统疾病</b>
腹部不适、下腹痛、腹部压痛、口臭、上腹部不适、胃肠气胀、舌痛、口腔感觉减退、口腔痛、胰腺炎、唾液分泌过多
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>
无汗症、过敏性皮炎、红斑、斑疹、皮肤褪色、皮肤气味异常、面肿、荨麻疹、局部荨麻疹
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>
腰肋疼痛、肌肉疲乏、肌无力、骨骼肌强直
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>
输尿管结石、尿结石、血尿、失禁、尿急、肾绞痛、肾痛、尿失禁

**表 5：在托吡酯治疗成人患者的双盲、安慰剂对照试验中，小于 1% 的患者报告的不良反应，以及在托吡酯治疗成人患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应**

<b>生殖系统及乳腺疾病</b>
性功能障碍
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>
钙质沉着、面部浮肿、感觉异常、酒醉感、紧张不安感、不适、四肢厥冷、反应迟缓
<b>各类检查</b>
血液中重碳酸盐减少、尿晶体检出、纵列步法试验异常、白细胞计数减少

其他临床试验数据-儿童患者

表 6 列出了在托吡酯治疗儿童患者的双盲、安慰剂对照试验中，小于 2% 的患者报告的不良反应；以及在托吡酯治疗儿童患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应。

**表 6：在托吡酯治疗儿童患者的双盲、安慰剂对照试验中，小于 2% 的患者报告的不良反应；以及在托吡酯治疗儿童患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应**

<b>血液及淋巴系统疾病</b>
嗜酸粒细胞增多症、白细胞减少症、淋巴结病、血小板减少症
<b>免疫系统疾病</b>
超敏反应
<b>代谢及营养类疾病</b>
高氯性酸中毒、低血钾、食欲增加
<b>精神病类</b>
愤怒、冷漠、哭泣、注意力分散、语言表达障碍、初期失眠症、失眠、中期失眠症、心境不稳、持续症、睡眠障碍、自杀观念、自杀企图
<b>神经系统疾病</b>
昼夜节律睡眠障碍、惊厥、构音不良、味觉障碍、癫痫大发作、感觉减退、精神损害、眼球震颤、嗅觉倒错、睡眠质量差、精神活动亢奋、精神运动技能受损、晕厥、震颤
<b>眼器官疾病</b>
复视、流泪增加、视物模糊
<b>耳及迷路类疾病</b>
耳痛
<b>心脏器官疾病</b>
心悸、窦性心动过缓
<b>血管与淋巴管类疾病</b>
体位性低血压
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>
鼻充血、鼻窦分泌过多、鼻溢

**表 6: 在托吡酯治疗儿童患者的双盲、安慰剂对照试验中, 小于 2% 的患者报告的不良反应; 以及在托吡酯治疗儿童患者的开放性临床试验中任何发生频率的不良反应**

<b>胃肠系统疾病</b>
腹部不适、腹痛、口干、胃肠气胀、胃炎、胃食道返流性疾病、牙龈出血、舌痛、胰腺炎、口腔感觉异常、胃部不适
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>
关节痛、骨骼肌强直、肌痛
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>
失禁、尿急、尿频
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>
感觉异常、体温过高、不适、反应迟缓

### 上市后数据

上市后首次判定为托吡酯不良反应的不良事件列于表 7。不良反应按频率分类如下:

十分常见	$\geq 1/10$
常见	$\geq 1/100$ 且 $< 1/10$
偶见	$\geq 1/1000$ 且 $< 1/100$
罕见	$\geq 1/10000$ 且 $< 1/1000$
十分罕见	$< 1/10000$ , 包括个别病例。

依据自发报告频率, 不良反应按频率分类列于下表。

表 7: 依据上市后自发报告频率分类的托吡酯不良反应

<b>感染</b>	
十分罕见	鼻咽炎
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
十分罕见	中性粒细胞减少症
<b>免疫系统疾病</b>	
十分罕见	过敏性水肿
<b>代谢和营养类疾病</b>	
十分罕见	血氨过多
十分罕见	高血氨性脑病
<b>精神病类</b>	
十分罕见	绝望感
<b>眼器官疾病</b>	
十分罕见	眼部感觉异常
十分罕见	闭角型青光眼
十分罕见	结膜水肿
十分罕见	眼球运动障碍
十分罕见	眼睑浮肿
十分罕见	黄斑病变
十分罕见	近视
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>	
十分罕见	咳嗽
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分罕见	多形性红斑
十分罕见	眼眶周围水肿
十分罕见	Stevens-Johnson 综合征
十分罕见	中毒性表皮坏死松懈症
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
十分罕见	关节肿胀
十分罕见	肢体不适
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
十分罕见	肾小管性酸中毒
十分罕见	肾钙质沉着症
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>	
十分罕见	全身水肿
十分罕见	流行性感冒样疾病
<b>各类检查</b>	
十分罕见	体重增加

**【禁忌】**

已知对本品过敏者禁用。

## 【注意事项】

### 1.急性近视和继发性闭角型青光眼综合征

接受托吡酯治疗的患者曾经报告了与继发性闭角型青光眼相关的急性近视所构成的综合征。症状包括急性发作的视力下降和/或眼睛疼痛。眼科表现包括以下部分或全部表现：近视、瞳孔散大、前房变浅、眼睛充血（发红）、脉络膜脱离、视网膜色素上皮脱离、黄斑条纹和眼内压升高。该综合征可能和导致晶状体和虹膜前置的睫上渗漏有关，也可能和继发性闭角型青光眼有关。症状通常发生在开始本品治疗后 1 个月以内。原发性窄角型青光眼罕见发生于 40 岁以下患者，曾在儿童及成人中报告与托吡酯相关的继发性闭角型青光眼。消除症状的首要疗法应是依据主治医生的判断，尽快停用本品。停药同时采取其它措施也会有所帮助。

对于任何原因导致的眼内压升高，如果不采取治疗，都可以导致严重后遗症，包括永久性视力丧失。

### 2.视野缺损

在临床试验和上市后期间，曾报告接受托吡酯治疗的患者有发生与眼内压升高无关的视野缺损。在临床试验中，多数病例在患者停用本品后是可恢复的。本品治疗期间任何时候发生视觉问题，都应考虑停药。

### 3.少汗症和体温过高

曾经报告与使用托吡酯相关但很少导致住院治疗的少汗症（出汗减少）。这些病例的特点是出汗减少和体温高于正常。其中一些病例发生在暴露于高温环境以后。

大多数报告病例发生于儿童患者。对于使用本品的患者，尤其是儿童患者，应该密切监测是否存在出汗减少和体温升高的症状，特别是在炎热天气中。当本品与能够导致患者发生热相关疾病的其它药物同时处方时，应谨慎使用；这些药物包括但不限于其它碳酸酐酶抑制剂和具有抗胆碱能活性的药物。在运动前或运动中、或处于较高温度环境中时，保持适当的水量摄入可以减少与发热有关的不良事件。

### 4.代谢性酸中毒及后遗症

高氯血症、正常阴离子间隙型代谢性酸中毒（即在没有慢性呼吸性碱中毒情况下，血清碳酸氢盐低于正常参考值）和托吡酯治疗相关。这种代谢性酸中毒是由于托吡酯抑制碳酸酐酶使肾脏碳酸氢盐丢失所导致的。曾在使用托吡酯的安慰剂对照临床试验中以及上市后观察到这种电解质失衡。尽管托吡酯诱发的代谢性酸中毒可能在治疗中任何时间发生，但一般发生在治疗早期。通常为轻中度碳酸氢盐降低（成人患者每日剂量 400mg

和儿童患者约 6mg/kg/日时，平均降低量为 4mEq/L)；在罕见情况下，患者会经历严重碳酸氢盐降低至 10mEq/L 以下。诱发患者酸中毒的疾病或者疗法（例如肾脏疾病、重度呼吸系统疾病、癫痫状态、腹泻、手术、生酮饮食或特定药物）和托吡酯降低碳酸氢盐可能发生叠加作用。

慢性未经治疗的代谢性酸中毒可能会增加肾结石或肾钙质沉着症的风险。

急性或者慢性代谢性酸中毒的表现可能为换气过度、非特异性症状（如疲乏和厌食），或者更严重的后遗症（包括心律失常或木僵）。慢性、未经治疗的代谢性酸中毒可能会使肾结石或肾钙质沉着症的风险增加，还可能导致骨软化（儿童患者指佝偻病）和/或伴骨折风险升高的骨质疏松症。儿童患者慢性代谢性酸中毒还可能降低生长速度，从而降低最终身高。尚未在成人人群中系统研究托吡酯对生长和骨骼相关后遗症的影响。在 63 例最近发作或新发癫痫的 6-15 岁儿童受试者中开展了一项为期一年的开放性研究，评估托吡酯（28 例受试者）和左乙拉西坦对生长、发育和骨骼矿化的影响。两治疗组均观察到持续的生长，但相比左乙拉西坦组，托吡酯组受试者的体重和骨密度较基线的平均年度变化出现具有统计学意义的显著降低。在身高和身高增长速度方面观察到相似的趋势，但不具有统计学意义。生长相关变化不具有临床意义，也无治疗限制性。无法排除其他混杂因素。部分性发作的难治性癫痫婴儿/幼儿参与的为期一年的长期开放性治疗显示，与年龄和性别匹配的标准数据相比，托吡酯治疗的患者身高、体重和头围的 Z 评分比基线降低，尽管这些癫痫患者和正常婴儿的生长速率本身就可能不同。身高和体重 Z 评分的降低和酸中毒程度有关。因为托吡酯可导致代谢性酸中毒，妊娠期使用可能会对胎儿产生不良影响，还可能因托吡酯转移至胎儿导致新生儿代谢性酸中毒。

## 癫痫症

### 成人患者

在成人加用治疗癫痫的对照临床试验中，400mg/日治疗组突发持续性血清碳酸氢盐降低（连续两次访视或者末次访视时水平<20mEq/L）的发生率为 32%，安慰剂组为 1%。曾在低至 50mg/日剂量下观察到代谢性酸中毒。在加用治疗试验中，400mg/日组血清碳酸氢盐明显异常降低（即绝对值<17mEq/L 和比治疗前降低>5mEq/L）的发生率为 3%，安慰剂组发生率为 0%。在成人（≥16 岁）单药治疗癫痫的对照临床试验中，50mg/日治疗组突发持续性血清碳酸氢盐降低的发生率为 14%，400mg/日组为 25%。在该试验中，成人患者明显异常的低血清碳酸氢盐（即绝对值<17mEq/L 和比治疗前降低>5mEq/L）的发生率在 50mg/日组中为 1%，在 400mg/日组中为 6%。尚未进行日剂量大于 400mg/日



时血清碳酸氢盐浓度的系统评价。

#### 儿童患者

在加用治疗 Lennox-Gastaut 综合征或者部分性发作的难治性癫痫的安慰剂对照试验中，儿童患者（2~16 岁）出现突发持续性血清碳酸氢盐降低的发生率在托吡酯组（大约为 6mg/kg/日）为 67%，在安慰剂组为 10%。在这些试验中，明显异常的低血清碳酸氢盐（即绝对值<17mEq/L 和比治疗前降低>5mEq/L）的发生率在托吡酯组中为 11%，在安慰剂组中为 0%。曾报告 5 月龄的患者发生中度严重代谢性酸中毒的病例，尤其是在日剂量大于 5mg/kg/日时。

尽管本品没有批准用于治疗 2 岁以下的部分性癫痫发作患者，一项对照试验评价了该人群，研究显示在该人群中观察到的因本品导致代谢性酸中毒的程度明显大于对照试验中在较大儿童和成人中观察到的程度。治疗组（25mg/kg/日的托吡酯-安慰剂组）间碳酸氢盐平均差异为-5.9mEq/L。代谢性酸中毒（血清碳酸氢盐<20mEq/L）的发生率在安慰剂组中为 0%，在 5mg/kg/日组中为 30%，在 15mg/kg/日组中为 50%，在 25mg/kg/日组中为 45%。较基线有明显异常改变（即<17mEq/L 和比≥20mEq/L 的基线降低>5mEq/L）的发生率在安慰剂组中为 0%，在 5mg/kg/日组中为 4%，在 15mg/kg/日组中为 5%，在 25mg/kg/日组中为 5%。

在儿童患者（6~15 岁）参与的癫痫单药疗法的对照临床试验中，治疗中出现的突发持续性血清碳酸氢盐降低的发生率在 50mg/日组中为 9%，在 400mg/日组中为 25%。在这些试验中，明显异常的低血清碳酸氢盐（即绝对值<17mEq/L 和比治疗前降低>5mEq/L）的发生率在 50mg/日组中为 1%，在 400mg/日组中为 6%。

#### 癫痫患者血清碳酸氢盐监测

建议在基线和托吡酯治疗期间定期监测血清碳酸氢盐。如果发生并持续存在代谢性酸中毒，应该考虑降低剂量或者停用（采用剂量递减方法）本品。如果判断患者在突发持续性酸中毒的情况下继续使用本品，应考虑碱化疗法。

### 5. 自杀行为和意念

因任何适应症使用包括本品在内的抗癫痫药物（AED），都会增加患者自杀意念或者行为的风险，所以任何适应症使用 AED 的患者，都应该监测发生或者加重抑郁、自杀意念或者行为和/或任何情绪或行为的异常改变。

使用 11 种不同 AED 的 199 项安慰剂对照临床试验（单药和加用疗法）的汇总分析表明，随机分入 AED 组患者的自杀意念或者行为的风险是随机分入安慰剂组患者的大

约 2 倍（校正后相对危险 1.8，95% CI: 1.2, 2.7）。这些试验的中位治疗时间为 12 周，27863 例 AED 治疗患者中自杀行为或者意念的估计发生率为 0.43%，而 16029 例安慰剂治疗患者中发生率为 0.24%，这表示每 530 例接受治疗的患者中增加了大约 1 例自杀意念或者行为病例。试验中药物治疗组患者有 4 例自杀病例，安慰剂治疗组患者没有此类病例，但是这一数字太小而无法得出药物对自杀产生影响的任何结论。

最早可以在治疗开始 1 周后观察到 AED 增加自杀意念或者行为的风险，并在评估过的治疗阶段持续存在。因为该分析所入选的多数试验都没有超过 24 周，所以不能够评估长于 24 周的自杀意念或者行为风险。

在所分析的数据中，不同药物导致的自杀意念和行为风险一致。各种不同作用机制和适应症的 AED 导致的风险增高，表明该风险存在于任何适应症的所有 AED。在所分析的临床试验中该风险没有随年龄（5~100 岁）而发生明显变化。

表 8 按适应症表明了所有被评价的 AED 的绝对和相对风险。

**表 8：汇总分析中按适应症分类的抗癫痫药物的风险**

适应症	安慰剂组每 1000 例患者中出现的事件	药物组每 1000 例患者中出现的事件	相对风险：药物组患者中事件的发生率/安慰剂组患者中的发生率	风险差异：其它药物组每 1000 例患者中出现的事件
癫痫	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病类	5.7	8.5	1.5	2.9
其它	1.0	1.8	1.9	0.9
总计	2.4	4.3	1.8	1.9

癫痫临床试验中的自杀意念或者行为的相对风险高于精神疾病或者其它疾病的临床试验中的风险，但是癫痫和精神适应症的绝对风险差异相似。

考虑使用本品或者其它任何 AED 的医生，必须权衡自杀意念或者行为风险和未经治疗的疾病风险。AED 治疗的癫痫或者其它许多疾病，本身与发病率、死亡率及自杀意念和行为风险升高相关。自杀意念和行为可能在治疗中出现，处方医生应该考虑具体患者出现的这些症状是否和所治疗的疾病有关。

应该告知患者、看护者和家人 AED 可增加自杀意念和行为风险，并建议警惕出现或者加重抑郁相关的体征和症状、任何情绪或行为异常变化、出现自杀意念、或者自残行为或意念，并立即报告医务人员相关行为。

## 6. 认知/神经精神不良反应

与使用本品相关的最常见不良反应通常和中枢神经系统有关。在成人中，最常见的不良反应分为 3 类：1) 认知相关障碍（例如意识混乱、精神运动迟缓、集中/注意困难、记忆困难、讲话或者语言问题，尤其是找词困难）；2) 精神/行为障碍（例如抑郁或者情绪问题）；3) 嗜睡或者疲倦。

#### 成人患者

##### 认知相关障碍

大多数认知相关的不良反应严重度为轻至中度，通常单独发生。此类反应较高的发生率与快速剂量调整和较高的初始剂量相关。其中一些不良反应导致了治疗终止。

在癫痫加用治疗对照试验（采用快速剂量调整，例如每周增加量为 100~200mg/日）中，报告一种或多种的认知相关不良反应的患者比例在 200mg/日组中是 42%，在 400mg/日组中是 41%，600mg/日组中是 52%，800mg/日组和 1000mg/日组中是 56%，在安慰剂组中是 14%。这些剂量相关的不良反应发生在剂量调整或者维持阶段中的频率相似，尽管有些事件在患者剂量调整阶段出现而在维持阶段中持续存在。有些患者在剂量调整阶段经历了一种或多种的认知相关不良反应，这些不良反应在维持阶段出现了剂量相关的复发。

在癫痫单药疗法对照试验中，经历了一种或多种的认知相关不良反应的患者比例在本品 50mg/日组中是 19%，在 400mg/日组中是 26%。

##### 精神/行为障碍

癫痫人群发生精神/行为障碍（抑郁或者情绪）均与剂量相关。

##### 嗜睡/疲倦

嗜睡和疲倦是本品加用治疗癫痫临床试验中最常报告的不良反应。在加用治疗癫痫人群中，嗜睡的发生率在 200mg/日和 1000mg/日组间没有明显差异，但是疲倦的发生率呈剂量相关性，在 400mg/日以上的剂量时升高。对于癫痫单药疗法人群，嗜睡的发生率在 50mg/日和 400mg/日组呈剂量相关性（在 50mg/日组中为 9%，在 400mg/日组中为 15%），而两剂量组的疲倦发生率相当（均为 14%）。

本品加用治疗癫痫人群中，常见的其它非特异性中枢神经系统事件有头晕或者共济失调。

#### 儿童患者

在一项双盲加用治疗和单药治疗癫痫临床研究中，在儿童患者中观察到的认知/神经精神不良反应的发生率一般低于成人。这些反应包括精神运动迟缓、集中/注意困难、

言语障碍/言语有关问题和语言问题。在加用治疗的双盲研究中，儿童患者最常报告的神经精神反应是嗜睡和疲倦。在单药治疗的双盲研究中，50mg/日组和 400mg/日组儿童患者中最常报告的神经精神反应是头痛、头晕、厌食和嗜睡。

在癫痫加用治疗的双盲试验中，没有患者因为任何不良反应而终止治疗。在癫痫单药治疗的双盲试验中，50mg/日组有 1 例（2%）儿童患者，400mg/日组有 7 例（12%）儿童患者因为不良反应而终止治疗。和治疗终止相关的最常见不良反应是集中/注意困难；全部发生于 400mg/日组。

## 7. 胎儿毒性

妊娠妇女服用本品可导致胎儿伤害。从妊娠登记的数据表明，在子宫内暴露于托吡酯的婴儿发生唇裂和/或腭裂（口裂）的风险升高。多种妊娠动物接受了临床相关剂量的托吡酯后，其后代出现了结构异常，包括颅面缺陷和胎仔体重降低。

育龄期妇女使用本品时应考虑药物带来的获益和风险，尤其是使用本品治疗和永久损伤或者死亡不相关的疾病时。仅在潜在获益大于风险时才能在妊娠期使用本品。如果妊娠期间使用本品，或者患者在使用本品期间怀孕，则应告知患者对胎儿的潜在危害。

## 8. 抗癫痫药物停药

患者有或者没有发作或者癫痫病史，都应该逐渐停用包括本品在内的抗癫痫药物，以降低发作可能性或者发作频率的增加。当医学原因需要快速停用本品时，建议采取适当监测。

## 9. 癫痫患者不明原因的突发死亡

在本品上市前开发过程中，接受治疗的患者组（2796 受试者年暴露）记录了 10 例突发不明原因死亡。这表示死亡发生率为 0.0035 例每患者年。尽管该发生率超过了年龄和性别相匹配的健康人群的发生率，但是在没有接受本品的癫痫患者中的突发不明原因死亡的发生率估计值范围以内（范围是从一般癫痫患者人群中 0.0005 至和托吡酯项目人群相似的临床试验人群中 0.003，至难治性癫痫患者中 0.005）。

## 10. 高血氨症和脑病 [合并或者不合并使用丙戊酸（VPA）]

托吡酯的血氨增高风险与剂量相关。

不合并使用丙戊酸的血氨增高/脑病

在临床试验中托吡酯治疗导致血氨增高（一些情况下呈剂量相关性）。

在一项使用托吡酯加用治疗部分性癫痫发作的婴幼儿患者（1~24 个月）临床研究中，发生因托吡酯治疗导致血氨增高（安慰剂组为 8%，5mg/kg/日组为 10%，15mg/kg/

日组为 0%，25mg/kg/日组为 9%）。在一些患者中，血氨明显升高（高于正常上限 $\geq 50\%$ ）。在安慰剂对照试验和难治性癫痫婴儿的开放性扩展试验中，发生和托吡酯治疗相关的血氨增高可伴发或者不伴发脑病。2 岁以下儿童患者的扩展试验中，观察到剂量相关的血氨增高。高血氨性脑病的临床症状通常包括意识水平和/或认知功能的急性改变，伴困倦或者呕吐。本品尚未被批准加用治疗 2 岁以下儿童患者的部分性癫痫发作。

在未合并使用丙戊酸的患者上市后报告中，观察到伴发和不伴发脑病的血氨增高。  
合并使用丙戊酸的血氨增高/脑病

根据上市后报告，在已经对托吡酯或丙戊酸耐受的患者中，两种药物合并使用与伴发和不伴发脑病的血氨过多增高相关。尽管血氨增高可能是无症状的，高血氨性脑病的临床症状通常包括意识水平和/或认知功能的急性改变，伴昏睡或者呕吐。多数情况下，停止给予本品或丙戊酸其中任意一种时，患者的高血氨性脑病症状有所缓解。不良反应并不是由于药代动力学的相互作用造成。

尽管本品不适用于婴儿/幼儿（1~24 个月），但是在了一项研究项目中，托吡酯合用丙戊酸导致治疗中出现血氨增高的发生率呈剂量相关性升高（高于正常值上限，安慰剂组为 0%，5mg/kg/日组为 12%，15mg/kg/日组为 7%，25mg/kg/日组为 17%）。在这些婴儿/幼儿中剂量相关的血氨增高发生率也明显增加（安慰剂组和 5mg/kg/日组为 0%，15mg/kg/日组为 7%，25mg/kg/日组为 8%）。在一项年龄极小的儿童患者参与的长期扩展试验中，也观察到了相似的剂量相关的血氨增高。

在合并使用托吡酯和丙戊酸的患者上市后报告中，观察到伴发或者不伴发脑病的血氨增高。

和托吡酯治疗相关的血氨增高似乎在托吡酯和丙戊酸合并使用时更为常见。

#### 血氨增高监测

具有先天性代谢障碍或者肝脏线粒体活性降低的患者，发生伴发或不伴发脑病的血氨增高风险较高。尽管尚未研究，但是托吡酯的治疗或者托吡酯合并丙戊酸的相互作用可能会加重易感人群既往存在的缺陷或者揭露不足之处。

当患者出现与托吡酯单药治疗或加用治疗相关的不明原因的困倦、呕吐或者精神状态改变时，应该考虑高血氨性脑病并监测血氨浓度。

## 11. 肾结石

在加用治疗癫痫的研发阶段，一共 32/2086（1.5%）例暴露托吡酯的成人报告了肾结石，发生率比相似的未治疗人群高约 2 至 4 倍。在双盲单药治疗癫痫研究中，一共

4/319 (1.3%) 例暴露托吡酯的成人报告发生了肾结石。与一般人群一样，结石形成发生率在托吡酯治疗的男性患者中较高。肾结石也曾在使用托吡酯治疗的癫痫儿童患者中被报告。在一项 284 例 1~24 个月的儿童癫痫患者参与的长期（长达一年）托吡酯治疗的开放性扩展研究中，7%患者经临床或者声波图确诊为肾脏或者膀胱结石。本品尚未批准用于治疗 2 岁以下儿童患者的癫痫症。

本品与肾结石的相关性，可能在于托吡酯是一种碳酸酐酶抑制剂。碳酸酐酶抑制剂（例如唑尼沙胺、乙酰唑胺、双氯非那胺）可以通过减少尿液中柠檬酸排泄和提高尿液酸碱度来促进结石形成。合并使用本品和其它任何产生代谢性酸中毒的药物，或者潜在生酮饮食患者，可能形成肾结石风险增加的生理环境，因此应该避免。

增加液体摄入可增加尿量，可降低结石形成的有关溶质浓度。建议使用水合作用以减少新的结石形成。

#### **12.合并使用丙戊酸导致的低体温**

低体温，定义为核心体温降低至 $<35^{\circ}\text{C}$ ，并排除其他医疗措施导致的低温。在伴发和不伴发血氨过多的情况下曾经报告低体温症和托吡酯合并使用丙戊酸相关。合并使用托吡酯和丙戊酸的患者在开始托吡酯治疗后或者增加托吡酯日剂量后，可能发生该不良反应。患者发生低体温，可能表现一系列的临床异常，包括困倦、意识混乱、昏迷和包括心血管及呼吸系统在内的其它主要器官系统的显著改变，应该考虑停用托吡酯或者丙戊酸。临床治疗和评估应该包括血氨浓度监测。

#### **13.感觉异常**

感觉异常（通常是肢体麻刺感）是与使用其它碳酸酐酶抑制剂相关反应，也是使用本品的成人和儿童患者常见反应。感觉异常在癫痫单药治疗试验中比癫痫加用治疗试验中更常见。在大多数情况下，感觉异常不会导致治疗终止。

#### **14.肾脏衰竭患者的剂量调整**

托吡酯原形及其代谢物的主要清除途径是肾脏。肾功能降低的患者可能需要调整剂量。

#### **15.肝功能受损**

因为肝功能受损患者的托吡酯清除率可能降低，应该慎用本品。

#### **16.监测：实验室检查**

在几项随机、双盲、安慰剂对照研究中，临床实验室分析项目的变化和托吡酯治疗相关。

托吡酯治疗可导致正常离子间隙、高氯血症性代谢性酸中毒，主要表现为血清碳酸氢盐降低和血清氯化物升高。建议在基线及托吡酯治疗期间定期监测血清碳酸氢盐。

本品合并或不合并使用丙戊酸的治疗，可能引起伴发或不伴发脑病的血氨过多。

虽然已经描述了有临床意义的血清碳酸氢盐降低和相关的血清氯化物升高是反映代谢性酸中毒、氨升高是反映可能与脑病相关的血氨过多的指征，但是其他临床实验室分析异常项的临床意义尚未确定。

#### 癫痫症

托吡酯加用治疗部分性癫痫发作成人的对照试验表明，血清磷明显降低（托吡酯组为 6%，安慰剂组为 2%），血清碱性磷酸酶明显升高（托吡酯组为 3%，安慰剂组为 1%），血清钾明显降低（托吡酯组为 0.4%，安慰剂组为 0.1%）的发生率升高。

在一项关于托吡酯加用治疗部分性癫痫发作的低龄（<2 岁）儿童患者的临床研究中，观察到了数项临床试验分析项目（即肌酐、BUN、碱性磷酸酶、总蛋白、总嗜酸粒细胞计数升高和钾降低）发生改变。

#### 17.对驾驶及操作机器能力的影响

本品作用于中枢神经系统，可产生嗜睡、头晕或其它相关症状，也可能导致视觉障碍和/或视物模糊。这些不良事件均可能使患者在驾驶汽车或操纵机器时发生危险，特别是处于用药早期的患者。

#### 18. 有生育能力的女性

妊娠女性接受本品治疗可能会对胎儿造成损害。使用 AED（包括托吡酯）可能增加早产的风险。

有生育能力的女性在开始托吡酯治疗前应进行妊娠试验，并确保使用高效的避孕方法。应充分告知患者在妊娠期间使用托吡酯的相关风险（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】章节）。

仅可在潜在获益超过对胎儿的潜在风险的情况下才能在妊娠期间使用本品（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

请置于儿童不易拿到处。

#### 19. 严重皮肤反应

接受本品治疗的患者中报告了严重皮肤反应（Stevens-Johnson 综合症（SJS）和中毒性表皮坏死松懈症（TEN））（参见【不良反应】）。大部分病例发生在同时使用了其他已知与 SJS 和 TEN 相关的药物的患者中。也有数例是接受单药治疗的患者，建议向患者告

知严重皮肤反应的体征。如怀疑患者出现 SJS 或 TEN，应停止使用本品。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 1. 妊娠分类 D

在人体中，托吡酯可穿过胎盘，且在脐带和母体血液中报告的药物浓度相似。

妊娠妇女服用本品可导致胎儿伤害。从妊娠登记的数据表明，在子宫内暴露于托吡酯的婴儿发生先天畸形的风险升高（如颅面缺陷，比如唇裂和/或腭裂、尿道下裂和各种身体系统异常）和神经发育性疾病（如自闭症谱系障碍和智力残疾）的风险升高。在本品单药治疗和联合治疗时都有报告。

另外，其他研究数据显示，与单药治疗相比，托吡酯与抗癫痫药物（AED）联合治疗时的致畸风险升高。在所有剂量中都观察该风险，且据报告，该影响具有剂量依赖性。在接受托吡酯治疗且生育了患有先天性畸形儿童的妇女中，在后续妊娠中暴露于托吡酯时，出现畸形的风险似有增加。使用 AED（包括托吡酯）可能增加早产的风险。

与没有接受抗癫痫药物（AED）的人群相比，登记数据显示使用托吡酯单药疗法，婴儿低出生体重（<2500 克）患病率更高。一项妊娠登记研究报告，子宫内暴露于托吡酯单药治疗的婴儿发生小于胎龄儿（SGA 定义：出生体重在矫正胎龄第 10 个百分位以下，以性别分层）的频率升高。在所有剂量中均观察到 SGA，且具有剂量依赖性。在妊娠期间接受更高剂量托吡酯的女性报告 SGA 的患病率更高。此外，与在妊娠后期（最后 3 个月）之前停止使用托吡酯的女性相比，妊娠后期继续使用托吡酯的女性报告 SGA 的患病率更高。尚未确定小于胎龄儿的长期结果。低出生体重和小于胎龄儿的相关性尚未建立。

#### 癫痫适应症

建议有生育能力的女性考虑替代治疗方案。如果有生育能力的女性使用本品，建议其采用高效的避孕方法（参见【药物相互作用】章节），并充分告知其未控制的癫痫对妊娠的已知风险，以及药品对胎儿的潜在风险。如果女性计划妊娠，建议进行孕前就诊，以重新评估治疗并考虑其他治疗方案。妊娠早期给药时，应进行仔细的产前监测。

#### 癫痫和一般 AED 相关风险

应向有生育能力的女性提供专科医生建议。如果女性计划妊娠，应重新审查其 AED 治疗需求。对于正在接受癫痫治疗的女性，应避免突然终止 AED 治疗，因为这可能导致突发性癫痫，并可能对女性和胎儿造成严重后果。应尽可能首选单药治疗，因为与单药治疗相比，使用多种 AED 进行治疗可能导致先天性畸形的风险增加（取决于相关抗癫痫



药物)。

仅在潜在获益大于风险时才能在妊娠期使用本品。如果患者在妊娠期间使用本品，或者在服用本品期间怀孕，则应被告知对胎儿的潜在危害。

#### 人类数据

北美抗癫痫药 (NAAED) 妊娠登记数据表明，在妊娠早期使用托吡酯单药疗法，婴儿口裂危险升高。口裂患病率为 1.2%，相比而言，暴露于其它 AED 的婴儿患病率为 0.39%~0.46%，母亲没有癫痫或者使用其它 AED 治疗的婴儿患病率为 0.12%。为了进行比较，疾病预防控制中心 (CDC) 回顾了美国口裂现有数据，发现了一个相似的背景发生率为 0.17%。和没有接受治疗的女性人群风险相比，NAAED 妊娠登记中妊娠期暴露托吡酯的口裂相对风险为 9.6 (95%置信区间=3.6~25.7)。英国 (UK) 癫痫和妊娠登记研究报告口裂患病率出现相似升高，在暴露于托吡酯单药疗法的婴儿患病率为 3.2%。在英国所观察到的口裂发生率是背景发生率的 16 倍，背景发生率约为 0.2%。

托吡酯治疗可以导致代谢性酸中毒。尚未研究在妊娠情况下托吡酯导致代谢性酸中毒的影响；但是，妊娠期发生代谢性酸中毒 (其它原因所致) 可以导致胎儿生长减缓、胎儿氧合作用减弱和胎儿死亡，并且可能影响胎儿耐受分娩的能力。应该监测妊娠患者是否出现代谢性酸中毒，并按照未妊娠状态进行治疗。应该监测母亲接受过本品治疗的新生儿是否出现代谢性酸中毒，因为托吡酯可能转移给胎儿，并且可能在出生后发生一过性代谢性酸中毒。

## 2.生产和分娩

尽管本品对人类生产和分娩的影响尚不确定，但是托吡酯诱发母亲和/或胎儿发生的代谢性酸中毒可能会对胎儿耐受分娩的能力产生影响。

## 3.哺乳

对患者有限的观察显示了托吡酯会经母乳排出。在接受托吡酯治疗的女性母乳喂养的婴儿中报告了腹泻和嗜睡。因此，哺乳期妇女用药应权衡母乳喂养对婴儿的获益以及药物对母亲的获益，以决定是否停药或者停止哺乳。

5 例暴露于托吡酯的母乳喂养婴儿的有限数据表明，婴儿血浆托吡酯浓度等于母亲血浆浓度的 10~20%。这一暴露对婴儿的影响尚不清楚。哺乳期妇女应慎用。

### 【儿童用药】

#### 部分性癫痫发作婴儿和幼儿 (1~24 个月) 的加用治疗

尚未确定加用治疗 2 岁以下的部分性癫痫发作、原发性全面性强直阵挛发作或者

Lennox-Gastaut 综合征相关发作患者的安全性和有效性。在一项随机、双盲、安慰剂对照研究中，评估了托吡酯口服液和分散剂合并使用抗癫痫药物加用治疗年龄为 1~24 个月的部分性发作的难治性癫痫婴儿的有效性、安全性和耐受性。经过 20 天的双盲治疗（在 5、15 和 25mg/日的固定剂量下），和安慰剂相比，没有证明托吡酯控制发作的有效性。

一般情况下，在这一群体中观察到的不良反应特点和在较大的儿童患者中观察到不良反应相似，尽管上述的婴儿/幼儿（1~24 个月）对照研究和一项开放、长期的扩展研究的结果表明，有些不良反应/毒性（未曾在较大儿童患者和成人中观察到的，即生长/增高迟缓）、特定临床实验室检查异常和其它不良反应/毒性的频率/严重度大于在不同适应症的较大儿童患者或者成人研究中所得出的结果。

这些婴幼儿患者的感染风险（任何托吡酯剂量组为 12%，安慰剂组为 0%）和呼吸系统疾病风险（任何托吡酯剂量组为 40%，安慰剂组为 16%）可能升高。至少 3%接受托吡酯治疗的患者报告、并且比安慰剂组患者发生率高 3%至 7%的不良反应包括：病毒感染、支气管炎、咽炎、鼻炎、中耳炎、上呼吸道感染、咳嗽和支气管痉挛。在较大儿童中观察到了大体相似的特点。

托吡酯增加了患者血肌酐升高（任何托吡酯剂量组为 5%，安慰剂组为 0%）、血尿素氮升高（任何托吡酯剂量组为 3%，安慰剂组为 0%）和血浆蛋白质升高（任何托吡酯剂量组为 34%，安慰剂组为 6%）的发生率，还增加了血钾降低的发生率（任何托吡酯剂量组为 7%，安慰剂组为 0%）。这种异常数值发生频率的增加没有剂量相关性。只有血肌酐明显异常增高表现出了发生率的显著升高（托吡酯 25mg/kg/日的剂量组为 5%，安慰剂组为 0%）。尚不确定这些结果的意义。

使用托吡酯还导致血中总嗜酸粒细胞计数在基线时正常，到治疗结束时升高（高于正常参考值），患者比例呈剂量相关性升高。这些异常转变的发生率在安慰剂组为 6%，在 5mg/kg/日组为 10%，在 15mg/kg/日组为 9%，在 25mg/kg/日组为 14%，在任意托吡酯剂量组为 11%。碱性磷酸酶呈平均剂量相关性升高。尚不确定这些结果的意义。

托吡酯导致治疗中出现的血氨过多的发生率呈剂量相关性升高。

长达一年的托吡酯治疗与身高、体重和头围的 Z 评分降低相关。

在开放、非对照的研究中记录到，该人群行为测试中表现出随时间而加重的适应性行为障碍。有迹象表明该效应呈剂量相关性。然而因为缺乏合适的对照组，尚不清楚这种功能减退是否与治疗相关，或者是否反映了患者的潜在疾病（例如，接受较大剂量的

患者可能患有更严重的潜在疾病)。

在这项开放、非对照研究中，死亡率为 37 例/1000 患者年。因为部分性发作的难治性癫痫婴幼儿（1~24 个月）的背景死亡率未知，无法获知该死亡率是否和托吡酯治疗有关。

### 用于<2 岁的部分性癫痫发作患者的单药疗法

尚未确定癫痫单药疗法对于 2 岁以下患者的安全性和有效性。

#### 【老年用药】

老年患者用药同成人。

#### 【药物相互作用】

在本项目中，改变不超过 15%即被定义为无影响。

### 本品对其它抗癫痫药物的作用

托吡酯与其它抗癫痫药物（苯妥英、卡马西平、丙戊酸、苯巴比妥、扑痫酮）加用治疗时，除在极少数病人中发现托吡酯与苯妥英合用时可导致苯妥英血浆浓度增高外，托吡酯对其它药物的稳态血浆浓度无影响。对苯妥英的影响可能是由于对某种酶的多晶型异构体（CYP2C19）的抑制作用导致的。因此，对任何服用苯妥英出现临床上的毒性症状或异常体征的患者均应监测其血浆苯妥英浓度。

一项对癫痫患者进行的药物相互作用药代动力学研究显示，使用拉莫三嗪时，加用日剂量为 100mg 至 400mg 的托吡酯不会增加拉莫三嗪的稳态血浆浓度。停用平均日剂量为 327mg 的拉莫三嗪不会影响托吡酯的稳态血浆浓度。

### 其它抗癫痫药物对本品的影响

苯妥英和卡马西平可降低托吡酯的血浆浓度。在托吡酯治疗时加用或停用苯妥英或卡马西平时可能需要调整托吡酯的剂量。这应以临床疗效为依据来进行调整。丙戊酸的加用或停用不会产生临床上明显的托吡酯血浆浓度的改变，因此不需调整托吡酯剂量。

这些相互作用的结果综述见下表：

**表 9：其它抗癫痫药物与本品药物相互作用的结果综述**

加用抗癫痫药物	抗癫痫药物血药浓度	托吡酯血药浓度
苯妥英	—**	↓ (48%)
卡马西平 (CBZ)	—	↓ (40%)
丙戊酸	—	—

拉莫三嗪	—	—
苯巴比妥	—	NS
扑痫酮	—	NS
—: 对血浆药物浓度无影响 **: 个别患者血浆药物浓度增加 ↓: 血浆药物浓度下降 NS: 未进行研究		

### 与其它药物的相互作用

**地高辛:** 一项单剂量临床研究发现因同时服用托吡酯, 地高辛血清药-时曲线下面积 (AUC) 下降 12%。但此观察结果有无临床意义尚不明确。服用地高辛治疗的患者加用或停用托吡酯时都应注意监测地高辛的血清浓度。

**避孕药:** 在一项与口服避孕药(1mg 炔诺酮/35µg 炔雌醇复方制剂) 的药代动力学相互作用的研究中, 只使用托吡酯一种抗癫痫药, 且其剂量在 50~200mg/日时, 没有引起两种避孕药成分的血浆 AUC 值发生具有统计学意义的显著变化。在另外一项研究中发现, 当托吡酯与丙戊酸合用时, 且托吡酯剂量为 200、400 及 800mg/日时, 炔雌醇的血浆 AUC 值显著降低, 降低幅度分别为 18%、21%及 30%。在这两项研究中 (托吡酯剂量范围为 50~800mg/日), 托吡酯对炔诺酮的血浆 AUC 值均不产生显著影响。托吡酯在 200~800mg/日剂量范围内, 炔雌醇血浆 AUC 值的降低与托吡酯给药剂量有相关性, 但在 50~200mg/日剂量范围内此关系却并不显著。但以上这些变化的临床意义并不明确。托吡酯与避孕药合用时, 避孕药的疗效可能会降低, 非月经性出血可能会增加。同时服用含雌激素或仅含孕激素的避孕药的患者, 应随时向医生报告阴道流血的任何改变特征, 即使未发生阴道非正常流血, 仍然存在避孕药效力降低的可能性。

**锂试剂:** 健康志愿者接受锂试剂合用本品 200mg/日试验时, 可测得其体内锂盐血浆 AUC 值下降 18%。有双相情感障碍的患者接受本品 200mg/日治疗时, 其体内锂盐的药代动力学并不受影响; 但本品的剂量达到 600mg/日时, 测得锂盐的血浆 AUC 值有 26% 的升高。所以, 本品与锂试剂合用时, 应监测体内锂的浓度。

**利培酮:** 在单剂量和多剂量合用时, 本品与利培酮的相互作用对于健康志愿者和双相情感障碍患者是相似的。本品以 100、250、400mg/日的递增剂量与利培酮合用时, 利培酮 (给药剂量为 1~6mg/日) 的血浆 AUC 值有所下降 (250mg/日和 400mg/日剂量下稳态 AUC 值分别下降 16%和 33%)。所有活性物质 (利培酮和 9-羟基利培酮) 的药代

动力学仅有很小的变化，9-羟基利培酮无变化。利培酮的活性物质或本品的血浆 AUC 值在临床上没有显著改变，因此，本品与利培酮的相互作用可能不显著。

**氢氯噻嗪：**在一项对健康志愿者进行的药物相互作用研究中，评价了单独使用及合用氢氯噻嗪（每日 25mg）与托吡酯（每日 2 次，每次 96mg）的稳态药代动力学特性。研究结果显示，在使用托吡酯时加入氢氯噻嗪，会使托吡酯的  $C_{max}$  升高 27%，AUC 增加 29%。尚不知此变化的临床意义。因此，在使用托吡酯时加入氢氯噻嗪，可能需要调整托吡酯的用药剂量。与托吡酯合用对氢氯噻嗪稳态药代动力学无显著影响。临床检验结果显示，单独使用托吡酯或氢氯噻嗪后，血钾浓度有所降低，其降低程度大于两药物合用造成的血钾降低程度。

**中枢神经抑制剂：**未进行过本品与乙醇或其它中枢神经抑制剂同服的临床研究，但是建议本品不要与乙醇或其它中枢神经抑制剂同服。

**二甲双胍：**一项在健康志愿者体内进行的药物相互作用研究显示了单独使用二甲双胍和二甲双胍与托吡酯合用时的两种药物血浆中的稳态药代动力学。研究结果显示，在与托吡酯合用时，二甲双胍  $C_{max}$  和  $AUC_{0-12h}$  的平均值分别增加了 18% 和 25%，而  $CL/F$  平均值下降了 20%，但托吡酯并不影响二甲双胍的  $T_{max}$ 。托吡酯对二甲双胍药动学的影响在临床上的意义尚不明确。与二甲双胍合用时，托吡酯的口服血浆清除率有所降低，尚不知改变的程度。二甲双胍对托吡酯药动学的影响在临床上的意义尚不明确。在接受二甲双胍治疗的患者，若增加或停止托吡酯的治疗，应密切注意常规监测以有效地控制其糖尿病病情。

**匹格列酮：**在一项对健康志愿者进行的药物相互作用研究中，评价了单独使用及合用匹格列酮与托吡酯的稳态药代动力学特性。匹格列酮的稳态 AUC 降低 15%，而  $C_{max}$  未受影响。此发现不具有统计学意义。可注意到，活性羟基代谢产物的稳态  $C_{max}$  和 AUC 分别下降 13% 和 16%，活性酮基代谢产物的稳态  $C_{max}$  和 AUC 均下降 60%。尚不知这些现象的临床意义。当本品与匹格列酮合用时，应注意对患者糖尿病病情的适当控制。

**格列本脲：**评价了单独给予格列本脲 5mg/日与合用本品 150mg/日时，2 型糖尿病患者体内格列本脲稳态药代动力学。合用本品时，格列本脲血浆  $AUC_{24}$  有 25% 的下降，其活性代谢物 4-反-羟基-格列本脲（M1）和 3-顺-羟基格列本脲（M2）分别下降了 13% 和 15%；但在与格列本脲合用时本品的稳态药代动力学无变化。无论是本品治疗合用格列本脲还是格列本脲治疗合用本品，都应密切注意常规监测以有效的控制患者糖尿病病情。

#### 其它形式的药物相互作用

**易引起肾结石的药物：**与其它易引起肾结石的药物同时使用时，可能会增加肾结石的风险。因此，在使用本品时，应避免使用这类药物，因为这些药物可能产生一种增加肾结石形成风险的生理环境。

**丙戊酸：**在已耐受单独应用本品或丙戊酸治疗的患者中，本品和丙戊酸合用与血氨过多有关，可伴有或不伴有脑病出现。多数情况下，停用本品或丙戊酸其中任意一种时，患者的症状和体征会有减轻（参见【注意事项】和【不良反应】）。这种不良反应并不是由于药代动力学的相互作用造成。

据报告，在托吡酯和丙戊酸合用时，不管是在有血氨过多还是在没有血氨过多的情况下，均伴随出现了低体温（定义为核心体温降低至 $<35^{\circ}\text{C}$ ，排除其他医疗措施导致的低温）。在托吡酯和丙戊酸盐合并用药的患者中，这种不良事件可出现在托吡酯起始治疗时或加量期。

**维生素 K 拮抗剂：**已报告过托吡酯与维生素 K 拮抗剂类抗凝药物合用后，凝血酶原时间/国际标准化比值（PT/INR）下降。托吡酯与维生素 K 拮抗剂合并给药期间，应密切监测 INR。

#### 其它药物相互作用药代动力学研究：

在临床研究中评价了托吡酯与其它药物的潜在药代动力学相互作用，研究结果汇总于下表。

**表10：其它药物相互作用药代动力学研究结果**

合用药物	合用药物的浓度 <sup>a%</sup>	托吡酯浓度 <sup>a%</sup>
阿米替林	— 代谢产物去甲替林的 C <sub>max</sub> 和 AUC 升高 20%	NS
双氢麦角胺（口服和皮下给药）	—	—
氟哌啶醇	— 还原代谢产物 AUC 升高 31%	NS
普萘洛尔	— 4-羟基普萘洛尔 C <sub>max</sub> 升高 17%（本品剂量每日 2 次、每次 50mg）	C <sub>max</sub> 分别升高 9%或 16%，AUC 分别升高 9%或 17%（普萘洛尔剂量每日 2 次、每次 40mg 或 80mg）
舒马曲坦（口服和皮下给药）	—	NS
苯噻啶	—	—
地尔硫卓	地尔硫卓 AUC 下降 25%，去乙酰基地尔硫卓 AUC 下降 18%，	AUC 升高 20%

	— N-去甲基地尔硫卓	
文拉法新	—	—
氟桂利嗪	氟桂利嗪 AUC 升高 16% (本品 50 mg /12h) <sup>b</sup>	—
<sup>a</sup> %: 与单独用药比较, C <sub>max</sub> 或 AUC 平均变化量 —: 对原药的 C <sub>max</sub> 或 AUC 无影响 (变化量≤15%) NS : 未进行研究 <sup>b</sup> : 单用氟桂利嗪时, 氟桂利嗪 AUC 升高 14%。暴露量的增加可能由于在达稳态过程中产生了蓄积。		

### 【药物过量】

#### 体征和症状

曾有本品药物过量的报告, 症状和体征包括惊厥、困倦、言语障碍、视物模糊、复视、精神损害、困倦、共济失调、木僵、低血压、腹痛、激越、眩晕和抑郁。多数病例的临床后果并不严重, 但有包括本品的多药使用过量后死亡的报告。

本品过量可能导致严重的代谢性酸中毒。

已报道托吡酯最高的过量剂量在 96~110g 之间且导致患者 20~24 小时的昏迷, 3~4 天后痊愈。

#### 治疗

如果发生药物过量, 应停用托吡酯并给予一般支持治疗, 直至临床毒性减轻或消退。洗胃仅在医疗专业人员判断和操作下进行。血液透析是清除体内托吡酯的一种有效方法。患者应大量补水。

建议与毒物控制中心联系 (如有), 以获得管理药物过量的最新建议。

### 【临床药理】

#### 药代动力学

与其它抗癫痫药物比较, 托吡酯的药代动力学特点为: 药代动力学呈线性, 主要经肾清除, 半衰期长, 蛋白结合率低, 无活性代谢物。

托吡酯对肝药酶的诱导作用弱, 食物不影响药物吸收, 不需要进行定期的血药浓度监测。在临床研究发现, 托吡酯的血药浓度与疗效或不良反应之间无相关性。

托吡酯口服后吸收迅速、完全。健康受试者口服托吡酯 100mg 后可在 2~3 小时 (T<sub>max</sub>) 后达到平均血浆峰值浓度 (C<sub>max</sub>) 1.5μg/ml。根据在尿中测定放射标记物的回收率得出口服 100mg<sup>14</sup>C-托吡酯的平均吸收率为 81%。食物对托吡酯的生物利用度无临床上显著的影响。一般治疗量下, 托吡酯的血浆蛋白结合率约为 13~17%。托吡酯在红细胞上的结合位

点容量较低，血浆浓度在 4 $\mu\text{g/ml}$  以上时即可使其饱和。分布容积与剂量呈负相关。单次给药剂量在 100~1200mg 范围内，其平均表观分布容积为 0.80~0.55L/kg。观察到性别影响分布容积，女性的分布容积约为男性的 50%。这与女性病人人体脂含量百分比高于男性有关，无临床意义。

在健康志愿者中托吡酯被少量代谢（约等于 20%）。在合用具有药物代谢酶诱导作用的抗癫痫药的患者中有近 50%的托吡酯被代谢。从人体的血浆、尿和粪中分离、定性及鉴别得出 6 种经羟基化作用、水解作用和葡糖醛酸化作用形成的托吡酯的代谢产物。在给予  $^{14}\text{C}$ -托吡酯后，每种代谢产物在放射标记的排泄物总量中含量不到 3%。对保留了托吡酯大部分结构的其中 2 种代谢产物进行实验发现它们几乎无抗惊厥活性。

在人体中原形托吡酯及其代谢产物主要经肾脏清除（至少为剂量的 81%）。约有 66% 的  $^{14}\text{C}$ -托吡酯在 4 天内以原形从尿中排泄。口服托吡酯 50mg、每日 2 次，和口服 100mg、每日 2 次，其平均肾脏清除率分别约为 18ml/分和 17ml/分。在大鼠研究中显示，肾小管对托吡酯具有重吸收作用。在与苯甲酸合用时，托吡酯的肾脏清除率显著提高。总体来说，口服后，人体的血浆清除率约为 20~30ml/分。

托吡酯血浆浓度的个体差异很小，因此可预测其药代动力学。健康志愿者单次口服托吡酯 100~400mg 时，呈线性药代动力学特性，血浆清除率保持恒定，药一时曲线下面积随剂量成比例增加。肾功能正常的患者可在 4~8 天达到稳态血浆浓度。健康受试者口服托吡酯 100mg，每日 2 次，其平均  $C_{\text{max}}$  为 6.76 $\mu\text{g/ml}$ 。口服托吡酯 50mg 和 100mg，每日 2 次后，其平均血浆消除半衰期约为 21 小时。根据托吡酯片在中国健康志愿者中的相对生物利用度研究报告，托吡酯片的平均血浆消除半衰期相对较长（随机交叉口服单剂量 100mg 的国产和进口托吡酯片， $t_{1/2}$  分别为 30.19 $\pm$ 5.01h 和 31.07 $\pm$ 4.67h）。

口服托吡酯 100~400mg，每日 2 次，同时服用苯妥英或卡马西平，则血浆浓度随剂量增加而相应增高。

对于中重度肾功能受损的患者（ $\text{CL}_{\text{cr}} < 70\text{ml/分}$ ），托吡酯的血浆清除率和肾脏清除率降低。在晚期肾病的患者中，托吡酯的血浆清除率降低。与肾功能正常的患者相比，肾功能受损的患者在给予相同剂量托吡酯后的血浆稳态药物浓度较高。血液透析可有效地清除血浆中的托吡酯。

伴有中度至重度肝损伤的患者，其托吡酯的血浆清除率平均下降 26%。肝功能受损患者应慎用本品。

在无潜在肾病的老年患者中，托吡酯的血浆清除率无变化。



## 12 岁以下儿童药代动力学

儿童使用本品进行加用治疗时和成人一样，其药代动力学呈线性，清除率和剂量无关且稳态血浆浓度的增加与剂量成比例。然而，儿童有较高的清除率及较短的消除半衰期。因此，同剂量（mg/kg）的托吡酯其血浆浓度儿童要低于成人。与成人一样，肝酶诱导性抗癫痫药将降低托吡酯的稳态血浆浓度。

### 【临床试验】

#### 癫痫发作患者的对照试验

临床对照试验的结果显示，单药治疗患有癫痫的成人和儿童（6 岁及以上），加用治疗患有部分性发作的成人和 2~16 岁儿童，本品的疗效。

#### 单药治疗

在 4 个多中心随机双盲平行试验中对托吡酯单药治疗新诊断为癫痫的成人和 6 岁及以上儿童患者的疗效进行了评价。EPMN-106 试验由 487 名（年龄在 6~83 岁之间）新诊断为癫痫（部分性发作或全面性发作）的未使用过抗癫痫药物的患者组成。患者被随机分成托吡酯 50mg/日和 400mg/日两组。患者继续留在双盲阶段，直到患者第一次出现部分性发作或全面性强直阵挛发作的情况，或直到最后一名患者随机入组后完成 6 个月的治疗，或达到试验方案制定的退出标准。主要的疗效评价是对比双盲期内本品两剂量组出现第一次部分性发作或全面性强直阵挛发作时间。通过比较出现第一次癫痫发作时间的 Kaplan-Meier 生存曲线，表明给予本品 400mg/日组优于 50mg/日组（ $p=0.0002$ ，Log Rank 检验）。而且曲线上的分离表明高剂量组的优势出现在剂量调整的早期，而且在随机分组两周后即存在显著性差异（ $p=0.046$ ），此时随着每周的剂量调整，高剂量组的患者已经达到本品的最大剂量 100mg/日。根据 Kaplan-Meier 的测定，在治疗期 6 个月和一年内，高剂量组持续无癫痫发作患者的比例都优于低剂量组，分别为 82.9%和 71.4%（ $p=0.005$ ）；75.7%和 58.8%（ $p=0.001$ ）。入组后两组首次癫痫发作时间的风险比值比为 0.516（95%置信区间：0.364~0.733）。第一次癫痫发作时本品的治疗效果在由于种族、年龄、性别、地理位置、体重基线、癫痫类型、诊断时间、基线 AED 使用确定的不同患者亚组之间是一致的。

在 Y1 试验中，单中心治疗 15~63 岁之间患有部分性发作的难治性癫痫患者（48 例），由现有的治疗转变为本品单药治疗 100mg/日或 1000mg/日。高剂量组的治疗效果在统计学上优于低剂量组。54%高剂量组患者与 17%低剂量组患者达到了单药治疗，治疗剂量差别存在显著的差异（ $p=0.005$ ）。高剂量组在退出的平均时间上也有明显的优势

( $p=0.002$ )。研究者和客观临床疗效总体评价在统计学上更倾向于高剂量组 ( $\leq 0.002$ )。

EPMN-104 试验中, 新诊断患有癫痫的成人和儿童 (6~85 岁, 252 例) 根据他们的体重随机分为低剂量组 (25 或 50mg/日) 和高剂量组 (200 或 500mg/日)。总体上看, 在双盲治疗期 54% 的高剂量组患者和 39% 低剂量组患者癫痫无发作 ( $p=0.022$ )。在癫痫发作频率的分布上和经过 3 次托吡酯血浆浓度梯度后癫痫首发时间的差异上, 高剂量组也优于低剂量组 ( $p=0.015$ )。

EPMN-105 试验中, 新诊断为癫痫的 6~84 岁的患者 (613 例) 接受本品 100mg/日或 200mg/日, 或接受标准抗癫痫药物治疗 (卡马西平或丙戊酸)。其治疗使这些患者癫痫发作频率降低的疗效至少和卡马西平或丙戊酸的相当, 两组间的差异的 95% 置信区间很小, 甚至涵盖 0, 说明两组间无统计学显著性差异。同时也比较了终点时两组间的临床效用和效果, 包括退出时间、癫痫无发作患者的比例和第一次癫痫发作的时间。

完成 YI 和 EPMN-104 双盲期试验的 320 名患者 (其中 32 名小于等于 16 岁) 入组到长期治疗阶段, 多数患者接受本品治疗 2~5 年。这些研究显示, 在单药治疗的长期阶段, 本品疗效稳定。长期治疗剂量没有明显的变化同时本品的疗效不因长期给药而下降。

## 加用治疗

### 部分性癫痫发作患者中的对照试验

#### 成人部分性癫痫发作

在 6 个多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验中对托吡酯加用治疗成人部分性癫痫发作的疗效进行了评价, 比较有部分性癫痫发作伴有或不伴有继发性全面性发作的癫痫患者在两个服用可变托吡酯剂量与安慰剂对照研究和四个单一托吡酯剂量与安慰剂对照研究的疗效。

在这些试验中, 患者除服用托吡酯或安慰剂外, 最多允许服用 2 种其它抗癫痫药。在每个试验的 4~12 周基线期间, 患者稳定在所合用的抗癫痫药的最佳剂量。将基线期部分性癫痫发作至少 12 次 (12 周的基线期为 12 次, 8 周的基线期为 8 次, 4 周的基线期为 3 次) 的患者, 伴有或不伴有继发性全面性癫痫发作, 随机分配到安慰剂组或指定剂量的托吡酯片剂组, 另外同服其它抗癫痫药。

随机分组之后, 开始双盲治疗期。其中 5 个试验, 治疗从每日接受 100mg 活性药开始, 随后, 每周或隔周的增加剂量是 100 或 200mg/日, 直到达到指定剂量, 除非患者因不耐受而不能增加剂量。第六个试验 (119 例), 本品的首剂量为 25 或 50mg/日, 随后每周的增量为 25 或 50mg/日, 直到达到目标剂量 200mg/日。剂量调整期后, 患者

进入 4、8 或 12 周的稳定期。表 11 列出了稳定期各剂量组中的患者数、剂量的均值和中位数。

### 2~16 岁儿童部分性癫痫发作

在 1 个多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验中对托吡酯加用治疗儿童部分性癫痫发作的疗效进行了评价，以比较有部分性癫痫发作，伴有或不伴有继发性全面性发作的儿童患者服用托吡酯和安慰剂的疗效。

在本研究中，患者在服用托吡酯片剂或安慰剂外最多允许服用 2 种抗癫痫药(AED)。研究中患者在 8 周基线期内稳定合用 AED 的最佳剂量。在基线期，出现至少 6 次部分性发作伴有或不伴有继发性全面性发作的患者被随机分配到安慰剂组或托吡酯片剂组，另外同服其它 AED。

随机分组后，开始治疗的双盲期。患者以每日服用活性药 25 或 50mg 开始；然后隔周增加剂量 25mg 到 150mg/日，直到达到指定剂量 125、175、225 或 400mg/日。这一剂量是根据患者体重，大约 6mg/kg 每日计算的，除非因无法耐受剂量而不能继续加量。剂量调整后，患者进入 8 周的稳定治疗期。

**表 11: 6 个成人部分性癫痫发作的双盲、安慰剂对照、加用试验中稳定期托吡酯的剂量<sup>b</sup>**

方案	稳定期剂量	安慰剂 <sup>a</sup>	托吡酯目标剂量 (mg/日)				
			200	400	600	800	1,000
YD	患者数	42	42	40	41	—	—
	剂量均值	5.9	200	390	556	—	—
	剂量中位数	6.0	200	400	600	—	—
YE	患者数	44	—	—	40	45	40
	剂量均值	9.7	—	—	544	739	796
	剂量中位数	10.0	—	—	600	800	1,000
Y1	患者数	23	—	19	—	—	—
	剂量均值	3.8	—	395	—	—	—
	剂量中位数	4.0	—	400	—	—	—
Y2	患者数	30	—	—	28	—	—
	剂量均值	5.7	—	—	522	—	—
	剂量中位数	6.0	—	—	600	—	—
Y3	患者数	28	—	—	—	25	—
	剂量均值	7.9	—	—	—	568	—
	剂量中位数	8.0	—	—	—	600	—
119	患者数	90	157	—	—	—	—
	剂量均值	8	200	—	—	—	—
	剂量中位数	8	200	—	—	—	—

<sup>a</sup> 安慰剂剂量是按片数给，安慰剂目标剂量分别如下：方案 Y1，4 片/日；方案 YD 和 Y2，6 片/日；方案 Y3，8 片/日；方案 YE，10 片/日。

<sup>b</sup> 没有进行其它适应症或用于儿童部分性癫痫发作的剂量范围研究。

在所有加用试验中，计算了整个双盲期较基线期癫痫发作频率的减少。表 12 列出了癫痫发作次数减少百分率的中位数以及治疗组中治疗有效者的百分数（癫痫发作次数减少至少 50% 的患者百分数）。

**表 12：在双盲、安慰剂对照、加用试验中的疗效结果**

方案	疗效结果	安慰剂	托吡酯目标剂量 (mg/日)					
			200	400	600	800	1,000	6mg/kg/日*
<b>部分性癫痫发作成人试验</b>								
YD	人数	45	45	45	46	—	—	—
	减少%中位数	11.6	27.2 <sup>a</sup>	47.5 <sup>b</sup>	44.7 <sup>c</sup>	—	—	—
	有效者%	18	24	44 <sup>d</sup>	46 <sup>d</sup>	—	—	—
YE	人数	47	—	—	48	48	47	—
	减少%中位数	1.7	—	—	40.8 <sup>c</sup>	41.0 <sup>c</sup>	36.0 <sup>c</sup>	—
	有效者%	9	—	—	40 <sup>c</sup>	41 <sup>c</sup>	36 <sup>d</sup>	—
Y1	人数	24	—	23	—	—	—	—
	减少%中位数	1.1	—	40.7 <sup>e</sup>	—	—	—	—
	有效者%	8	—	35 <sup>d</sup>	—	—	—	—
Y2	人数	30	—	—	30	—	—	—
	减少%中位数	-12.2	—	—	46.4 <sup>f</sup>	—	—	—
	有效者%	10	—	—	47 <sup>c</sup>	—	—	—
Y3	人数	28	—	—	—	28	—	—
	减少%中位数	-20.6	—	—	—	24.3 <sup>c</sup>	—	—
	有效者%	0	—	—	—	43 <sup>c</sup>	—	—
119	人数	91	168	—	—	—	—	—
	减少%中位数	20.0	44.2 <sup>c</sup>	—	—	—	—	—
	有效者%	24	45 <sup>c</sup>	—	—	—	—	—
<b>儿童患者试验</b>								
YP	人数	45	—	—	—	—	—	41
	减少%中位数	10.5	—	—	—	—	—	33.1 <sup>d</sup>
	有效者%	20	—	—	—	—	—	39
与安慰剂比较，		<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				
*关于方案 YP，方案中指定的目标剂量 (<9.3mg/kg/日) 是根据体重按大约每日 6mg/kg 计算的；这些剂量与 125、175、225 和 400mg/日的 mg/日剂量相对应。								

在这些试验中，对托吡酯片剂的抗癫痫疗效进行亚群分析表明，性别、种族、年龄、基线期癫痫发作次数及合用的抗癫痫药对托吡酯的影响无差异。

## 【药理毒理】

### 药理作用

托吡酯是一种氨基磺酸酯取代的单糖。托吡酯抗癫痫的确切作用机理尚不明确。在对体外培养的神经元细胞进行电生理和生化研究中发现托吡酯的三个特性可能有助于其抗癫痫作用。

托吡酯可阻断因神经元持续去极化诱发的重复发放的动作电位，此作用有时间依赖性，表明托吡酯可以状态依赖性地阻断钠通道。托吡酯可以增加  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 激活 GABA<sub>A</sub> 受体的频率，加强 GABA 诱发的氯离子内流进入神经元，表明托吡酯可增强这种抑制性中枢神经递质的作用。

上述作用不被苯二氮草类拮抗剂如氟马西尼阻断，托吡酯也不增加通道开放的持续时间，表明托吡酯与苯巴比妥调节 GABA<sub>A</sub> 受体的方式不同。

由于托吡酯的抗癫痫特性与苯二氮草类药物明显不同，它可能是调节对苯二氮草不敏感的 GABA<sub>A</sub> 受体亚型。托吡酯可拮抗海人藻酸 (Kainate) 激活兴奋性氨基酸 (谷氨酸) 受体的 Kainate/AMPA ( $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-4-丙酸) 亚型的作用，但对 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 的 NMDA 受体亚型活性无明显影响。托吡酯的上述作用在 1 $\mu$ M-200 $\mu$ M 范围内与浓度相关，在 1 $\mu$ M-10 $\mu$ M 内作用极小。

此外，托吡酯可抑制碳酸酐酶的一些同工酶。这一药理作用比已知的碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺作用弱很多，不被认为是托吡酯抗癫痫作用的主要机制。

在动物研究中发现，托吡酯对最大电休克癫痫发作试验 (MES) 中的大鼠及小鼠有抗惊厥作用，对啮齿类动物的癫痫模型有效，这些模型包括自发癫痫大鼠 (SER) 的强直性及失神样癫痫发作，以及刺激杏仁核或全身缺血诱导的大鼠强直性及阵挛性癫痫发作模型。托吡酯对由 GABA<sub>A</sub> 受体拮抗剂戊四氮诱导的阵挛性癫痫的阻断作用相对较弱。

在小鼠中的研究表明托吡酯与卡马西平或苯巴比妥合用时显示有协同抗惊厥作用，与苯妥英合用时显示抗惊厥效果有相加作用。在有良好对照的加用治疗临床试验中，未观察到托吡酯血浆浓度与其临床疗效间的相关性。未观察到托吡酯在人体中产生耐受性。

## 毒理研究

### 遗传毒性

托吡酯 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤试验、体外大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验、体外人淋巴细胞和体内大鼠骨髓染色体畸变试验结果均为阴性。

## 生殖毒性

托吡酯在剂量高达 100mg/kg[以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于人推荐剂量 (RHD) 400mg/日的 2.5 倍]时未见对雄性或者雌性大鼠生育力的不良影响。

托吡酯在临床相关剂量下对多种动物种属具有选择性发育毒性, 包括致畸性。

妊娠小鼠在器官形成期口服给予托吡酯 20、100、500mg/kg (按照  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 低剂量大约相当于 RHD 的 0.2 倍), 所有剂量组胎鼠畸形 (主要是颅面部缺陷) 发生率升高; 500mg/kg 剂量组胎鼠体重减轻且骨骼骨化降低, 同时母鼠体重增量降低。

妊娠大鼠于器官形成期经口给予托吡酯 20、100、500mg/kg 或者 0.2、2.5、30、400mg/kg, 在 400mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 10 倍) 或者更高剂量时子代肢体畸形 (缺趾、短肢和无肢) 发生率升高; 在低至 20mg/kg 的剂量 (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 0.5 倍) 时可观察到胚胎毒性 (胎鼠体重降低、结构变异发生率升高); 在 400mg/kg 及更高剂量时可见母体毒性的临床体征, 在 100mg/kg 或者更高剂量时母鼠体重增量降低。

家兔于器官形成期经口给予托吡酯 20、60、180mg/kg 或者 10、35、120mg/kg), 在 35mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 2 倍) 或者更高剂量时胚胎/胎仔死亡率升高, 在 120mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 6 倍) 剂量时观察到致畸作用 (主要是肋骨和脊椎畸形); 在 35mg/kg 及更高剂量时观察到母体毒性 (体重增量降低、临床体征和/或死亡)。

雌性大鼠在妊娠晚期和整个哺乳期间给予托吡酯 0.2、4、20、100mg/kg 或 2、20、200mg/kg, 200mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 5 倍) 剂量时子代存活能力下降且身体发育迟缓, 2mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 0.05 倍) 及更高剂量时子代在离乳前和/或离乳后体重增量降低; 在 100mg/kg 及更高剂量时出现明显的母体毒性 (体重增量降低、临床体征)。

在包括出生后阶段的大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验 (在器官形成期给予 0.2、2.5、30、400mg/kg; 如前所述) 中, 400mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 10 倍) 剂量时幼鼠身体发育迟缓, 30mg/kg (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算, 相当于 RHD 的 1 倍) 及更高剂量时幼鼠的体重增量持续性降低。

## 致癌性

小鼠掺食法给予托吡酯 20、75 和 300mg/kg 21 个月, 观察到膀胱肿瘤发生

率升高。在 300mg/kg 组的雄性和雌性小鼠中，膀胱肿瘤发生率具有统计学意义的显著性升高，这主要是由组织形态学上仅见于小鼠的平滑肌肿瘤的发生率升高所致。给药 300mg/kg 小鼠的血浆暴露量大约是托吡酯单药疗法患者人体推荐剂量（RHD）400mg 的稳态暴露量的 0.5-1 倍，是接受 400mg 托吡酯合用苯妥英患者的托吡酯稳态暴露量的 1.5-2 倍。尚不确定该结果和人类致癌风险的相关性。在大鼠中，托吡酯最高剂量达 120mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计算，大约相当于 RHD 的 3 倍）经口给药长达 2 年，未见致癌性。

### **幼龄动物毒性**

幼龄大鼠于出生后第 12 天至 50 天经口给予托吡酯 30、90、300mg/kg，高剂量（以 mg/m<sup>2</sup> 计算，大约相当于儿童最大推荐剂量 9mg/kg 的 5-8 倍）时骨生长板厚度减少。

### **【贮藏】**

密封，在 25℃ 以下保存。

### **【包装】**

白色聚乙烯瓶，60 片/瓶/盒。

### **【有效期】**

36 个月。

### **【执行标准】**

YBH14302021

### **【批准文号】**

25mg: 国药准字 H20020555

100mg: 国药准字 H20020557

### **【上市许可持有人】**

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

### **【生产企业】**

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电话号码: 4008889988

传真号码: (029) 82576616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

\*\*\*END OF DOCUMENT\*\*\*