https://vnras.com/drug/

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Rx

TOPINAM 25

(Viên nén bao phim topiramat)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Topiramate USP… 25mg

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose (PH 102), microcrystalline cellulose (PH 101), lactose anhydrous, natri starch glycolate, silica colloidal anhydrous, magnesi stearat, Opadry white 15B58774 (HPMC 2910/Hypromellose, titani dioxyd, macrogol/PEG, polysorbate 80).

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc:

Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lồi, trơn nhẵn ở cả hai mặt.

3. CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu cho người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 6 tuổi trong điều trị động kinh cục bộ có kèm hoặc không kèm động kinh toàn thể thứ phát, và cơn động kinh co cứng - co giật toàn thể nguyên phát.

Phối hợp trong điều trị cho người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị cơn động kinh khởi phát cục bộ, có kèm hoặc không kèm toàn thể hóa thứ phát hoặc cơn động kinh co cứng - co giật toàn thể nguyên phát và trong điều trị cơn động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut.

Topiramat được chỉ định điều trị dự phòng đau đầu migraine ở người lớn sau khi đánh giá kỹ lưỡng các biện pháp điều trị khác. Topiramat không dùng để điều trị cơn migraine cấp.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Liều dùng

Nên khởi đầu liều thấp và chỉnh liều sau đó để đạt được mức liều có hiệu quả. Liều và mức độ chỉnh liều cần dựa theo đáp ứng lâm sàng.

Không cần thiết phải kiểm soát nồng độ topiramat trong huyết tương để tối ưu hóa điều trị với topiramat. Trong những trường hợp hiếm gặp, khi phối hợp topiramat với phenytoin có thể cần điều chỉnh liều phenytoin để đạt được hiệu quả lâm sàng tối ưu. Có thể cần điều chỉnh liều topiramat nếu thêm vào hoặc ngừng phenytoin và carbamazepin trong điều trị phối hợp với topiramat.

https://vnras.com/drug/

Ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử co giật hoặc động kinh, cần ngừng từ từ các thuốc chống động kinh (AED) bao gồm topiramat để giảm thiểu khả năng gây động kinh hoặc tăng tần suất động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng, mỗi tuần liều hàng ngày được giảm đến 50-100 mg ở người lớn mắc động kinh và 25-50 mg ở người lớn đang dùng topiramat với liều lên đến 100 mg/ngày để dự phòng migraine. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, topiramat được ngừng từ từ trong giai đoạn 2-8 tuần.

Động kinh - Đơn trị liệu

Tổng quát:

Khi ngừng các thuốc chống động kinh phối hợp để dùng đơn trị liệu bằng topiramat, nên xem xét đến những ảnh hưởng có thể xảy ra của sự ngừng thuốc này trên sự kiểm soát cơn động kinh. Khuyến cáo ngừng từ từ liều của các thuốc chống động kinh điều trị phối hợp với tỷ lệ khoảng $^1/_3$ mỗi hai tuần trừ khi cần phải ngừng ngay các thuốc chống động kinh phối hợp vì liên quan đến tính an toàn.

Khi ngừng dùng các thuốc gây cảm ứng enzym, nồng độ của topiramat sẽ tăng. Có thể cần phải giảm liều topiramat nnếu có chỉ định lâm sàng.

Người trưởng thành và trẻ em 12 tuổi trở lên

Liều và mức độ chỉnh liều cần dựa trên đáp ứng lâm sàng. Sự chỉnh liều nên khởi đầu ở liều 25 mg dùng mỗi tối trong một tuần. Sau đó, cách mỗi 1 tuần hoặc mỗi 2 tuần, nên tăng liều thêm 25 hoặc 50 mg/ngày và chia 2 lần uống. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với chế độ chỉnh liều như vậy, có thể tăng liều ít hơn hoặc kéo dài hơn khoảng thời gian giữa các lần tăng liều.

Liều đích khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramat ở người lớn từ 100 mg/ngày đến 200 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Một số bệnh nhân động kinh thể kháng trị dung nạp với topiramat ở liều 1000 mg/ngày trong đơn trị liệu. Các liều khuyến cáo này áp dụng cho tất cả người lớn, kể cả người cao tuổi không có bệnh về thận.

Trẻ em (trẻ trên 6 tuổi)

Liều và tốc độ chỉnh liều cần dựa trên đáp ứng lâm sàng. Trẻ em trên 6 tuổi nên bắt đầu với liều từ 0,5 đến 1 mg/kg vào mỗi tối trong tuần đầu. Sau đó cách mỗi 1 hoặc 2 tuần, tăng liều khoảng 0,5 đến 1 mg/kg/ngày, chia hai lần uống. Nếu trẻ không thể dung nạp với chế độ chỉnh liều trên, có thể tăng liều ít hơn hoặc kéo dài hơn thời gian giữa các lần tăng liều.

Liều đích khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramat ở trẻ em trên 6 tuổi là 100 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng (liều này khoảng 2,0 mg/kg/ngày ở trẻ 6-16 tuổi).

Động kinh điều trị phối hợp (động kinh khởi phát cục bộ có kèm hoặc không kèm toàn thể hóa thứ phát, cơn động kinh co cứng - co giật toàn thể nguyên phát, hoặc động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut)

Người lớn

Nên khởi đầu với liều 25 tới 50 mg vào mỗi tối trong một tuần. Đã có báo cáo sử dụng liều khởi đầu thấp hơn, nhưng chưa được nghiên cứu một cách hệ thống. Sau đó cách mỗi một tuần hoặc mỗi hai tuần, nên tăng liều thêm 25-50 mg/ngày và chia 2 lần uống. Một số bệnh nhân có thể đạt hiệu quả điều trị khi dùng liều 1 lần/ngày.

Trong các thử nghiệm lâm sàng khi điều trị phối hợp, 200 mg là mức liều thấp nhất đạt hiệu quả. Liều dùng thông thường hàng ngày là 200-400 mg, chia hai lần.

https://vnras.com/drug/

Các khuyến cáo về liều dùng này áp dụng cho tất cả người lớn, kể cả người cao tuổi hiện không có bệnh về thận.

Trẻ em (từ 2 đến 12 tuổi)

Tổng liều dùng khuyến cáo hàng ngày của topiramat khi điều trị phối hợp khoảng 5 đến 9 mg/kg/ngày, chia hai lần. Sự chỉnh liều nên được khởi đầu bằng 25 mg (hoặc thấp hơn, dựa trên khoảng liều từ 1 đến 3 mg/kg/ngày) vào mỗi tối trong tuần đầu tiên. Sau đó để đạt được đáp ứng lâm sàng tối ưu, sau mỗi 1 hoặc 2 tuần nên tăng liều trong giới hạn khoảng 1 đến 3 mg/kg/ngày (chia hai lần uống).

Liều dùng hàng ngày lên tới 30 mg/kg/ngày đã được nghiên cứu và nói chung được dung nạp tốt.

Đau nửa đầu

Người lớn

Tổng liều khuyến cáo hàng ngày của topiramat trong điều trị dự phòng đau đầu migraine là 100 mg/ngày, chia làm 2 lần uống. Sự chỉnh liều nên khởi đầu bằng liều 25 mg dùng mỗi tối trong một tuần. Sau đó mỗi tuần nên tăng thêm 25 mg/ngày. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với chế độ chỉnh liều như vậy, có thể kéo dài hơn khoảng cách giữa các lần điều chỉnh liều.

Một số bệnh nhân có thể đạt hiệu quả với tổng liều hằng ngày 50 mg/ngày. Có trường hợp bệnh nhân đã sử dụng tổng liều hằng ngày lên đến 200 mg/ngày. Liều này có thể hữu ích ở một số bệnh nhân, tuy nhiên, cần thận trọng do tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng topiramate điều trị hoặc phòng ngừa migraine ở trẻ em do thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Các khuyến cáo chung về liều dùng topiramate trên nhóm các bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận ($CL_{CR} \leq 70$ mL/phút) nên thận trọng khi uống topiramat bởi độ thanh thải của topiramat ở thận và huyết tương giảm. Bệnh nhân đã biết suy thận có thể cần thời gian dài hơn để đạt tới trạng thái hằng định tại mỗi mức liều. Khuyến cáo giảm một nửa liều khởi đầu và liều duy trì.

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì topiramat bị loại khỏi huyết tương khi chạy thận nhân tạo, nên bổ sung thêm khoảng nửa liều topiramate thường dùng hằng ngày trong những ngày chạy thận. Liều topiramate bổ sung khi chạy thận nên được chia ra dùng vào lúc bắt đầu và khi kết thúc quy trình chạy thận nhân tạo. Liều bổ sung có thể khác nhau dựa trên đặc tính thiết bị thẩm tách máu sử dụng.

Suy gan

Topiramat cần được dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan mức độ vừa đến nặng vì độ thanh thải của topiramat giảm.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi nếu chức năng thận không bị suy giảm.

Cách dùng

Viên nén không nên để bị vỡ và nên nuốt với một lượng nước vừa đủ.

Đối với các liều lượng không thể kê toa với hàm lượng ghi trên nhãn, thì nên dùng các sản phẩm khác với hàm lượng thích hợp.

Các công thức viên nén không thích hợp cho trẻ em cần liều dưới 25 mg/ngày. Nên kê đơn một dạng bào chế khác.

Có thể uống topiramat mà không cần quan tâm đến bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

https://vnras.com/drug/

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào.
Dự phòng migraine cho phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quan

Trong những trường hợp vì lý do y khoa nên buộc phải ngừng topiramat nhanh chóng, khuyến cáo theo dõi một cách thích hợp.

Cũng như các thuốc chống động kinh (AED) khác, một số bệnh nhân có thể bị tăng tần suất động kinh hoặc bắt đầu có các kiểu co giật mới khi dùng topiramat. Những hiện tượng này có thể là hậu quả của dùng thuốc quá liều, giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc AED đang dùng đồng thời, bệnh tiến triển hoặc tác dụng đảo ngược của thuốc.

Cung cấp nước đầy đủ cho cơ thể trong khi sử dụng topiramat là điều rất quan trọng. Việc dùng nước này có thể giảm nguy cơ bị sỏi thận. Có thể giảm nguy cơ của những phản ứng bất lợi liên quan đến nhiệt bằng cách uống đủ nước trước và trong các hoạt động như tập thể dục hoặc đang ở nơi có nhiệt độ cao

Giảm tiết mồ hôi

Giảm tiết mồ hôi đã được báo cáo có liên quan đến sử dụng topiramat. Giảm tiết mồ hôi và tăng thân nhiệt có thể xảy ra đặc biệt ở trẻ nhỏ trong môi trường nhiệt độ cao.

Rối loạn khí sắc/trầm cảm

Có sự gia tăng tỷ lệ mới xuất hiện các đợt rối loạn khí sắc và trầm cảm được ghi nhận trong thời gian điều trị với topiramat.

Sỏi thận

Một số bệnh nhân, đặc biệt những người có cơ địa dễ mắc sỏi thận, có thể tăng nguy cơ hình thành sỏi thận và có các dấu hiệu và triệu chứng liên quan như là cơn đau quặn thận, đau vùng thận hoặc đau bên hông.

Các yếu tố nguy cơ cho bệnh sỏi thận gồm hình thành sỏi trước đó, tiền sử gia đình có bệnh sỏi thận và tăng calci niệu. Các yếu tố nguy cơ này không thể dự đoán một cách đáng tin cậy việc hình thành sỏi trong khi điều trị topiramat. Hơn nữa, bệnh nhân đang dùng thuốc khác có thể gây sỏi thận thì nguy cơ có thể tăng.

Suy thận

Nên dùng topiramat thận trọng ở bệnh nhân suy thận (CLCR ≤ 70 mL/phút) vì độ thanh thải của topiramat qua thận và huyết tương giảm. Để có khuyến cáo cụ thể về liều lượng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, xem phần Liều lượng và Cách dùng.

Suy gan

Ở người suy gan, topiramat nên được dùng thận trọng vì độ thanh thải của topiramat có thể bị giảm.

Tự tử/Có ý định tự tử

Ý định và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định khác nhau. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược của các thuốc chống động kinh cho thấy nguy cơ có ý định tự tử hay hành vi tự tử tăng nhẹ. Chưa biết rõ cơ chế của nguy cơ này và dữ liệu sẵn có không loại trừ khả năng tăng nguy cơ do topiramat.

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, các biến cố liên quan đến tự tử (ý định tự tử, có cố gắng tự tử và tự tử) xảy ra với tần suất 0,5% bệnh nhân điều trị với topiramat (46 trong số 8652 bệnh nhân được điều trị) và tỷ lệ mới mắc cao gần gấp 3 lần so với nhóm dùng giả dược (0,2%; 8 trong số 4045 bệnh nhân được điều trị).

https://vnras.com/drug/

Vì vậy bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử và nên cân nhắc điều trị thích hợp. Khuyên bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) tìm kiếm tư vấn y khoa khi có các dấu hiệu của ý định hoặc hành vi tự tử.

Cận thị cấp và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát

Một hội chứng bao gồm cận thị cấp liên quan đến tăng nhãn áp góc đóng thứ phát đã được báo cáo ở bệnh nhân uống topiramat. Các triệu chứng bao gồm cơn giảm thị lực cấp kịch phát và/hoặc đau mắt. Các biểu hiện khi khám mắt bao gồm cận thị, tiền phòng nông, sung huyết mắt (đỏ mắt) và tăng áp lực nội nhãn. Có thể có hoặc không giãn đồng tử. Hội chứng này có thể liên quan với tràn dịch trên mi dẫn đến chiếm chỗ phía trước thủy tinh thể và mống mắt với tăng nhãn áp góc đóng thứ phát. Các triệu chứng điển hình thường xảy ra trong vòng 1 tháng đầu dùng topiramat. Trái với tăng nhãn áp góc hẹp nguyên phát, rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, tăng nhãn áp góc đóng thứ phát liên quan đến topiramat đã được báo cáo ở bệnh nhi cũng như ở người lớn.

Điều trị bao gồm ngừng topiramat càng nhanh càng tốt theo quyết định của bác sỹ điều trị, và hạ nhãn áp bằng các biện pháp thích hợp. Những biện pháp này thường giúp hạ nhãn áp.

Tăng nhãn áp do bất kỳ nguyên nhân nào, nếu không được điều trị đều có thể dẫn đến di chứng nghiêm trọng bao gồm mất thị lực vĩnh viễn.

Cần xác định có nên điều trị topiramat cho bệnh nhân có tiền sử về bệnh lý mắt hay không.

Các khiếm khuyết thị giác

Các khiếm khuyết thị giác không liên quan đến tăng nhãn áp đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng topiramat. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các biến cố này đã có thể hồi phục sau khi ngừng dùng topiramat. Nếu các khiếm khuyết thị giác xuất hiện bất cứ thời điểm nào trong suốt quá trình điều trị bằng topiramat, nên xem xét ngừng dùng thuốc.

Toan chuyển hóa

Tăng clo máu, không có khoảng trống anion, toan chuyển hóa (ví dụ: giảm bicarbonat huyết thanh dưới khoảng giới hạn bình thường mà không có kiềm hô hấp) có liên quan đến điều trị với topiramat.

Giảm bicarbonat huyết thanh là do hiệu quả ức chế của topiramat trên carbonic anhydrase thận. Nhìn chung, tình trạng giảm bicarbonat này xảy ra ở giai đoạn sớm của việc điều trị mặc dù vẫn có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Sự giảm này thường từ nhẹ tới trung bình (giảm trung bình 4 mmol/L ở liều 100 mg/ngày hay nhiều hơn ở người lớn và khoảng 6 mg/kg/ngày ở bệnh nhi). Hiếm khi bệnh nhân giảm đến trị số còn dưới 10 mmol/L. Các tình trạng hay trị liệu có thể dẫn đến nhiễm toan (như là bệnh thận, rối loạn hô hấp nặng, trạng thái động kinh, tiêu chảy, phẫu thuật, chế độ ăn sinh ceton, hoặc sử dụng một số thuốc nhất định) có thể làm tăng thêm tác động giảm bicarbonat của topiramat.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính làm tăng nguy cơ tạo sỏi thận và có khả năng dẫn đến chứng loãng xương.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính ở bệnh nhi có thể làm giảm tốc độ phát triển. Ảnh hưởng của topiramat lên những dị tật liên quan đến xương chưa được nghiên cứu một cách hệ thống ở bệnh nhi hoặc người lớn.

Phụ thuộc vào các bệnh lý nền đang có, các đánh giá thích hợp bao gồm mức độ bicarbonat huyết thanh được khuyến cáo khi điều trị với topiramat. Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng (như là thở sâu kiểu Kussmaul, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi quá mức, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim), biểu thị nhiễm toan chuyển hóa, khuyến cáo đo nồng độ bicarbonat huyết thanh. Nếu toan chuyển hóa xuất hiện và kéo dài, cân nhắc giảm liều hoặc có thể ngừng sử dụng topiramat (ngừng liều giảm dần).

Cần sử dụng topiramat thận trọng ở bệnh nhân có bệnh lý hoặc dùng các trị liệu được cho là yếu tố nguy cơ gây xuất hiện nhiễm toan chuyển hóa.

https://vnras.com/drug/

Suy giảm nhận thức

Suy giảm nhận thức trong bệnh động kinh là do nhiều yếu tố và có thể do bệnh lý nền, do bệnh động kinh hoặc do điều trị động kinh. Đã có báo cáo trong y văn về suy giảm chức năng nhận thức ở người lớn khi điều trị với topiramat, đã phải yêu cầu giảm liều hoặc ngừng điều trị. Tuy nhiên, những nghiên cứu về tác động lên nhận thức ở trẻ em điều trị với topiramat chưa đầy đủ và ảnh hưởng của nó cần được làm sáng tỏ.

Bổ sung chất dinh dưỡng

Một số bệnh nhân có thể bị giảm cân trong khi điều trị với topiramat. Khuyến cáo theo dõi sự giảm cân của bệnh nhân đang dùng topiramat. Có thể xem xét cung cấp thực phẩm bổ sung hoặc tăng chế độ ăn nếu bệnh nhân giảm cân trong khi dùng topiramat.

Không dung nạp lactose

Viên nén topiramat chứa lactose.

Không nên dùng thuốc này trên các bệnh nhân mắc các bệnh về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactose hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Nguy cơ liên quan đến động kinh và các thuốc chống động kinh nói chung

Cần tư vấn chuyên môn cho phụ nữ có khả năng sinh sản. Xem xét đến sự cần thiết phải điều trị với các thuốc chống động kinh khi bệnh nhân nữ đang dự định có thai. Ở phụ nữ đang được điều trị bệnh động kinh, nên tránh ngừng các thuốc chống động kinh đột ngột vì điều này có thể dẫn tới các cơn co giật đột ngột có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho mẹ và thai nhi.

Bất cứ lúc nào, nếu được, nên ưu tiên liệu pháp đơn trị liệu vì việc điều trị với nhiều thuốc chống động kinh có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với dùng đơn trị liệu, tùy theo các thuốc chống động kinh dùng kết hợp.

Nguy cơ liên quan đến topiramat

Topiramat gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Ở chuột cống, topiramat qua được hàng rào nhau thai.

Ở người, topiramat qua nhau thai và nồng độ thuốc trong máu dây rốn được báo cáo tương tự như trong máu của người mẹ.

Dữ liệu lâm sàng từ dữ liệu quản lý thai sản chỉ ra trẻ sơ sinh phơi nhiễm với topiramat đơn trị liệu đã có:

• Tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (đặc biệt như sứt môi/hở vòm miệng, dị tật lỗ tiểu thấp, và những bất thường liên quan đến các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể) sau khi dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Dữ liệu quản lý thai sản của thuốc chống động kinh Bắc Mỹ chỉ ra tỷ lệ các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng của nhóm dùng topiramat đơn trị liệu cao gấp 3 lần (4,3%), so với nhóm không dùng thuốc chống động kinh (1,4%). Ngoài ra, dữ liệu từ các nghiên cứu khác đã chỉ ra, có sự tăng nguy cơ quái thai liên quan đến sử dụng thuốc chống động kinh trong nhóm điều trị phối hợp so với nhóm đơn trị liệu.

• Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân (< 2500 g) cao hơn so với nhóm tham chiếu.

• Tăng tỷ lệ trẻ nhỏ hơn so với tuổi thai (nhỏ so với tuổi thai [SGA; được định nghĩa là trọng lượng khi sinh nằm dưới mức phân vị 10 phần trăm trên biểu đồ trọng lượng đã hiệu chỉnh theo tuổi thai, giới tính). Không thể xác định được hậu quả lâu dài của vấn đề trẻ nhỏ hơn so với tuổi thai.

Phụ nữ có con tiềm năng nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế.

Chỉ định động kinh

https://vnras.com/drug/

Nên xem xét các phương pháp điều trị thay thế ở phụ nữ có khả năng sinh sản. Nếu sử dụng topiramat ở phụ nữ có khả năng sinh sản, khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao và thông báo đầy đủ cho người mẹ về nguy cơ đã biết của chứng động kinh không kiểm soát đối với phụ nữ mang thai và nguy cơ tiềm tàng với bào thai do thuốc. Nếu một phụ nữ dự định có thai, khuyến cáo đi khám tư vấn trước khi mang thai để đánh giá lại việc điều trị, và cân nhắc các lựa chọn điều trị khác. Trong trường hợp dùng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ, nên theo dõi tiền sản cẩn thận.

Chỉ định dự phòng migraine

Topiramat chống chỉ định với phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nếu không sử dụng các phương pháp tránh thai có hiệu quả.

Phụ nữ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra topiramat được bài tiết trong sữa. Sự bài tiết của topiramat vào trong sữa mẹ chưa được đánh giá ở những thử nghiệm có đối chứng. Ở một số ít trường hợp quan sát được trên bệnh nhân cho thấy có sự tiết nhiều topiramat vào sữa mẹ. Các tác dụng đã quan sát được ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú sữa của bà mẹ đang được điều trị là tiêu chảy, buồn ngủ, kích thích khó chịu và tăng cân không đầy đủ. Do đó, cần quyết định có nên dừng sữa mẹ hoặc ngừng/tránh dùng trị liệu topiramat tùy theo lợi ích cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích của trị liệu topiramat đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không phát hiện sự suy giảm khả năng sinh sản do topiramat.

Tác dụng của topiramat lên sự sinh sản của người chưa được xác lập.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Topiramat gây ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Topiramat tác động trên hệ thần kinh trung ương và có thể gây buồn ngủ, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan khác. Nó có thể gây ra các rối loạn thị giác và/hoặc nhìn mờ. Những tác dụng bất lợi này có thể gây nguy hiểm cho người bệnh khi lái xe hay vận hành máy móc, đặc biệt cho đến khi kinh nghiệm dùng thuốc trên từng bệnh nhân được thiết lập.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tác động của topiramate lên các thuốc chống động kinh khác

Phối hợp topiramate vào phác đồ điều trị của các thuốc chống động kinh khác (phenytoin, carbamazepin, acid valproic, phenobarbital, primidon) không ảnh hưởng đến nồng độ đạt trạng thái ổn định trong huyết tương của các thuốc này, ngoại trừ ở vài bệnh nhân, phối hợp topiramat khi đang điều trị với phenytoin có thể làm tăng nồng độ của phenytoin trong huyết tương. Điều này có thể là do sự ức chế của một enzym đặc hiệu dạng đồng phân đa hình (CYP 2C19). Vì vậy, bất cứ người bệnh nào đang dùng phenytoin có những dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của độc tính thuốc nên kiểm tra nồng độ của phenytoin.

Một nghiên cứu về tương tác dược động học trên bệnh nhân động kinh đã cho thấy nếu đang dùng lamotrigin, khi thêm topiramat ở liều 100 đến 400 mg/ngày không ảnh hưởng lên nồng độ lamotrigin ở trạng thái ổn định trong huyết tương. Hơn nữa, cũng không thấy thay đổi về nồng độ topiramat ở trạng thái ổn định trong huyết tương trong khi hoặc sau khi ngừng điều trị với lamotrigin (liều trung bình là 327 mg/ngày).

Topiramat ức chế enzym CYP 2C19 và có thể gây trở ngại cho các chất khác được chuyển hóa bởi enzym này (như diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Tác động của các thuốc chống động kinh khác lên topiramate

https://vnras.com/drug/

Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ huyết tương của topiramat. Khi phối hợp hoặc ngừng phenytoin hay carbamazepin trong khi đang điều trị với topiramate có thể cần chỉnh liều dùng của topiramate. Sự chỉnh liều này nên tiến hành dựa vào hiệu quả lâm sàng.
Dùng thêm hoặc ngừng acid valproic không làm thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng nồng độ trong huyết tương của topiramate và, do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của topiramat.
Các tương tác này được tóm tắt như sau:

Các thuốc chống động kinh khác dùng đồng thời	Nồng độ các thuốc chống động kinh khác	Nồng độ topiramat
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓
Valproic Acid	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Không ảnh hưởng lên nồng độ huyết tương (thay đổi ≤ 15%)
** = Nồng độ huyết tương gia tăng tùy từng cá nhân
↓ = Nồng độ huyết tương giảm
NS = Chưa nghiên cứu

Các tương tác thuốc khác

Digoxin

Trong nghiên cứu đơn liều, diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ digoxin trong huyết tương giảm 12% khi dùng đồng thời với topiramat. Tương quan về mặt lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Khi topiramat được phối hợp thêm vào hay ngừng dùng ở những người bệnh đang điều trị với digoxin, cần chú ý kiểm tra định kỳ digoxin trong huyết thanh.

Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

Việc dùng chung topiramat với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng. Khuyến cáo không dùng đồng thời topiramat với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

St John's Wort *(Hypericum perforatum)*

Có thể quan sát thấy nguy cơ giảm nồng độ trong huyết tương dẫn đến mất hiệu quả khi dùng topiramat đồng thời với St John's Wort. Chưa có nghiên cứu lâm sàng đánh giá sự tương tác tiềm tàng này.

Các thuốc tránh thai đường uống

Trong nghiên cứu tương tác dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh đang sử dụng đồng thời với các thuốc tránh thai đường uống dạng kết hợp chứa 1 mg norethindron (NET) và 35 mcg ethinyl estradiol (EE), topiramat được sử dụng đơn thuần với liều 50 tới 200 mg/ngày không làm thay đổi đáng kể có ý nghĩa thống kê trong phơi nhiễm trung bình (AUC) của các thành phần có trong thuốc tránh thai uống. Trong một nghiên cứu khác, phơi nhiễm với EE giảm có ý nghĩa thống kê ở liều 200, 400 và 800 mg/ngày (tương ứng là 18%, 21% và 30%) khi sử dụng phối hợp ở những bệnh nhân động kinh đang uống acid valproic. Ở cả hai nghiên cứu, topiramat (50-200 mg/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh và 200-800 mg/ngày ở bệnh nhân động kinh) không ảnh hưởng đáng kể lên phơi nhiễm với NET. Mặc dù trong khoảng liều topiramat từ 200-800 mg/ngày (ở bệnh nhân động kinh), phơi nhiễm EE có sự suy giảm phụ

https://vnras.com/drug/

thuộc liều, nhưng trong khoảng liều topiramat từ 50-200 mg/ngày (ở người tình nguyện khỏe mạnh), phơi nhiễm EE không bị thay đổi phụ thuộc liều đáng kể. Chưa quan sát thấy ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi này.

Nên cân nhắc khả năng làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống và tăng nguy cơ xuất huyết đột ngột ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai đường uống đồng thời với topiramat. Bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai có chứa estrogen nên được dặn dò báo cáo bất kỳ sự thay đổi nào trong vấn đề xuất huyết của họ. Hiệu quả của thuốc tránh thai có thể giảm thậm chí khi không có xuất huyết.

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện ở trên người tình nguyện khỏe mạnh, để đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của HCTZ (liều 25 mg mỗi 24 giờ) và topiramat (96 mg mỗi 12 giờ) khi dùng đơn độc và kết hợp với nhau. Kết quả nghiên cứu này cho thấy C_{max} của topiramat tăng 27% và AUC tăng 29% khi phối hợp với HCTZ. Ý nghĩa lâm sàng của thay đổi này chưa rõ. Điều trị phối hợp HCTZ với topiramat có thể cần phải chỉnh liều topiramat. Dược động học ở trạng thái ổn định của HCTZ không bị ảnh hưởng đáng kể bởi dùng đồng thời topiramat. Kết quả xét nghiệm lâm sàng cho thấy có giảm kali huyết thanh sau khi dùng topiramat hay HCTZ, mức giảm nhiều hơn khi hai thuốc này dùng cùng lúc với nhau.

Lithium

Trên người tình nguyện khỏe mạnh, quan sát thấy có sự giảm phơi nhiễm hệ thống với lithium (18% AUC) khi dùng đồng thời topiramat 200 mg/ngày. Ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, dược động học của lithium không bị ảnh hưởng trong thời gian điều trị với topiramat 200 mg/ngày; tuy nhiên, sau khi dùng topiramat tới mức 600 mg/ngày thì có tăng phơi nhiễm hệ thống (26% AUC). Khi dùng đồng thời với topiramat, cần phải theo dõi nồng độ lithium.

Glibenclamid

Một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 để đánh giá về dược động học ở trạng thái ổn định của glibenclamid (5 mg/ngày) dùng đơn độc và dùng đồng thời với topiramat (150 mg/ngày). Thấy có giảm 25% AUC_{24} của glibenclamid trong khi dùng topiramat. Phơi nhiễm hệ thống của các chất chuyển hóa có hoạt tính, 4- *trans*-hydroxy-glyburid (M1) và 3-*cis*-hydroxyglyburid (M2), cũng bị giảm lần lượt là 13% và 15%. Dược động học ở trạng thái ổn định của topiramat không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với glibenclamid.

Khi đang điều trị glibenclamid thêm topiramat, hay khi đang điều trị topiramat thêm glibenclamid, phải đặc biệt chú ý vấn đề theo dõi bệnh nhân thường xuyên nhằm kiểm soát tình trạng bệnh đái tháo đường một cách thích hợp.

Metformin

Một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá về dược động học ở trạng thái ổn định của metformin và topiramat trong huyết tương khi dùng metformin đơn độc hay dùng đồng thời metformin và topiramat. Kết quả của nghiên cứu cho thấy C_{max} và $AUC_{0\text{-}12\text{giờ}}$ trung bình của metformin tăng lần lượt là 18% và 25%, trong khi giá trị CL/F trung bình giảm 20% khi metformin được dùng đồng thời với topiramat. Topiramat không ảnh hưởng lên t_{max} của metformin. Ý nghĩa lâm sàng tác động của topiramat lên dược động học của metformin chưa rõ. Sự thanh thải qua huyết tương khi uống topiramat dường như giảm khi dùng cùng với metformin. Mức độ thay đổi của sự thanh thải thì chưa được biết. Ý nghĩa lâm sàng của tác động của metformin đối với dược động học của topiramat chưa rõ.

Khi topiramate được dùng phối hợp hay ngừng ở bệnh nhân đang điều trị metformin, phải đặc biệt chú ý vấn đề theo dõi thường xuyên để kiểm soát tình trạng bệnh đái tháo đường một cách thích hợp.

Pioglitazon

Nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá

https://vnras.com/drug/

dược động học ở trạng thái ổn định của topiramat và pioglitazon khi dùng đơn độc và dùng đồng thời. Quan sát thấy giảm 15% $AUC_{\tau,ss}$ của pioglitazon mà không thay đổi về $C_{max,ss}$. Kết quả này không có ý nghĩa thống kê. Thêm vào đó, có ghi nhận giảm 13% $C_{max,ss}$ và 16% $AUC_{\tau,ss}$ của chất chuyển hóa hydroxy có hoạt tính, và giảm 60% $C_{max,ss}$ và $AUC_{\tau,ss}$ của chất chuyển hóa keto có hoạt tính. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này chưa biết.
Khi đang điều trị pioglitazon thêm topiramat, hay khi đang điều trị topiramat thêm pioglitazon, phải đặc biệt chú ý vấn đề theo dõi bệnh nhân thường xuyên để kiểm soát tình trạng bệnh đái tháo đường một cách thích hợp.

Risperidon

Các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện trong điều kiện dùng đơn liều trên người tình nguyện khỏe mạnh và đa liều trên bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, cho kết quả tương tự nhau. Khi dùng chung với topiramat ở liều topiramat tăng từng nấc là 100, 250 và 400 mg/ngày, thì thấy có giảm phơi nhiễm hệ thống (16% và 33% AUC ở trạng thái hằng định với các liều lần lượt là 250 và 400 mg/ngày) của risperidon (khoảng liều dùng từ 1 đến 6 mg/ngày). Tuy nhiên, sự khác nhau về giá trị AUC đối với toàn bộ thành phần hoạt tính của từng thuốc giữa phác đồ điều trị đơn thuần với risperidon và điều trị phối hợp với topiramat không có ý nghĩa thống kê. Có thay đổi rất ít về dược động học của toàn bộ phần hoạt tính (risperidon và 9-hydroxyrisperidon) và không thấy thay đổi về dược động học của 9-hydroxyrisperidon. Không có thay đổi đáng kể trong phơi nhiễm hệ thống của toàn bộ phần hoạt tính của risperidon, hay topiramat. Khi phối hợp topiramat (liều 250-400 mg/ngày) vào phác đồ risperidon đang dùng (liều 1-6 mg/ngày), các biến cố bất lợi được báo cáo thường xuyên hơn so với trước khi dùng topiramat (90% và 54%, tương ứng). Các biến cố bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất khi phối hợp topiramat vào phác đồ risperidon là: buồn ngủ (27% và 12%), dị cảm (22% và 0%) và buồn nôn (18% và 9%, tương ứng).

Các loại tương tác khác

Các thuốc có khả năng gây sỏi thận

Topiramate khi dùng đồng thời với các thuốc có khả năng gây sỏi thận thì có thể làm tăng nguy cơ sỏi thận. Trong khi dùng topiramate, nên tránh dùng đồng thời với các thuốc này vì chúng có thể tạo ra môi trường sinh lý, làm tăng nguy cơ hình thành sỏi thận.

Acid valproic

Khi dùng chung topiramat với acid valproic trên bệnh nhân dung nạp với từng thuốc nếu dùng đơn độc, có hiện tượng tăng amoniac máu có thể kèm hoặc không kèm theo bệnh não. Trong đa số các trường hợp, các triệu chứng và dấu hiệu sẽ giảm bớt khi ngừng một trong hai thuốc (xem phần *Cảnh báo và thận trọng* và *Tác dụng không mong muốn*). Phản ứng bất lợi này không phải là do một tương tác dược động học.
Giảm thân nhiệt, được định nghĩa là sự giảm bất ngờ nhiệt độ cơ thể xuống dưới 35°C, đã được báo cáo có liên quan đến sử dụng đồng thời topiramat và acid valproic (VPA) có hoặc không kết hợp với tăng ammoniac máu. Biến cố bất lợi này ở những bệnh nhân dùng đồng thời topiramat và valproat có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị với topiramat hoặc sau khi tăng liều hàng ngày của topiramat.

Các nghiên cứu bổ sung về tương tác dược động học thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá các tương tác dược động học có thể có giữa topiramat và các thuốc khác. Sự thay đổi C_{max} hay AUC do tương tác được tóm tắt dưới đây. Cột thứ hai (nồng độ các thuốc phối hợp) mô tả những thay đổi đối với nồng độ của các thuốc phối hợp được liệt kê trong cột đầu tiên khi dùng kết hợp với topiramat. Cột thứ ba (nồng độ topiramat) mô tả sự dùng chung của các thuốc được liệt kê trong cột 1 sẽ ảnh hưởng nồng độ topiramat như thế nào.
Tóm tắt các kết quả từ các nghiên cứu bổ sung tương tác dược động học thuốc

https://vnras.com/drug/

Thuốc phối hợp	Nồng độ các thuốc phối hợp[a]	Nồng độ topiramat [a]
Amitriptylin	↔ Tăng 20% C_{max} và AUC của chất chuyển hóa nortriptyline	NS
Dihydroergotamin (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	↔
Haloperidol	↔ Tăng 31% AUC của chất mà mức độ chuyển hóa bị giảm	NS
Propranolol	↔ Tăng 17% C_{max} đối với 4-OH propranolol (TPM 50 mg mỗi 12 giờ)	Tăng 9% và 16% C_{max} , tăng 9% và 17% AUC (tương ứng với 40 và 80 mg propranolol mỗi 12 giờ)
Sumatriptan (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Giảm 25% AUC của diltiazem và giảm 18% trong DEA, và ↔ cho DEM*	Tăng 20% AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	Tăng 16% AUC (TPM 50 mg mỗi 12h)[b]	↔

[a] = Giá trị % là thay đổi của Cmax hoặc AUC trung bình tương ứng với đơn trị liệu
↔ = Không có ảnh hưởng trên Cmax và AUC (thay đổi ≤15%) so với hoạt chất ban đầu
NS = Không có nghiên cứu
* DEA = des acetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem
[b] = AUC của flunarizin tăng 14% ở những bệnh nhân uống flunarizin đơn độc. Việc gia tăng này có thể do tích lũy thuốc trong suốt thời gian đạt được trạng thái ổn định trong huyết tương.

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tính an toàn của topiramat đã được đánh giá qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng gồm 4111 bệnh nhân (3182 dùng topiramat và 929 dùng giả dược) tham gia vào 20 thử nghiệm mù đôi với topiramat phối hợp trong điều trị các cơn co cứng - co giật toàn thể nguyên phát, các cơn khởi phát cục bộ, các cơn co giật liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut và 2847 bệnh nhân tham gia vào 34 thử nghiệm nhãn mở, với topiramat đơn độc trong điều trị các thể động kinh mới hoặc vừa mới được chẩn đoán, hoặc dự phòng migraine. Đa số các phản ứng bất lợi ở mức độ từ nhẹ cho tới trung bình. Các phản ứng bất lợi được nhận biết trong các thử nghiệm lâm sàng, và trong quá trình sử dụng sau khi lưu hành thuốc trên thị trường (biểu thị bởi "*") được liệt kê theo tỷ lệ xuất hiện trong thử nghiệm lâm sàng tại Bảng 1. Các tần suất được chỉ định như sau:
Rất thường gặp: ≥ 1/10,
Thường gặp: ≥ 1/100 tới < 1/10,
Ít gặp: ≥ 1/1000 tới < 1/100,
Hiếm gặp: ≥ 1/10.000 tới < 1/1000,

https://vnras.com/drug/

Chưa được biết: không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn.
Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (phản ứng có tỷ lệ mới xuất hiện > 5% và có tỷ lệ cao hơn so giả dược trong ít nhất 1 chỉ định điều trị trong các nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với topiramat) bao gồm: chán ăn, giảm ngon miệng, suy nghĩ chậm, trầm cảm, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, mất ngủ, bất thường về phối hợp vận động, rối loạn chú ý, choáng váng, rối loạn vận ngôn, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, ngủ lịm, giảm trí nhớ, rung giật nhãn cầu, dị cảm, buồn ngủ, run, nhìn đôi, nhìn mờ, tiêu chảy, buồn nôn, mệt mỏi, dễ kích thích, và giảm cân.

Trẻ em

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ em (≥ 2 lần) so với người lớn trong các thử nghiệm mù đôi có đối chứng, bao gồm:

- Giảm ngon miệng
- Tăng thèm ăn
- Nhiễm toan tăng clo máu
- Giảm kali máu
- Hành vi bất thường
- Kích động
- Thờ ơ
- Mất ngủ đầu giấc
- Ý định tự tử
- Rối loạn chú ý
- Ngủ lịm
- Rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày
- Chất lượng giấc ngủ kém
- Tăng tiết nước mắt
- Nhịp xoang chậm
- Cảm giác bất ổn
- Rối loạn dáng đi

Các phản ứng bất lợi không xảy ra ở người lớn nhưng được báo cáo ở trẻ em trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng bao gồm:

- Tăng bạch cầu ái toan
- Tăng động do tâm thần vận động
- Chóng mặt
- Nôn
- Tăng thân nhiệt
- Sốt
- Mất khả năng học tập

Cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Viêm mũi họng *
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Thiếu máu
	Ít gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan.
	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu trung tính*
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Quá mẫn
	Không rõ	Phù nề do dị ứng*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Chán ăn, giảm ngon miệng
	Ít gặp	Nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali máu, tăng thèm ăn,

https://vnras.com/drug/

		khát nhiều.
	Hiếm gặp	Nhiễm toan tăng clo máu
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Trầm cảm
	Thường gặp	Suy nghĩ chậm, mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, lo âu, trạng thái lú lẫn, mất định hướng, gây hấn, thay đổi khí sắc, kích động, tính khí bất thường, khí sắc trầm cảm, giận dữ, hành vi bất thường.
	Ít gặp	Ý định tự tử, cố gắng tự tử, ảo giác, rối loạn tâm thần, ảo thanh, ảo thị, thờ ơ, mất khả năng nói lưu loát tự phát, rối loạn giấc ngủ, cảm xúc không ổn định, giảm ham muốn tình dục, tăng động, hay khóc, chứng khó nói, khí sắc phởn phơ, hoang tưởng, tư duy cố chấp, cơn hoảng loạn, dễ khóc, rối loạn đọc, mất ngủ đầu giấc, mất cảm xúc, suy nghĩ bất thường, mất ham muốn tình dục, bơ phờ, mất ngủ giữa giấc, khó tập trung, tỉnh giấc sớm, phản ứng hoảng loạn, cảm xúc tăng động.
	Hiếm gặp	Hưng cảm, chứng rối loạn hoảng sợ, cảm giác tuyệt vọng*, hưng cảm nhẹ.
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Dị cảm, buồn ngủ, choáng váng
	Thường gặp	Rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, chứng quên, rối loạn nhận thức, giảm chức năng tâm thần, giảm các kỹ năng tâm thần vận động, co giật, bất thường về phối hợp vận động, run, ngủ lịm, giảm khả năng thụ cảm với kích thích, rung giật nhãn cầu, rối loạn vị giác, rối loạn thăng bằng, rối loạn vận ngôn, run chủ ý, an thần.
	Ít gặp	Suy giảm ý thức, co giật cơn lớn, rối loạn thị giác, co giật cục bộ phức tạp, rối loạn lời nói, tăng động do tâm thần vận động, ngất, rối loạn cảm giác, tăng tiết nước bọt, mất ngôn ngữ, lặp lại lời nói nhiều lần, giảm chức năng vận động, rối loạn vận động, choáng váng tư thế, chất lượng giấc ngủ kém, cảm giác nóng bừng, mất cảm giác, rối loạn khứu giác, hội chứng tiểu não, rối loạn cảm giác, giảm vị giác, trạng thái sững sờ, vụng về trong phối hợp hoạt động, tiền triệu, mất vị giác, khó viết, rối loạn ngôn ngữ, bệnh thần kinh ngoại biên, cảm giác sắp ngất, rối loạn trương lực cơ, cảm giác kiến bò.
	Hiếm gặp	Mất điều khiển hoạt động chủ ý, rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày, tăng cảm giác khi kích thích, giảm khứu giác, run vô căn, mất vận động, không đáp ứng với kích thích.
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ, nhìn đôi, rối loạn thị giác
	Ít gặp	Giảm thị lực kịch phát, điểm mù, cận thị*, dị cảm ở mắt*, khô mắt, sợ ánh sáng, co thắt mí mắt, tăng tiết nước mắt, hoa mắt, giãn đồng tử, viễn thị.
	Hiếm gặp	Mù một bên, mù thoáng qua, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết, thay đổi khả năng cảm nhận chiều sâu, điểm mù nhấp nháy, phù mí mắt*, chứng quáng gà, giảm thị lực
	Không rõ	Tăng nhãn áp góc đóng*, bệnh lý hoàng điểm*, rối loạn

https://vnras.com/drug/

		cử động mắt*, phù kết mạc*
Rối loạn tai và tiền đình	Thường gặp	Chóng mặt, ù tai, đau tai
	Ít gặp	Điếc, điếc một bên, điếc thần kinh, khó chịu trong tai, giảm thính lực.
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp tim chậm, nhịp xoang chậm, đánh trống ngực.
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế Đỏ bừng, nóng bừng
	Hiếm gặp	Hiện tượng Raynaud
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Khó thở, chảy máu mũi, sung huyết mũi, sổ mũi, ho*
	Ít gặp	Khó thở khi gắng sức, tăng tiết dịch xoang mũi, chứng khó phát âm
Rối loạn dạ dày ruột	Rất thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy
	Thường gặp	Nôn, táo bón, đau vùng bụng trên, khó tiêu, đau bụng, khô miệng, khó chịu ở dạ dày, dị cảm ở miệng, viêm dạ dày, khó chịu ở bụng.
	Ít gặp	Viêm tụy, đầy hơi, trào ngược dạ dày thực quản, đau vùng bụng dưới, giảm cảm giác ở miệng, chảy máu nướu răng, chướng bụng, khó chịu vùng thượng vị, đau bụng âm ỉ, tăng tiết nước bọt, đau trong miệng, hơi thở có mùi, đau lưỡi.
	Hiếm gặp	Viêm gan, suy gan
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Rụng tóc, phát ban, ngứa
	Ít gặp	Giảm tiết mồ hôi, giảm cảm giác ở mặt, nổi mề đay, hồng ban, ngứa toàn thân, ban dát phẳng, da đổi màu, viêm da dị ứng, sưng mặt.
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson*, hồng ban đa dạng*, da có mùi bất thường, phù quanh hốc mắt*, nổi mề đay khu trú
	Không rõ	Hoại tử da nhiễm độc*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau khớp, co thắt cơ, đau cơ, co rút cơ, yếu cơ, đau xương vùng ngực
	Ít gặp	Sưng khớp*, co cứng cơ xương, đau bên hông, mỏi cơ.
	Hiếm gặp	Khó chịu ở chi*
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Thường gặp	Sỏi thận, tiểu lắt nhắt, tiểu khó
	Ít gặp	Tiểu ra sỏi, tiểu không tự chủ, tiểu máu, đại tiểu tiện không tự chủ, tiểu gấp, cơn đau quặn thận, đau vùng thận
	Hiếm gặp	Sỏi niệu quản, nhiễm toan ống thận*
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Ít gặp	Rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tình dục
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi
	Thường gặp	Sốt, suy nhược, dễ kích thích, rối loạn dáng đi, cảm giác bất thường, cảm giác khó ở
	Ít gặp	Tăng thân nhiệt, khát, bệnh giống cúm*, uể oải lừ đừ, lạnh ngoại biên, cảm giác như say rượu, cảm giác bồn chồn lo sợ
	Hiếm gặp	Phù mặt

https://vnras.com/drug/

Các chỉ số khác	Rất thường gặp	Giảm cân
	Thường gặp	Tăng cân*
	Ít gặp	Có tinh thể trong nước tiểu, dáng đi bất thường trong nghiệm pháp đi bộ theo đường thẳng chân nối gót, giảm số lượng bạch cầu, tăng enzym gan.
	Hiếm gặp	Giảm bicarbonat máu
Các hoạt động xã hội	Ít gặp	Mất khả năng về học tập

* được xác định là một phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát sau khi lưu hành thuốc trên thị trường. Tần suất của phản ứng này được tính dựa trên tỷ lệ xuất hiện trong thử nghiệm lâm sàng, hoặc được tính riêng biệt nếu không xảy ra trong các thử nghệm lâm sàng.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu

Quá liều topiramat đã được báo cáo. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: co giật, buồn ngủ, rối loạn lời nói, nhìn mờ, nhìn đôi, sa sút tinh thần, ngủ lịm, bất thường phối hợp, sững sờ, hạ huyết áp, đau bụng, kích động, choáng váng và trầm cảm. Hầu hết các trường hợp, tiến triển lâm sàng không trầm trọng, ngoại trừ những trường hợp tử vong được báo cáo sau khi sử dụng quá liều nhiều thuốc có bao gồm topiramat.

Quá liều topiramat có thể gây nên nhiễm toan chuyển hóa nặng

Điều trị

Trong trường hợp quá liều cấp topiramat, nếu bệnh nhân vừa mới uống vào, nên làm trống dạ dày ngay bằng cách rửa dạ dày hoặc gây nôn. Than hoạt tính có khả năng hấp phụ topiramat *in vitro*. Nên dùng các biện pháp hỗ trợ thích hợp và bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ. Lọc máu được chỉ ra là phương cách hữu hiệu để loại topiramat ra khỏi cơ thể.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

Nhóm điều trị dược lý: Thuốc chống động kinh khác. Mã ATC: N03AX11.

Topiramat được xếp loại là một monosaccharid được thay thế gốc sulfamat. Cơ chế chính xác giúp topiramat có hiệu quả trong chống co giật và dự phòng đau nửa đầu chưa được biết rõ. Các nghiên cứu sinh hóa và điện sinh lý trên các nơron được nuôi cấy có xác định ba đặc tính có thể góp phần vào hiệu quả chống động kinh của topiramat.

Các điện thế hoạt động được lặp đi lặp lại bởi sự khử cực kéo dài của nơron bị ức chế bởi topiramat theo kiểu lệ thuộc thời gian, gợi ý đến tác động chẹn kênh natri tùy thuộc trạng thái. Topiramat làm tăng tần suất mà tại đó các thụ thể $GABA_A$ được hoạt hoá bởi γ-aminobutyrat (GABA), và làm tăng khả năng của GABA để tạo ra luồng ion clorid đi vào trong các nơron, cho thấy rằng topiramat làm tăng hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh ức chế.

Tác động này không bị ức chế bởi flumazenil, một chất đối kháng với benzodiazepin, và topiramat cũng không làm tăng thời gian mở kênh, khác biệt giữa topiramat và các barbiturat là điều chỉnh thụ thể $GABA_A$.

Vì đặc tính chống động kinh của topiramat khác biệt hoàn toàn với tính chất của các benzodiazepin, nên topiramat có thể điều chỉnh một dưới nhóm (subtype) của thụ thể $GABA_A$ kém nhạy cảm với benzodiazepin. Topiramat làm mất khả năng của kainat gây hoạt hóa kainat/AMPA (acid α-amino-3-hydroxy-5 methylisoxazole- 4-propionic), là một dưới nhóm (subtype) của thụ thể amino acid (glutamat) kích thích, nhưng lại không có tác dụng rõ ràng trên hoạt tính của N-methyl-D-aspartat (NMDA) tại dưới nhóm (subtype) của thụ thể NMDA. Những tác dụng này của topiramat phụ thuộc nồng độ, trong khoảng nồng độ từ 1 μM tới 200 μM, với hoạt tính ít nhất quan sát được ở nồng độ 1 μM tới 10 μM.

https://vnras.com/drug/

Ngoài ra, topiramat ức chế một vài isoenzym của anhydrase carbonic. Tác dụng dược lý này của topiramat yếu hơn nhiều so với tác dụng của acetazolamid, là chất ức chế anhydrase carbonic đã được biết, và không được cho là một cơ chế chính của hoạt tính chống động kinh của topiramat.
Nghiên cứu trên động vật, topiramat có hoạt tính chống co giật ở chuột cống và chuột nhắt trong các thử nghiệm lên cơn co giật bằng sốc điện tối đa (MES) và có hiệu quả trong các loài gặm nhấm bị chứng động kinh, bao gồm động kinh co cứng và động kinh giống cơn vắng trong chuột cống bị động kinh tự phát (SER) và các cơn động kinh co cứng co giật ở chuột cống bởi sự kích thích vùng hạnh nhân hoặc bởi sự thiếu máu toàn thể. Topiramat chỉ có tác dụng yếu trong ức chế cơn động kinh co giật do tác động của chất đối kháng của thụ thể $GABA_A$, pentyleneterrazol.
Nghiên cứu trên chuột nhắt dùng đồng thời topiramat và carbamazepin hoặc phenobarbital cho thấy tác dụng chống co giật là hiệp đồng, trong khi kết hợp với phenytoin cho thấy có hoạt tính chống co giật có tác dụng cộng. Trong các thử nghiệm có đối chứng dùng topiramat như thuốc phối hợp, không có mối tương quan giữa nồng độ đáy của topiramat trong huyết tương với hiệu quả lâm sàng của thuốc này. Không có bằng chứng về sự dung nạp ở người.
Động kinh vắng ý thức:
Hai nghiên cứu nhỏ (one-arm study) được thực hiện với trẻ em từ 4-11 tuổi. Những nghiên cứu này không cung cấp đầy đủ bằng chứng để đưa ra kết luận về hiệu quả hoặc tính an toàn ở trẻ em.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược động học của topiramat khi so sánh với các thuốc chống động kinh khác cho thấy topiramat có thời gian bán hủy trong huyết tương dài, dược động học tuyến tính, phần lớn là thanh thải ở thận, không có gắn kết đáng kể với protein và không có các chất chuyển hóa có hoạt tính liên quan trên lâm sàng.
Topiramat không phải là một chất cảm ứng mạnh với các enzym chuyển hóa thuốc, có thể dùng cùng hoặc không cùng bữa ăn, và không cần phải kiểm tra định kỳ nồng độ của topiramat trong huyết tương. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có mối quan hệ nhất quán nào giữa nồng độ của thuốc trong huyết tương với hiệu quả của thuốc hoặc biến cố bất lợi.
<u>Hấp thu</u>
Topiramat hấp thu tốt và nhanh. Sau khi người khỏe mạnh uống 100 mg topiramat, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) là 1,5 mcg/mL đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ (T_{max}).
Dựa trên sự thu hồi lại hoạt tính phóng xạ từ nước tiểu, mức độ hấp thu trung bình của 100 mg liều uống ^{14}C-topiramat ít nhất là 81%. Thức ăn không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên sinh khả dụng của topiramat.
<u>Phân bố</u>
Nói chung, có khoảng 13 tới 17% topiramat gắn kết với protein huyết tương. Một vị trí có khả năng gắn kết thấp cho topiramat trong/trên hồng cầu và có thể bão hoà với nồng độ trong huyết tương 4 mcg/mL đã được ghi nhận. Thể tích phân bố biến đổi tỷ lệ nghịch với liều dùng. Thể tích biểu kiến trung bình của sự phân bố thuốc là 0,80 tới 0,55 L/kg khi dùng liều duy nhất trong khoảng từ 100 đến 1200 mg. Giới tính được phát hiện có tác động đến thể tích phân bố của thuốc, giá trị với nữ giới khoảng 50% so với của nam giới. Điều này được cho là do phần trăm chất béo trong cơ thể của bệnh nhân nữ cao hơn và điều này không có ý nghĩa lâm sàng.
<u>Chuyển hóa</u>
Topiramat không được chuyển hóa nhiều (~20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramat được chuyển hóa đến 50% ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh là những chất gây cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc. Sáu chất chuyển hóa, hình thành qua sự hydroxyl hóa, thủy phân và glucuro - liên hợp, đã được cô lập, định tính từ huyết tương, nước tiểu và phân. Mỗi chất chuyển hóa chiếm ít hơn 3% của tổng số hoạt tính phóng xạ bài tiết sau

https://vnras.com/drug/

khi dùng ^{14}C-topiramat. Hai chất chuyển hóa, gần như vẫn còn giữ cấu trúc của topiramat, được thử nghiệm và nhận thấy còn một ít hay không có hoạt tính chống co giật.

Thải trừ

Ở người, con đường thải trừ chính của topiramat dạng không đổi và các chất chuyển hóa của nó là qua thận (ít nhất là 81% của liều dùng). Khoảng 66% của liều dùng ^{14}C-topiramat được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều 50 mg và 100 mg topiramat hai lần/ngày, độ thanh thải qua thận trung bình tương ứng khoảng 18 mL/phút và 17 mL/phút. Có bằng chứng về sự tái hấp thu qua ống thận của topiramat. Bằng chứng này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu ở chuột cống dùng đồng thời topiramat và probenecid, và quan sát thấy có tăng đáng kể độ thanh thải qua thận của topiramat. Nói chung, độ thanh thải qua huyết tương khoảng 20 tới 30 mL/phút ở người sau khi uống topiramat.

Tính chất tuyến tính & không tuyến tính

Topiramat có sự thay đổi nồng độ trong huyết tương giữa những cá thể khác nhau thấp và vì vậy, có thể dự đoán được dược động học. Dược động học của topiramat tuyến tính với độ thanh thải qua huyết tương duy trì không đổi và diện tích dưới đường cong của nồng độ trong huyết tương tăng tỷ lệ với khoảng liều duy nhất 100 đến 400 mg ở người khỏe mạnh. Người bệnh có chức năng thận bình thường có thể mất 4 đến 8 ngày để đạt được nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định. C_{max} trung bình là 6,76 mcg/mL, sau khi dùng đa liều 100 mg hai lần mỗi ngày ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều 50 mg và 100 mg hai lần mỗi ngày, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là khoảng 21 giờ.

Sử dụng cùng với thuốc chống động kinh khác

Dùng đa liều topiramat từ 100 đến 400 mg hai lần mỗi ngày đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin cho thấy nồng độ trong huyết tương của topiramat tăng tỷ lệ với liều.

Suy thận

Độ thanh thải ở thận và huyết tương của topiramat giảm ở những bệnh nhân suy thận vừa và nặng (CL_{CR} < 70 mL/phút). Vì vậy, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định của topiramat khi dùng liều xác định ở những bệnh nhân suy thận dự kiến cao hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Hơn nữa, những bệnh nhân suy thận sẽ cần thời gian lâu hơn để đạt đến trạng thái hằng định ở mỗi liều. Ở những bệnh nhân suy thận trung bình và nặng, khuyến cáo nên dùng nửa liều so với liều thông thường khi bắt đầu và duy trì điều trị.

Topiramat được lấy khỏi huyết tương một cách có hiệu quả bởi thẩm tách máu. Chạy thận kéo dài có thể làm giảm nồng độ của topiramat dưới mức cần thiết để duy trì hiệu quả chống co giật. Có thể cần bổ sung thêm liều của topiramat trong lúc chạy thận để tránh việc giảm quá nhanh nồng độ topiramat trong huyết tương. Việc chỉnh liều thực tế nên dựa trên: 1) thời gian chạy thận. 2) tỷ lệ thanh thải của hệ thống thẩm tách máu được sử dụng, và 3) mức thanh thải qua thận có hiệu quả của topiramat trên bệnh nhân đang được chạy thận.

Suy gan

Sự thanh thải trong huyết tương của topiramat giảm trung bình khoảng 26% ở những bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng. Vì vậy, phải thận trọng khi dùng topiramat trên các bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

Độ thanh thải trong huyết tương của topiramat không thay đổi ở những người cao tuổi hiện tại không mắc bệnh thận

Trẻ em (đến 12 tuổi)

Dược động học của topiramat ở trẻ em, tuyến tính giống như ở người lớn khi điều trị phối hợp, với độ thanh thải không phụ thuộc liều và các nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định tăng tỷ lệ với liều. Tuy nhiên, ở trẻ em có độ thanh thải cao hơn và thời gian bán hủy ngắn hơn. Vì vậy, nồng độ của topiramat trong huyết tương khi dùng cùng một liều mg/kg có thể thấp hơn

https://vnras.com/drug/

ở trẻ so với ở người lớn. Giống như ở người lớn, những thuốc chống động kinh cảm ứng enzym gan làm giảm nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:
Hộp 10 vỉ x 10 viên

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC
Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm.
Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn: USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED
Survey No. 417, 419 & 420, Sarkhej - Bavla National Highway No. 8 A, Village - Moraiya, Taluka - Sanand, Dist. - Ahmedabad - 382 210, Gujarat State, Ấn Độ.