

Rx TOPAMAX®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Thành phần dược chất: Mỗi viên nén bao phim chứa 25 mg hoặc 50 mg topiramát.

Thành phần tá dược:

Nhân viên: Lactose monohydrat, magnesi stearat, cellulose vi tinh thể, tinh bột tiền gelatin hoá, tinh bột natri glycolat.

Màng bao phim: Sáp Carnauba, OPADRY® trắng (viên 25 mg topiramát) hoặc OPADRY® vàng nhạt (viên 50 mg topiramát).

OPADRY® có chứa các thành phần sau: hypromellose, polyethylen glycol (macrogol), polysorbat, titan dioxit và oxyd sắt vàng (*chỉ có trong OPADRY® vàng nhạt*).

DẠNG BẢO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG

Viên nén bao phim.

Viên nén được khắc, chạm hoặc dập nổi.

Viên nén 25 mg

Viên nén tròn, màu trắng, được in chữ "TOP" trên một mặt và mặt còn lại có số "25". Mỗi viên nén có chứa 25 mg topiramát.

Viên nén 50 mg

Viên nén tròn, màu vàng nhạt, được in chữ "TOP" trên một mặt và mặt còn lại có số "50". Mỗi viên nén có chứa 50 mg topiramát.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

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.

Topiramát 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. Topiramát không dùng để điều trị cơn migraine cấp.

LIỀU DÙNG VÀ 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 trên đáp ứng lâm sàng.

Không cần thiết phải kiểm soát nồng độ topiramát trong huyết tương để tối ưu hóa điều trị với TOPAMAX. Trong những trường hợp hiếm gặp, khi phối hợp topiramát với phenytoin có thể cần điều chỉnh liều phenytoin để đạt được hiệu quả lâm sàng tối ưu. Có thể cần điều chỉnh liều TOPAMAX nếu thêm vào hoặc ngừng phenytoin và carbamazepin trong điều trị phối hợp với TOPAMAX. 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 topiramát 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 topiramát với liều lên đến 100 mg/ngày để dự phòng migraine. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, topiramát 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 topiramát, 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 topiramát sẽ tăng. Có thể cần phải giảm liều TOPAMAX (topiramát) nếu có chỉ định lâm sàng.

Người lớn

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 topiramát 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 topiramát 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 khoảng thời gian giữa các lần tăng liều.

Liều đích khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramát 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.

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 (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Trẻ em (trẻ từ 2 tuổi trở lên)

Tổng liều dùng khuyến cáo hàng ngày của TOPAMAX (topiramát) khi điều trị phối hợp khoảng 5 đến 9 mg/kg/ngày, chia hai lần. Sự chỉnh liều nên được khởi đầu bằng liều 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.

Migraine

Người lớn

Tổng liều khuyến cáo hàng ngày của topiramát 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 hàng ngày 50 mg/ngày. Bệnh nhân đã sử dụng tổng liều hàng 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 TOPAMAX (topiramát) 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 TOPAMAX 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 topiramát bởi độ thanh thải của topiramát 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 (xem *Đặc tính dược động học*).

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì topiramát bị loại khỏi huyết tương khi chạy thận nhân tạo, nên bổ sung thêm khoảng nửa liều TOPAMAX thường dùng hàng ngày trong những ngày chạy thận. Liều TOPAMAX 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 (xem *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

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

Người cao tuổi

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

Cách dùng

TOPAMAX ở dạng viên nén bao phim, dùng đường uống. Khuyến cáo khi dùng không được bẻ viên nén bao phim.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược được liệt kê ở *Thành phần định tính và định lượng*.

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.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG THUỐC

Trong những trường hợp vì lý do y khoa nên buộc phải ngừng topiramát nhanh chóng, khuyến cáo theo dõi một cách thích hợp (xem *Liều dùng và cách dùng*). 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 topiramát. 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 topiramát là điều rất quan trọng. Việc dùng nước này có thể giảm nguy cơ bị sỏi thận (xem phần dưới đây). 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 (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Topiramát có thể gây nguy hại cho thai nhi và hạn chế tăng trưởng bào thai (trẻ nhỏ hơn so với tuổi thai và nhẹ cân khi sinh) khi dùng cho phụ nữ có thai. Dữ liệu từ hệ thống kiểm soát thai sản của hội thuốc chống động kinh của Bắc Mỹ đã cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng (4,3%) ở người dùng đơn trị liệu topiramát cao khoảng gấp 3 lần so với nhóm tham chiếu không dùng thuốc chống động kinh (1,4%). Ngoài ra, dữ liệu từ các nghiên cứu khác cho thấy, tăng nguy cơ có tác dụng gây quái thai liên quan đến sử dụng thuốc chống động kinh trong nhóm điều trị kết hợp so với nhóm đơn trị liệu. Trước khi bắt đầu trị liệu topiramát ở phụ nữ có khả năng sinh sản, phải làm xét nghiệm thử thai và khuyến cáo sử dụng một biện pháp tránh thai có hiệu quả cao (xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*). Cần thông báo cho bệnh nhân biết đầy đủ các nguy cơ liên quan đến dùng topiramát trong lúc có thai (xem *Chống chỉ định và Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú*).

Giảm tiết mồ hôi

Giảm tiết mồ hôi đã được báo cáo có liên quan đến sử dụng topiramát. 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 topiramát.

Tự tử/Có ý định tự tử

Ý định và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân 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 topiramát.

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, các biến cố liên quan đến tự tử (ý định tự tử, cố gắng tự tử và tự tử) xảy ra với tần suất 0,5% bệnh nhân điều trị với topiramát (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).

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. Khuyến 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.

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 topiramát. Hơn nữa, bệnh nhân đang dùng thuốc khác có thể gây sỏi thận thì nguy cơ có thể tăng.

Suy thận

Nên dùng topiramát thận trọng ở bệnh nhân suy thận ($CL_{CR} \leq 70$ mL/phút) vì độ thanh thải của topiramát qua thận và huyết tương giảm. Để có khuyến cáo cụ thể về liều lượng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, xem *Liều dùng và cách dùng*.

Suy gan

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

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 topiramát. 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, xung 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 đến tràn dịch trên mi dẫn đến chiếm chỗ phía trước thủy tinh thể và mỏng mắt với tăng nhãn áp góc đóng thứ phát. Các triệu chứng điển hình thường xảy ra trong vòng 1 tháng đầu dùng topiramát. 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 topiramát đã được báo cáo ở bệnh nhi cũng như ở người lớn. Điều trị bao gồm ngừng topiramát càng nhanh càng tốt theo quyết định của bác sĩ 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 topiramát 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 topiramát. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các biến cố này đã có thể hồi phục sau khi ngừng dùng topiramát. Nếu các khiếm khuyết thị giác xuất hiện bất cứ thời điểm nào trong suốt quá trình điều trị bằng topiramát, 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 topiramát. Giảm bicarbonat huyết thanh là do hiệu quả ức chế của topiramát 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 topiramát. 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 topiramát 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 topiramát. 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, cần cân nhắc giảm liều hoặc có thể ngừng sử dụng topiramát (ngừng liều giảm dần).

Cần sử dụng topiramát 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.

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 topiramát, 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 topiramát chưa đầy đủ và ảnh hưởng của nó cần được làm sáng tỏ.

Tăng ammoniac huyết và bệnh não

Tăng ammoniac huyết có hay không có liên quan đến bệnh não được báo cáo khi điều trị với topiramát (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nguy cơ tăng ammoniac huyết khi dùng topiramát xảy ra liên quan đến liều. Tăng ammoniac huyết được báo cáo thường xuyên hơn khi dùng đồng thời topiramát với acid valproic (xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Các bệnh nhân xuất hiện trạng thái hôn mê không rõ nguyên nhân, hoặc những thay đổi trạng thái tâm thần do điều trị kết hợp hoặc đơn trị liệu với topiramat, khuyến cáo cần nhắc đến bệnh não do tăng ammoniac huyết và đo nồng độ ammoniac.

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 TOPAMAX 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.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Tác động của TOPAMAX lên các thuốc chống động kinh khác

Phối hợp TOPAMAX 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 TOPAMAX 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 (CYP2C19). 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 TOPAMAX

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 TOPAMAX có thể cần chỉnh liều dùng của TOPAMAX. 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 TOPAMAX và, do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của TOPAMAX. 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 TOPAMAX
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Acid valproic	↔	↔
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 = Không có 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 TOPAMAX. Tương quan về mặt lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Khi TOPAMAX được phối hợp 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

Dùng đồng thời TOPAMAX 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 TOPAMAX với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

Cỏ Thánh John (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 cỏ Thánh John. 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), TOPAMAX 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, TOPAMAX (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 TOPAMAX từ 200-800 mg/ngày (ở bệnh nhân động kinh), phơi nhiễm EE có sự suy giảm phụ thuộc liều, nhưng trong khoảng liều TOPAMAX 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 TOPAMAX. 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.

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.

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).

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.

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_{0-12h} 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 TOPAMAX 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 tiểu đường một cách thích hợp.

Pioglitazon

Nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá 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 được biết. Khi đang điều trị pioglitazon thêm TOPAMAX, hay khi đang điều trị TOPAMAX thêm pioglitazon, phải đặc biệt chú ý vấn đề theo dõi bệnh nhân thường xuyên để kiểm soát tình trạng bệnh tiểu đường một cách thích hợp.

Glibenclamid

Một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc được thực hiện ở bệnh nhân tiểu đường tít 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. Phối 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 tiểu đường một cách thích hợp.

Các loại tương tác khác

Các thuốc có khả năng gây sỏi thận

TOPAMAX 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 TOPAMAX, 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 ammoniac 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 *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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.

Warfarin

Sau khi dùng phối hợp warfarin với topiramat đã có báo cáo giảm đáp ứng thời gian prothrombin/tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (Prothrombin Time/International Normalized Ratio, PT/INR). Do đó, cần theo dõi cẩn thận INR trong suốt thời gian điều trị phối hợp topiramat và warfarin.

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		
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 nortriptylin	NS
Dihydroergotamin (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	↔
Haloperidol	↔ Tăng 31% AUC của chất chuyển hóa dạng khử	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 mg 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 12 giờ) ^b	↔

^a = Giá trị phần trăm là thay đổi của C_{max} hoặc AUC trung bình tương ứng với đơn trị liệu
 ↔ = Không ảnh hưởng trên C_{max} 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. Sự gia tăng này có thể do tích lũy thuốc trong suốt thời gian đạt được trạng thái ổn định.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, 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. Nên 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 topiramate

Topiramate gây quái thai ở chuột nhất, chuột cống và thỏ (xem *Thông tin phi lâm sàng*). Ở chuột cống, topiramate 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 topiramate 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 topiramate 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. Nguy cơ được báo cáo phụ thuộc liều; các tác dụng này được ghi nhận ở tất cả các liều. Ở phụ nữ điều trị với topiramate đã có con bị dị tật bẩm sinh, nguy cơ dị tật dường như tăng lên ở những lần mang thai tiếp theo khi đang dùng topiramate.
- 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 so với tuổi thai.

Chỉ định động kinh

Nên xem xét các phương pháp điều trị thay thế ở phụ nữ có khả năng sinh sản. Nếu sử dụng topiramate ở phụ nữ có khả năng sinh sản, khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao (xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*) 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

Topiramate 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 hiệu quả cao (xem *Chống chỉ định và Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Phụ nữ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra topiramate được bài tiết trong sữa. Sự bài tiết của topiramate vào trong sữa mẹ chưa được đánh giá ở những thử nghiệm có đối chứng. Ở một số ít quan sát trên bệnh nhân cho thấy có sự tiết nhiều topiramate 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 dùng sữa mẹ hoặc ngừng/tránh dùng trị liệu topiramate tùy theo lợi ích cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích của trị liệu topiramate đối với người mẹ (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không phát hiện sự suy giảm khả năng sinh sản do topiramate (xem *Thông tin phi lâm sàng*). Tác dụng của topiramate lên sự sinh sản của người chưa được xác lập.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

TOPAMAX gây ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Topiramate 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tính an toàn của topiramate đã được đánh giá qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng gồm 4111 bệnh nhân (3182 dùng topiramate và 929 dùng giả dược) tham gia vào 20 thử nghiệm mù đôi với topiramate 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 topiramate 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 ≥ 1/10000 tới <1/1000

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 với giả dược trong ít nhất 1 chỉ định điều trị trong các nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với topiramate) 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.

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi của topiramate

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa được biết
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	viêm mũi họng*				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		thiếu máu	giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan	giảm bạch cầu trung tính*	
Rối loạn hệ miễn dịch		quá mẫn			phù nề do dị ứng*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		chán ăn, giảm ngon miệng	niêm toan chuyển hóa, giảm kali máu, tăng thèm ăn, khát nhiều	niêm toan tăng clo máu, tăng ammoniac huyết*; bệnh não do tăng ammoniac huyết*	

Rối loạn tâm thần	trầm cảm	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	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 phờ phạc, hoang tưởng, tư duy kiên định, 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 sáng sớm, phản ứng hoảng loạn, cảm xúc tăng cao	hưng cảm, chứng rối loạn hoảng sợ, cảm giác tuyệt vọng*, hưng cảm nhẹ	
Rối loạn hệ thần kinh	dị cảm, buồn ngủ, choáng váng	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	suy giảm ý thức, co giật cơn lớn, khiếm khuyết 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, ngủ nhiều, 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 sửng 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.	mất điều khiển hoạt động chủ ý, rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày, tăng cảm giác khi kích thích, giảm khứu giác, mất khứu giác, run vô căn, mất vận động, không đáp ứng với kích thích	
Rối loạn mắt		nhìn mờ, nhìn đôi, rối loạn thị giác	giảm thị lực kích phát, điểm mù, cận thị*, dị cảm ở mắt*, khô mắt, sợ ánh sáng, co thắt mi mắt, tăng tiết nước mắt, hoa mắt, giãn đồng tử, viễn thị	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 mi mắt*, chứng quáng gà, giảm thị lực	tăng nhãn áp góc đóng*, bệnh lý hoàng điểm*, rối loạn cử động mắt*, phù kết mạc*
Rối loạn tai và tiền đình		chóng mặt, ù tai, đau tai	điếc, điếc một bên, điếc thần kinh, khó chịu trong tai, giảm thính lực		
Rối loạn ở tim			nhịp tim chậm, nhịp xoang chậm, đánh trống ngực		
Rối loạn mạch máu			hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đỏ bừng, nóng bừng	hiện tượng Raynaud	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		khó thở, chảy máu mũi, sung huyết mũi, sổ mũi, ho*	khó thở khi gắng sức, tăng tiết dịch xoang mũi, chứng khó phát âm		
Rối loạn dạ dày ruột	buồn nôn, tiêu chảy	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	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		
Rối loạn gan mật				viêm gan, suy gan	
Rối loạn da và mô dưới da		rụng tóc, phát ban, ngứa	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 mắt	hội chứng Stevens-Johnson*, hồng ban đa dạng*, da có mùi bất thường, phù quanh hốc mắt*, nổi mề đay khu trú	hoại tử da nhiễm độc*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		đau khớp, co thắt cơ, đau cơ, co rút cơ, yếu cơ, đau cơ xương vùng ngực	sưng khớp*, co cứng cơ xương, đau bên hông, mỏi cơ	khó chịu ở chi *	
Rối loạn thận và hệ tiết niệu		sỏi thận, tiểu lắt nhắt, tiểu khó	tiểu ra sỏi, tiểu không tự chủ, tiểu máu, đại tiểu tiện không tự chủ, tiểu gấp, cơn đau quặn thận, đau vùng thận	sỏi niệu quản, nhiễm toan ống thận*	

Rối loạn hệ sinh sản và vú			Rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tinh dục		
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc	mệt mỏi	sốt, suy nhược, dễ kích thích, rối loạn dáng đi, cảm giác bất thường, cảm giác khó ở	tăng thân nhiệt, khát, bệnh giống cúm*, uể oải lờ đờ, lạnh ngoại biên, cảm giác như say rượu, cảm giác bồn chồn lo sợ	phù mắt	
Các chỉ số khác	giảm cân	tăng cân *	có tinh thể trong nước tiểu, dáng đi bất thường trong nghiệm pháp đi bộ theo đường thẳng chân nổi gót, giảm số lượng bạch cầu, tăng các enzym gan	giảm bicarbonat máu	
Các hoạt động xã hội			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 nếu không xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng.

Đị tật bẩm sinh và những hạn chế phát triển bào thai (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc và Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú*).

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 thêm 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.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ liên quan đến thuốc

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ liên quan đến thuốc sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường là điều quan trọng. Điều này giúp giám sát liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ các phản ứng bất lợi nghi ngờ có liên quan qua hệ thống báo cáo của quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng bất lợi gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Quá liều topiramát 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, sưng 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 topiramát.

Quá liều topiramát có thể gây nhiễm toan chuyển hóa nặng (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Điều trị

Trong trường hợp quá liều cấp topiramát, 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 topiramát *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 topiramát ra khỏi cơ thể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị dược lý: Thuốc chống động kinh khác. Mã ATC: N03AX11. Topiramát được xếp loại là một monosaccharid được thay thế gốc sulfamat. Cơ chế chính xác giúp topiramát có hiệu quả trong chống co giật và dự phòng migraine chưa được biết rõ. Các nghiên cứu sinh hoá và điện sinh lý trên các nơron được nuôi cấy đã xác định ba đặc tính có thể góp phần vào hiệu quả chống động kinh của topiramát.

Các điện thế hoạt động được lặp đi lặp lại bởi sự khử cực kéo dài của nơron bị ức chế bởi topiramát theo kiểu lệ thuộc thời gian, gợi ý đến tác động chặn kênh natri tùy thuộc trạng thái. Topiramát 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 topiramát 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 topiramát cũng không làm tăng thời gian mở kênh, khác biệt giữa topiramát và các barbiturat là điều chỉnh thụ thể GABA_A.

Vì đặc tính chống động kinh của topiramát khác biệt hoàn toàn với tính chất của các benzodiazepin, nên topiramát có thể điều chỉnh một dưới nhóm (subtype) của thụ thể GABA_A kém nhạy cảm với benzodiazepin. Topiramát 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 topiramát phụ thuộc nồng độ, trong khoảng nồng độ từ 1 mcM tới 200 mcM, với hoạt tính ít nhất quan sát được ở nồng độ 1 mcM tới 10 mcM.

Ngoài ra, topiramát ức chế một vài isoenzym của anhydrase carbonic. Tác dụng dược lý này của topiramát 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 topiramát. Nghiên cứu trên động vật, topiramát có hoạt tính bằng 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. Topiramát 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, pentylenetetrazol.

Nghiên cứu trên chuột nhắt dùng đồng thời topiramát 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 topiramát như thuốc phối hợp, không có mối tương quan giữa nồng độ đáy của topiramát trong huyết tương với hiệu quả lâm sàng của thuốc này. Không có bằng chứng về sự dung nạp ở người.

Các thử nghiệm lâm sàng động kinh

Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đã xác định hiệu quả của viên nén TOPAMAX trong đơn trị liệu cho người lớn và trẻ em (từ 6 tuổi trở lên) mắc động kinh, trị liệu phối hợp ở người lớn và bệnh nhi từ 2 đến 16 tuổi bị các cơn khởi phát cục bộ hoặc các cơn co cứng – co giật toàn thể nguyên phát, và ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên bị các cơn co giật liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut.

Đơn trị liệu

Hiệu quả của topiramát trong đơn trị liệu ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên mới được chẩn đoán động kinh đã được xác định bởi bốn thử nghiệm kiểu nhóm song song, mù đôi, ngẫu nhiên. Nghiên cứu EPMN-106 thực hiện trên 487 bệnh nhân (tuổi từ 6 tới 83) mới được chẩn đoán động kinh (khởi phát cục bộ hoặc toàn thể) hoặc chẩn đoán động kinh tái phát trong khi không dùng thuốc chống động kinh. Bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên dùng topiramát 50 mg/ngày hoặc topiramát 400 mg/ngày. Các bệnh nhân vẫn ở trong giai đoạn mù đôi cho tới khi có cơn khởi phát cục bộ hay cơn co cứng co giật

toàn thể đầu tiên, cho tới lúc kết thúc giai đoạn mù đôi 6 tháng sau khi phân chia ngẫu nhiên bệnh nhân cuối cùng, hoặc là cho tới khi rút khỏi nghiên cứu vì lý do đã được quy định bởi đề cương nghiên cứu. Đánh giá hiệu quả chủ yếu dựa trên so sánh giữa các nhóm liều của topiramate về thời gian cho tới khi có cơn động kinh khởi phát cục bộ hay cơn cứng cơ giật toàn thể đầu tiên trong khi đang còn trong giai đoạn mù đôi. Bằng cách so sánh đường cong sống còn Kaplan-Meier của thời gian cho tới khi có cơn động kinh đầu tiên thấy topiramate liều 400 mg/ngày có lợi hơn topiramate 50 mg/ngày ($p=0,0002$, log rank test). Sự tách biệt giữa các nhóm theo hướng thuận lợi cho nhóm dùng liều cao hơn đã có sớm trong thời kỳ đang chỉnh liều và có ý nghĩa thống kê ngay trong 2 tuần sau phân nhóm ngẫu nhiên ($p=0,046$), khi tuân thủ theo lịch trình chỉnh liều theo từng tuần, bệnh nhân ở nhóm liều cao hơn đạt được liều topiramate tối đa là 100 mg/ngày. Khi xem xét đến tỷ lệ bệnh nhân hết cơn động kinh, dựa trên ước lượng Kaplan-Meier cho thấy nhóm dùng liều cao hơn sẽ ưu thế hơn so với nhóm dùng liều thấp hơn, với liệu trình tối thiểu 6 tháng (82,9% so với 71,4%, $p=0,005$), và với liệu trình tối thiểu 1 năm (75,7% so với 58,8%, $p=0,001$). Tỷ số của tần số rủi ro với thời gian cho tới lúc có cơn đầu tiên là 0,516 (khoảng tin cậy 95%, 0,364 tới 0,733). Khi xem xét thời gian cho tới khi có cơn đầu tiên, hiệu quả điều trị là nhất quán giữa các kiểu phân nhóm khác nhau theo tuổi, giới, vùng địa lý, cân nặng, kiểu cơn co giật cơ bản, thời gian kể từ khi có chẩn đoán, và việc dùng thuốc chống động kinh cơ bản. Trong nghiên cứu Y1, là một nghiên cứu đơn trung tâm, các bệnh nhân tuổi từ 15-63 bị các cơn khởi phát cục bộ kháng trị ($n=48$) được chuyển từ thuốc đang dùng sang đơn trị liệu bằng TOPAMAX liều 100 mg/ngày hoặc 1000 mg/ngày. Nhóm dùng liều cao có ưu thế hơn về mặt thống kê so với nhóm dùng liều thấp theo các biến số hiệu quả. 54% bệnh nhân nhóm liều cao đạt được hiệu quả đơn trị liệu so với 17% ở nhóm dùng liều thấp với khác biệt giữa các liều có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$). Thời gian thoát trung bình ở nhóm dùng liều cao lớn hơn đáng kể ($p=0,002$). Đánh giá toàn cầu về đáp ứng lâm sàng của điều tra viên và bệnh nhân cho thấy liều cao tốt hơn một cách thống kê ($\leq 0,002$). Trong nghiên cứu EPMN-104, các bệnh nhân người lớn và trẻ em (tuổi 6-85) mới được chẩn đoán động kinh ($n=252$) được xếp ngẫu nhiên vào nhóm dùng liều thấp (25 hoặc 50 mg/ngày) hoặc nhóm dùng liều cao (200 hoặc 500 mg/ngày) dựa trên trọng lượng cơ thể. Tổng kết lại, 54% bệnh nhân dùng liều cao và 39% bệnh nhân dùng liều thấp được báo cáo là hết các cơn động kinh trong giai đoạn nghiên cứu mù đôi ($p=0,022$). Nhóm dùng liều cao cũng có ưu thế hơn so với nhóm dùng liều thấp theo sự phân bố của tần số lên cơn động kinh ($p=0,008$), và sự khác biệt thời gian tới khi có cơn đầu tiên qua 3 mức nồng độ topiramate huyết tương ($p=0,015$).

Trong nghiên cứu EPMN-105, các bệnh nhân tuổi từ 6-84 mới được chẩn đoán động kinh ($n=613$) được phân nhóm ngẫu nhiên dùng 100 hoặc 200 mg/ngày TOPAMAX hoặc trị liệu động kinh tiêu chuẩn (carbamazepin hay valproat). TOPAMAX có hiệu quả ít nhất bằng carbamazepin hay valproat trong việc làm giảm cơn động kinh ở những bệnh nhân này; khoảng tin cậy 95% cho khác biệt giữa hai nhóm điều trị hẹp và bao gồm cả điểm không (zero), chứng tỏ không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Hai nhóm điều trị cũng tương đương với nhau về mặt ích lợi lâm sàng và hiệu quả cuối cùng, bao gồm thời gian thoát, tỷ lệ bệnh nhân hết cơn động kinh, và thời gian tới khi có cơn động kinh đầu tiên.

Những bệnh nhân ($n=207$; 32 người ≤ 16 tuổi) đã hoàn thành giai đoạn nghiên cứu mù đôi thuộc nghiên cứu Y1 và nghiên cứu EPMN-104 được đưa vào các nghiên cứu kéo dài dài hạn, trong đó đa số bệnh nhân dùng TOPAMAX từ 2 tới 5 năm. Trong những nghiên cứu này, việc dùng TOPAMAX đơn trị liệu kéo dài đã chứng tỏ có hiệu quả bền vững. Không có thay đổi đáng kể về liều dùng trong suốt thời kỳ kéo dài đó và cũng không có biểu hiện nào cho thấy hiệu quả của đơn trị liệu TOPAMAX sẽ suy giảm theo thời gian dùng thuốc.

Trị liệu phối hợp

Thử nghiệm có đối chứng trên bệnh nhân mắc các cơn động kinh khởi phát cục bộ

Người lớn bị các cơn động kinh khởi phát cục bộ

Hiệu quả của topiramate khi điều trị phối hợp trên người lớn bị các cơn khởi phát cục bộ đã được xác định trong sáu thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng giả dược, trong đó có hai thử nghiệm so sánh một vài mức liều của topiramate với giả dược, và có bốn thử nghiệm so sánh đơn liều với giả dược, dùng trên bệnh nhân có tiền sử bị các cơn khởi phát cục bộ, có kèm hoặc không kèm cơn toàn thể hóa thứ phát.

Bệnh nhân trong các nghiên cứu này được dùng tối đa hai loại thuốc chống động kinh phối hợp với viên nén TOPAMAX hoặc giả dược. Trong mỗi một nghiên cứu, trong giai đoạn ban đầu kéo dài 4 đến 12 tuần, bệnh nhân được ổn định ở liều tối ưu của những thuốc chống động kinh phối hợp của họ. Bệnh nhân trong thời kỳ ban đầu có số lượng cơn khởi phát cục bộ tối thiểu từ trước (12 cơn trong 12 tuần lúc ban đầu, 8 cơn trong 8 tuần lúc ban đầu, hoặc 3 cơn trong 4 tuần lúc ban đầu), có kèm hoặc không kèm theo cơn toàn thể hóa thứ phát, sẽ được phân ngẫu nhiên giả dược hoặc liều đã quy định trước của viên nén TOPAMAX phối hợp với các thuốc chống động kinh khác đang dùng. Sau khi đã phân chia ngẫu nhiên, bệnh nhân bắt đầu được điều trị trong giai đoạn mù đôi. Trong số 5 trên 6 nghiên cứu đó, các bệnh nhân được khởi đầu thuốc điều trị ở liều 100 mg/ngày; sau đó tăng dần liều lên, cứ mỗi 1 tuần hoặc cứ mỗi 2 tuần lại tăng thêm 100 mg hoặc 200 mg/ngày, cho tới khi đạt được liều định sẵn, trừ khi không dung nạp thuốc làm cho không thể tăng liều thêm được. Trong nghiên cứu thứ sáu (119), liều topiramate khởi đầu 25 hoặc 50 mg/ngày, rồi tiếp theo từng tuần tương ứng tăng thêm 25 hoặc 50 mg/ngày cho tới khi đạt được liều đích là 200 mg/ngày. Sau khi chỉnh liều, bệnh nhân được đưa vào giai đoạn ổn định liều 4, 8 hoặc 12 tuần.

Bệnh nhi tuổi 2 tới 16 bị các cơn khởi phát cục bộ

Hiệu quả của topiramate trong điều trị phối hợp trên bệnh nhi từ 2 tới 16 tuổi bị các cơn khởi phát cục bộ đã được xác định trong một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng với giả dược, trong đó có so sánh topiramate và giả dược trên bệnh nhân có tiền sử bị các cơn khởi phát cục bộ, có kèm hoặc không kèm theo các cơn toàn thể hóa thứ phát.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này được dùng tối đa hai thuốc chống động kinh phối hợp với viên nén TOPAMAX hoặc giả dược. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được ổn định ở liều tối ưu của các thuốc chống động kinh đang dùng trong suốt 8 tuần của giai đoạn đầu. Những bệnh nhân trong giai đoạn đầu có ít nhất 6 cơn khởi phát cục bộ, có kèm theo hoặc không kèm theo cơn toàn thể hóa thứ phát, được phân ngẫu nhiên giả dược hoặc viên nén TOPAMAX phối hợp với các thuốc chống động kinh khác đang dùng.

Sau khi đã phân chia ngẫu nhiên, bệnh nhân bắt đầu được điều trị trong giai đoạn mù đôi. Bệnh nhân uống khởi đầu thuốc điều trị 25 hoặc 50 mg/ngày; sau đó tăng dần liều lên, cứ cách 2 tuần lại thêm từ 25 mg cho tới 150 mg/ngày, cho tới khi đạt liều định sẵn 125, 175, 225 hoặc 400 mg/ngày dựa trên cân nặng của bệnh nhân để đạt liều khoảng 6 mg/kg/ngày, trừ khi không dung nạp thuốc làm cho không thể tăng liều thêm được. Sau khi chỉnh liều, bệnh nhân được đưa vào giai đoạn ổn định liều 8 tuần.

Thử nghiệm có đối chứng trên bệnh nhân bị các cơn co cứng – co giật toàn thể nguyên phát

Hiệu quả của topiramate trong điều trị phối hợp các cơn co cứng – co giật toàn thể nguyên phát, trên bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên, đã được xác định trong một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, và có đối chứng giả dược, so sánh liều đơn độc của topiramate và giả dược.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này được dùng tối đa hai thuốc chống động kinh phối hợp với viên nén TOPAMAX hoặc giả dược. Bệnh nhân được ổn định ở liều tối ưu của các thuốc chống động kinh đang dùng trong suốt 8 tuần của giai đoạn đầu. Bệnh nhân trong giai đoạn đầu có ít nhất ba cơn co cứng – co giật toàn thể nguyên phát, thì được phân ngẫu nhiên giả dược hoặc TOPAMAX phối hợp với các thuốc chống động kinh khác đang dùng. Sau khi đã phân chia ngẫu nhiên, bệnh nhân bắt đầu được điều trị trong giai đoạn mù đôi. Bệnh nhân uống liều khởi đầu thuốc điều trị 50 mg/ngày trong 4 tuần; sau đó tăng dần liều lên, cứ cách 2 tuần lại thêm từ 50 mg cho tới 150 mg/ngày cho tới khi đạt được liều định sẵn 175, 225 hoặc 400 mg/ngày, dựa trên cân nặng của bệnh nhân để đạt liều khoảng 6 mg/kg/ngày, trừ khi tình trạng không dung nạp thuốc làm cho không thể tăng liều thêm được. Sau khi chỉnh liều, các bệnh nhân được đưa vào giai đoạn ổn định liều 12 tuần.

Thử nghiệm có đối chứng trên bệnh nhân bị hội chứng Lennox-Gastaut

Hiệu quả của topiramate trong điều trị phối hợp các cơn động kinh liên quan đến hội chứng Lennox - Gastaut, trên bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên đã được xác định trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, và đối chứng với giả dược có so sánh liều đơn độc của topiramate với giả dược.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này được dùng tối đa hai thuốc chống động kinh phối hợp với TOPAMAX hoặc giả dược. Bệnh nhân có ít nhất 60 cơn động kinh trong một tháng trước khi nghiên cứu được ổn định ở liều tối ưu của các thuốc chống động kinh đang dùng trong suốt 4 tuần của giai đoạn đầu. Tiếp sau giai đoạn đầu, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên giả dược hoặc TOPAMAX phối hợp với các thuốc chống động kinh khác đang dùng. Thuốc điều trị được chỉnh liều khởi đầu 1 mg/kg/ngày trong một tuần; sau đó tăng liều lượng lên 3 mg/kg/ngày trong một tuần, sau đó là 6 mg/kg/ngày. Sau khi chỉnh liều, các bệnh nhân được đưa vào giai đoạn ổn định liều 8 tuần. Chỉ số cơ bản đánh giá hiệu quả của thuốc là tỷ lệ phần trăm giảm các cơn đột quỵ (drop attack) và thang điểm đánh giá tổng thể ban đầu về mức độ nặng của các cơn động kinh.

Trong tất cả những thử nghiệm điều trị phối hợp, tỷ lệ giảm tần số các cơn động kinh từ giai đoạn đầu trong suốt thời kỳ mù đôi được đo lường.

Sự giảm phân trả trung <https://tyle.sac.com/dong> kinh và tỷ lệ đáp ứng (số các bệnh nhân có giảm tần số cơn ít nhất là 50%) ở nhóm điều trị trong mỗi nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2. Như đã mô tả ở trên, mức cải thiện tổng thể về độ nặng của cơn động kinh cũng được đánh giá trong thử nghiệm Lennox-Gastaut.

Bảng 2: Hiệu quả điều trị động kinh phối hợp trong các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược

Đề cương quả	Hiệu quả	Giả dược	Liều đích Topiramat (mg/ngày)					≈6 mg/ kg/ngày*
			200	400	600	800	1000	
Cơn động kinh khởi phát cục bộ								
Nghiên cứu ở người lớn								
YD	N	45	45	45	46	--	--	--
Trung vị % giảm		11,6	27,2 ^a	47,5 ^b	44,7 ^c	--	--	--
% đáp ứng		18	24	44 ^d	46 ^d	--	--	--
YE	N	47	--	--	48	48	47	--
Trung vị % giảm		1,7	--	--	40,8 ^c	41,0 ^c	36,0 ^c	--
% đáp ứng		9	--	--	40 ^c	41 ^c	36 ^d	--
Y1	N	24	--	23	--	--	--	--
Trung vị % giảm		1,1	--	40,7 ^e	--	--	--	--
% đáp ứng		8	--	35 ^d	--	--	--	--
Y2	N	30	--	--	30	--	--	--
Trung vị % giảm		-12,2	--	--	46,4 ^f	--	--	--
% đáp ứng		10	--	--	47 ^c	--	--	--
Y3	N	28	--	--	--	28	--	--
Trung vị % giảm		-20,6	--	--	--	24,3 ^c	--	--
% đáp ứng		0	--	--	--	43 ^c	--	--
119	N	91	168	--	--	--	--	--
Trung vị % giảm		20,0	44,2 ^c	--	--	--	--	--
% đáp ứng		24	45 ^c	--	--	--	--	--
Nghiên cứu trên bệnh nhi								
YP	N	45	--	--	--	--	--	41
Trung vị % giảm		10,5	--	--	--	--	--	33,1 ^d
% trẻ đáp ứng		20	--	--	--	--	--	39
Cơ co cứng – co giật toàn thể nguyên phát ^h								
YTC	N	40	--	--	--	--	--	39
Trung vị % giảm		9,0	--	--	--	--	--	56,7 ^d
% trẻ đáp ứng		20	--	--	--	--	--	56 ^c
Hội chứng Lennox-Gastaut ⁱ								
YL	N	49	--	--	--	--	--	46
Trung vị % giảm		-5,1	--	--	--	--	--	14,8 ^d
% trẻ đáp ứng		14	--	--	--	--	--	28 ^g
Cải thiện mức độ nặng của cơn động kinh ^j		28	--	--	--	--	--	52 ^d

So sánh với giả dược: ^a p=0,080; ^b p<0,010; ^c p<0,001; ^d p<0,050; ^e p=0,065; ^f p<0,005; ^g p=0,071;

^h Trung vị % giảm và % đáp ứng được báo cáo ở cơn toàn thể co cứng – co giật;

ⁱ Trung vị % giảm và % đáp ứng đối với cơn đột quy (drop attack), ví dụ cơn co cứng hoặc cơn mất trương lực;

^j Phần trăm các bệnh nhân có sự cải thiện tối thiểu, cải thiện nhiều hoặc rất nhiều so với ban đầu

* Đối với đề cương YP và YTC, liều đích quy định trong đề cương (<9,3 mg/kg/ngày) là liều được chỉ định dựa trên cân nặng của người bệnh để đạt tương đương liều khoảng 6 mg/kg/ngày. Các liều này tương ứng với các liều 125, 175, 225, và 400 mg/ngày.

Các phân tích các dưới nhóm về hiệu quả chống động kinh của viên nén TOPAMAX ở các nghiên cứu này cho thấy không có khác biệt khi tính theo giới, chủng tộc, tuổi, tỷ lệ các cơn lúc ban đầu, hoặc các thuốc chống động kinh dùng đồng thời.

Các thử nghiệm lâm sàng migraine trên người lớn

Chương trình lâm sàng đánh giá hiệu quả của TOPAMAX trong dự phòng migraine bao gồm hai thử nghiệm then chốt đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng giả dược, nhóm song song thực hiện tại Bắc Mỹ (MIGR-001 và MIGR-002). Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả là sự giảm tần suất đau đầu migraine, bằng cách tính sự thay đổi tần số migraine trong 4 tuần, từ giai đoạn đầu sang tới giai đoạn mù đôi trong từng nhóm dùng TOPAMAX so sánh với giả dược trong số bệnh nhân dự định điều trị.

Những kết quả gộp từ hai nghiên cứu then chốt khi đánh giá TOPAMAX ở các liều 50 (N=233), 100 (N=244) và 200 mg/ngày (N= 228), đã cho thấy trung vị (median) phần trăm giảm về tỷ lệ các đợt migraine trung bình hàng tháng lần lượt là 35%, 51% và 49%, so với 21% của nhóm giả dược (N=229). TOPAMAX liều 100 và 200 mg/ngày thì tốt hơn một cách thống kê so với giả dược. Đáng kể, 27% bệnh nhân uống TOPAMAX 100 mg/ngày đã đạt được ít nhất là giảm 75% tần suất migraine, trong khi 52% bệnh nhân đạt ít nhất là giảm 50%.

Một nghiên cứu hỗ trợ thêm MIGR-003, đã chứng minh TOPAMAX 100 mg/ngày tương đương về mặt hiệu quả với propranolol 160 mg/ngày. Không thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tiêu chí chính đánh giá hiệu quả.

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 hoá có hoạt tính liên quan trên lâm sàng.

Topiramat không phải là một chất cảm ứng mạnh với các enzym chuyển hoá 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.

Hấp thu

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 ¹⁴C-topiramat ít nhất là 81%. Thức ăn không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên sinh khả dụng của topiramat.

Phân bố

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.

Chuyển hoá

Topiramat không được chuyển hoá nhiều (~20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramat được chuyển hoá đến 50% ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh là những chất gây cảm ứng các enzym chuyển hoá thuốc. Sáu chất chuyển hoá, 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 hoá chiếm ít hơn 3% của tổng số hoạt tính phóng xạ bài tiết sau khi dùng ¹⁴C-topiramat. Hai chất chuyển hoá, gần như vẫn còn giữ cấu trúc của topiramat, được thử nghiệm và nhận thấy còn ít hoặc 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 hoá của nó là qua thận (ít nhất là 81% của liều dùng). Khoảng 66% của liều dùng ¹⁴C-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.

Topiramát 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 topiramát 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 liều 100 mg hai lần mỗi ngày ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng 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 liều topiramát từ 100 đến 400 mg hai lần mỗi ngày đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin cho thấy nồng độ trong huyết tương của topiramát tăng tỷ lệ với liều.

Dân số đặc biệt

Trẻ em (đến 12 tuổi)

Dược động học của topiramát 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 topiramát trong huyết tương khi dùng cùng một liều mg/kg có thể thấp hơn 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.

Người cao tuổi

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

Suy thận

Độ thanh thải ở thận và huyết tương của topiramát 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 topiramát 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 dài 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 (xem *Liều dùng và cách dùng – Các khuyến cáo chung về liều dùng TOPAMAX trên nhóm các bệnh nhân đặc biệt, Suy thận*). Topiramát 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 topiramát dưới mức cần thiết để duy trì hiệu quả chống co giật. Có thể cần bổ sung thêm liều của topiramát trong lúc chạy thận để tránh việc giảm quá nhanh nồng độ topiramát 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 topiramát trên bệnh nhân đang được chạy thận.

Suy gan

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

THÔNG TIN PHI LÂM SÀNG

Dùng topiramát trong thời gian ngắn và dài ở chuột nhắt, chuột cống, chó, và thỏ cho thấy topiramát dung nạp tốt. Quan sát thấy sự tăng sinh các tế bào biểu mô ở dạ dày chỉ ở các loài gặm nhấm và chuột cống, có thể trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị 9 tuần.

Gây ung thư và đột biến

Các khối u cơ trơn bàng quang chỉ gặp ở chuột nhắt (khi uống liều lên đến 300 mg/kg trong 21 tháng) và chỉ xuất hiện với loài này. Vì không có sự tương ứng với người, nên không có sự tương quan về lâm sàng. Không có phát hiện như vậy trong nghiên cứu tính chất sinh ung thư ở chuột cống (khi dùng liều uống đến 120 mg/kg/ngày trong 24 tháng). Các tác động khác của topiramát về độc tính và bệnh học được ghi nhận trong các nghiên cứu này có thể có liên quan đến việc gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc yếu hoặc ức chế anhydrase carbonic yếu.

Nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* định lượng đột biến gen, topiramát không có nguy cơ gây độc tính gen.

Độc tính trên hệ sinh sản và phát triển

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh, topiramát có những tác dụng gây quái thai ở một số loài động vật được nghiên cứu (chuột nhắt, chuột cống và thỏ). Ở chuột nhắt, trọng lượng của bào thai và sự cốt hoá xương giảm ở liều 500 mg/kg/ngày song song cùng với độc tính trên chuột mẹ. Nói chung, số bào thai dị tật tăng ở chuột nhắt trong tất cả các nhóm dùng thuốc (20, 100 và 500 mg/kg/ngày), nhưng không thấy sự khác biệt đáng kể hoặc các liên quan giữa đáp ứng-liều lượng trong dị tật toàn bộ hoặc dị tật đặc trưng, điều này cho thấy rằng các yếu tố khác, như là độc tính trên chuột mẹ, có thể liên quan đến cơ chế gây quái thai.

Ở chuột cống, độc tính trên phôi/bào thai và trên chuột mẹ có liên quan đến liều (giảm trọng lượng bào thai và/hoặc sự cốt hoá xương) quan sát thấy ở liều thấp đến 20 mg/kg/ngày, với tác động gây quái thai (dị tật ở ngón tay, ngón chân và chi) ở liều ≥ 400 mg/kg/ngày. Ở thỏ, độc tính ở thỏ mẹ liên quan đến liều lượng được ghi nhận ở liều thấp tới 10 mg/kg/ngày với độc tính trên phôi thai/bào thai (tử vong tăng) ở liều thấp đến 35 mg/kg/ngày, và tác động gây quái thai (dị tật ở đốt sống và xương sườn) ở liều 120 mg/kg/ngày.

Tác động gây quái thai ở chuột cống và ở thỏ giống nhau so với những điều quan sát được với các chất ức chế anhydrase carbonic, mà không có liên quan đến những dị tật ở người. Các tác động trên sự tăng trưởng cũng được cho thấy bởi trọng lượng chuột con thấp hơn khi sinh và trong suốt giai đoạn bú mẹ từ những con chuột cống mẹ dùng thuốc ở liều 20 hoặc 100 mg/kg/ngày trong suốt giai đoạn thai kỳ và cho con bú. Ở chuột cống, topiramát qua được hàng rào nhau thai.

Trên những con chuột cống chưa trưởng thành, cho dùng topiramát uống ở liều tới 300 mg/kg/ngày trong suốt thời kỳ phát triển tương ứng với thời sơ sinh, thời thơ ấu và thời niên thiếu, đã gây ra độc tính tương tự ở động vật trưởng thành (giảm ăn uống kèm theo giảm cân nặng, phì đại tế bào gan dạng trung tâm tiểu thùy, và phì đại nhú tiểu (urothelial) nhẹ ở bên trong bàng quang). Không có tác dụng liên quan nào lên sự phát triển của xương dài (xương chày) hoặc mật độ khoáng của xương (xương đùi), thời kỳ trước khi cai sữa, và sự phát triển của cơ quan sinh sản, sự phát triển về thần kinh (bao gồm cả đánh giá về trí nhớ và khả năng học tập), khả năng giao phối và thụ thai, hay các thông số mở tử cung.

Khả năng sinh sản

Mặc dù liều thấp 8 mg/kg/ngày gây độc tính trên chuột cống bố và mẹ, không quan sát thấy ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, ở chuột cống đực và cái với liều lên đến 100 mg/kg/ngày.

TÍNH TƯƠNG KỶ

Không áp dụng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ XỬ LÝ KHÁC

Không có yêu cầu đặc biệt.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: CILAG AG

Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, THỤY SỸ.

Cơ sở đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

VPĐD Janssen - Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh.

ĐT: +84 28 38214828

E-mail: jacvndrugssafety@its.jnj.com

Tài liệu tham khảo: CCDS 17Sep2018 và EU PI 26Oct2018.

Phiên bản: PI_Topamax_25, 50 mg_EU PI 26Oct2018_v1

Ngày sửa đổi: 25/12/2018

Janssen