

82196

LABELLING

Artwork of secondary packaging:

BỘ Y TẾ  
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
 ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/02/2017



### LABELLING

Artwork of primary packaging:

BN: 00AS000

<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen	<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen
Cilag AG, Thụy Sĩ	
<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen	<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen
Cilag AG, Thụy Sĩ	
<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen	<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen
Cilag AG, Thụy Sĩ	
<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen	<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen
Cilag AG, Thụy Sĩ	
<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen	<b>Topamax® 25</b> Topiramate 25 mg janssen
33591A	
EXP: 00.00.0000	

**CILAG LIMITED THAI LAN**  
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

*DT*

# TOPAMAX<sup>®</sup>

(topiramát)



**Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.**

## THÀNH PHẦN

Viên nén bao phim.

Viên nén được khắc, chạm hoặc dập nổi.

### Viên nén 25 mg

Viên nén tròn, màu trắng, có chữ "TOP" trên một mặt; mặt còn lại có số "25". Mỗi viên nén có chứa 25 mg Topiramát.

### Viên nén 50 mg

Viên nén tròn, màu vàng nhạt, có chữ "TOP" trên một mặt; mặt còn lại có số "50". Mỗi viên nén có chứa 50 mg Topiramát.

## Tá dược:

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

**Vỏ bao phim:** Sáp Carnauba, OPADRY<sup>®</sup> trắng, vàng, hồng có chứa các thành phần sau: hypromellose, polyethylen glycol, polysorbat, oxyd sắt tổng hợp (chi với lớp bao màu vàng và hồng), titan dioxyd.

## CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu cho người lớn 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 và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị cơn động kinh khởi phát cục bộ, có kèm hoặc không kèm động kinh toàn thể 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.

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

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

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, sử dụng thêm TOPAMAX 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.

### Liều dùng

Nên khởi đầu liều thấp và chỉnh liều sau đó để đạt được mức liều có hiệu quả.

### **Động kinh - điều trị phối hợp**

#### Người lớn

Nên khởi đầu với liều 25 tới 50 mg vào mỗi buổi tối trong một tuần. Đã có báo việc 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 tới 50 mg/ngày và chia làm 2 lần uống mỗi



ngày. Việc chỉnh liều phải dựa vào đáp ứng lâm sàng. 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, mức liều 200 mg là có hiệu quả và là liều thấp nhất được nghiên cứu. Vì vậy, liều này có thể được xem như là liều tối thiểu đạt hiệu quả. Liều dùng thông thường hàng ngày là 200 đến 400 mg, chia làm hai lần. Một số bệnh nhân đã được dùng ở liều cao 1600 mg/ngày.

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 - Suy thận*).

#### Trẻ em từ 2 tuổi trở lên

Tổng liều dùng hàng ngày của TOPAMAX khi điều trị phối hợp được khuyến cáo khoảng 5 đến 9 mg/kg/ngày, chia làm hai lần. Việc chỉnh liều nên được khởi đầu bằng 25 mg (hoặc thấp hơn, dựa trên phạm vi 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 cách mỗi 1 hoặc 2 tuần nên tăng liều trong giới hạn khoảng 1 đến 3 mg/kg/ngày (chia làm hai lần uống). Việc chỉnh liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng.

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

#### **Động kinh - Đơn trị liệu**

Khi ngừng các thuốc chống động kinh phối hợp để đạt được đơn trị liệu bằng topiramat, nên xem xét đến những tác động có thể có của việc này trên sự kiểm soát cơn động kinh. Liều của các thuốc chống động kinh điều trị phối hợp được khuyến cáo giảm từ từ 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 (Xem *Cảnh báo và Thận trọng - Ngừng thuốc TOPAMAX*).

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

#### Người lớn

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

Liều khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramat ở người lớn trong khoảng 100 đến 200 mg/ngày chia làm 2 lần và 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 từ 6 tuổi trở lên

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

Liều khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramat ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên là từ 100 đến 400 mg/ngày. Trẻ em mới được chẩn đoán cơn động kinh khởi phát cục bộ đã dùng liều lên đến 500 mg/ngày.

#### **Đau nửa đầu**

##### **Người lớn**

Tổng liều khuyên dùng mỗi ngày của topiramat trong điều trị dự phòng đau nửa đầu là 100 mg/ngày, chia làm 2 lần. 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 thì nên kéo dài hơn khoảng thời gian giữa các lần điều chỉnh liều. Ở một số bệnh nhân đã có hiệu quả với tổng liều hằng ngày 50 mg/ngày. Một số bệnh nhân đã sử dụng tổng liều hằng ngày lên đến 200 mg/ngày. Liều và tốc độ chỉnh liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng. (Xem *Đặc tính dược lực học – Các thử nghiệm lâm sàng đau nửa đầu*).

### **Bệnh nhân đặc biệt**

#### **Suy thận**

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 70 mL/phút), nên thận trọng khi uống topiramat bởi độ thanh thải của topiramat ở thận và huyết tương giảm. Bệnh nhân suy thận 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 TOPAMAX bị loại khỏi huyết tương khi chạy thận nhân tạo, nên bổ sung thêm nửa liều TOPAMAX thường dùng hằng 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**

Topiramat nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan (Xem *Đặc tính dược động học – Dân số đặc biệt, Suy gan*).

#### **Cách dùng**

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

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

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dự phòng đau nửa đầu 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**

#### **Ngừng thuốc TOPAMAX**

Trên những bệnh nhân có hay không có tiền sử có cơn co giật, hay động kinh, phải ngừng từ các thuốc chống động kinh, bao gồm cả TOPAMAX, nhằm giảm thiểu nguy cơ bị cơn động kinh, hoặc nguy cơ tăng tần số cơn động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng, cứ mỗi một tuần lại giảm liều uống hàng ngày 50 tới 100 mg đối với người lớn bị động kinh, và 25 tới 50 mg đối với người lớn đang dùng TOPAMAX đến 100 mg/ngày cho dự phòng đau nửa đầu. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em, TOPAMAX được giảm liều từ từ trong khoảng thời gian 2 tới 8 tuần. Trong những trường hợp mà vì lý do y khoa nên buộc phải ngừng TOPAMAX nhanh chóng, khuyến cáo phải theo dõi một cách thích hợp.

#### **Bệnh nhân suy thận**

Đường thải trừ chủ yếu của topiramat dạng không đổi và các chất chuyển hóa của nó là qua thận. Sự thải trừ qua thận phụ thuộc chức năng của thận và không phụ thuộc vào tuổi tác. Những bệnh nhân bị suy thận ở mức độ trung bình hoặc nặng có thể cần 10 đến 15 ngày để nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được trạng thái ổn định trong khi ở người bệnh có chức năng thận bình thường chỉ cần từ 4 đến 8 ngày.

Đối với tất cả các bệnh nhân, chế độ chỉnh liều phải theo sự hướng dẫn bởi đáp ứng lâm sàng (chẳng hạn như kiểm soát cơn động kinh, tránh các tác dụng ngoại ý) và lưu ý người bệnh đã



biết có suy thận có thể cần một thời gian dài hơn để nồng độ thuốc đạt được trạng thái hằng định tại mỗi liều. (Xem *Liều dùng và cách dùng – Bệnh nhân đặc biệt, Suy thận & Đặc tính dược động học – Dân số đặc biệt, Suy thận*).

#### Sử bù nước

Giảm tiết mồ hôi và không tiết mồ hôi đã được báo cáo là có liên quan đến việc 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 (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Việc dùng nước đầy đủ trong khi đang dùng topiramát là điều rất quan trọng. Dùng nước có thể làm giảm nguy cơ bị sỏi thận (xem *Cảnh báo và Thận trọng – Bệnh sỏi thận*). Dùng đủ nước trước và trong các hoạt động, như tập luyện hay ở nơi có nhiệt độ cao, có thể làm giảm nguy cơ bị các tác dụng ngoại ý liên quan tới nhiệt (xem *Tác dụng không mong muốn*).

#### Rối loạn khí sắc/trầm cảm

Có sự gia tăng rối loạn khí sắc và trầm cảm được ghi nhận trong thời gian điều trị với topiramát.

#### Tự tử/ Có ý định tự tử

Tăng nguy cơ tự tử trong ý nghĩ hoặc hành vi ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc chống động kinh, bao gồm TOPAMAX, cho bất kỳ chỉ định nào. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược của các thuốc chống động kinh cho thấy tăng nguy cơ có ý định tự tử hay hành vi tự tử (0,43% ở các thuốc chống động kinh so với 0,24% giả dược). Cơ chế của nguy cơ này không biết rõ.

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 topiramát (46 trong số 8652 bệnh nhân được điều trị) so với 0,2% điều trị với giả dược (8 trong số 4045 bệnh nhân). Một trường hợp tự tử được báo cáo trong một thử nghiệm mù đôi ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực dùng topiramát.

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 một cách thích hợp. Nên khuyên bệnh nhân (và người nhà bệnh nhân khi cần thiết) cần có tư vấn y khoa ngay lập tức khi có các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử.

#### Sỏi thận

Một số bệnh nhân, đặc biệt là những người có khả năng bị sỏi thận, có thể tăng nguy cơ hình thành sỏi thận và bị các triệu chứng, dấu hiệu 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 (Xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác – Các loại tương tác khác, Các thuốc có khả năng gây sỏi thận*).

#### Suy gan

Ở người suy gan, topiramát nên được dùng thận trọng, vì độ thanh thải của topiramát có thể bị giảm. (Xem *Liều dùng và cách dùng – Bệnh nhân đặc biệt, Suy gan & Đặc tính dược động học – Dân số đặc biệt, Suy gan*)

#### Cận thị cấp và Glôcôm góc đóng thứ phát

Một hội chứng bao gồm cận thị cấp với Glôcôm góc đóng thứ phát đã được báo cáo ở bệnh nhân uống TOPAMAX. 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 với tràn dịch trên mi dẫn đến chiếm chỗ phía trước thủy tinh thể và mỏng mắt với Glôcôm góc đóng thứ phát. Các triệu chứng điển hình thường xảy ra trong vòng 1 tháng đầu dùng TOPAMAX. Trái với Glôcôm góc hẹp nguyên phát rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, Glôcôm góc đóng thứ phát liên quan tới topiramát gặp ở bệnh nhân nhi cũng như ở người

lớn. Điều trị bao gồm ngừng TOPAMAX 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.

#### Các khiếm khuyết thị giác

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

#### Toan chuyển hóa

Tăng clo trong máu, không có khoảng trống anion, toan chuyển hóa (ví dụ: giảm bicarbonat huyết tương dưới mức giới hạn bình thường mà không có kiềm hô hấp) có liên quan với việc điều trị với topiramate. Giảm bicarbonat huyết tương là do hiệu quả ức chế của topiramate trên men carbonic anhydrase thận. Nhìn chung tình trạng giảm bicarbonat này xảy ra ở giai đoạn sớm của việc điều trị mặc dù nó vẫn có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Mức độ giảm thường từ nhẹ tới trung bình (giảm trung bình là 4 mmol/L ở liều 100 mg/ngày hay nhiều hơn ở người lớn và khoảng 6 mg/kg/ngày ở bệnh nhân nhi). Hiếm khi mức độ giảm đến trị số còn dưới 10 mmol/L. Các tình trạng hay việc 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 ketone, hoặc sử dụng một số thuốc nhất định) có thể làm tăng thêm tác động giảm bicarbonat của topiramate.

Toan chuyển hóa mạn tính ở bệnh nhân nhi có thể làm giảm tốc độ phát triển. Ảnh hưởng của topiramate lên sự tăng trưởng và những dị tật liên quan đến xương chưa được kiểm tra một cách hệ thống ở bệnh nhân nhi hoặc người lớn.

Phụ thuộc vào từng hoàn cảnh mà các đánh giá thích hợp bao gồm cả đánh giá mức độ bicarbonat huyết thanh được khuyến cáo khi điều trị với topiramate. Nếu toan chuyển hóa xuất hiện và kéo dài, cân nhắc giảm liều hoặc có thể ngừng sử dụng topiramate (ngừng liều giảm dần).

#### Bổ sung chất dinh dưỡng

Có thể xem xét việc cung cấp thực phẩm bổ sung hoặc tăng chế độ ăn, nếu bệnh nhân giảm cân trong khi dùng thuốc này.

#### Suy giảm nhận thức

Suy giảm nhận thức trong bệnh động kinh là do nhiều yếu tố, có thể do bệnh lý nền, do bệnh động kinh hoặc do điều trị động kinh. Đã có những báo cáo trong y văn về suy giảm chức năng nhận thức ở người lớn khi điều trị với topiramate mà đã phải yêu cầu giảm liều hoặc ngừng điều trị. Tuy nhiên, những nghiên cứu về tác động lên nhận thức ở trẻ em đã được điều trị với topiramate là 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 topiramate (xem *Tác dụng không mong muốn*). Nguy cơ tăng ammoniac huyết khi dùng topiramate xảy ra liên quan đến liều.

Tăng ammoniac huyết được báo cáo thường xuyên hơn khi dùng đồng thời topiramate với acid valproic (Xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Các triệu chứng lâm sàng của bệnh não do tăng ammoniac huyết gồm các thay đổi cấp tính mức độ tỉnh táo và/hoặc chức năng nhận thức với biểu hiện là tình trạng hôn mê. Trong đa số các trường hợp, bệnh não do tăng ammoniac huyết giảm khi ngừng điều trị. 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 topiramate, nên nghĩ đến bệnh não do tăng ammoniac huyết và đo nồng độ ammoniac.



**Bất dung nạp lactose**

Viên nén TOPAMAX chứa lactose. Không nên dùng thuốc này trên các bệnh nhân không có khả năng dung nạp lactose trong các bệnh về di truyền hiếm gặp, thiếu hụt Lapp lactose hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose.

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

(Đối với mục tiêu của phần này, liều không gây ảnh hưởng là liều không làm thay đổi quá 15%)

***Tác động của TOPAMAX với các thuốc chống động kinh khác***

Việc phối hợp thêm TOPAMAX khi đang điều trị với 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, việc phối hợp thêm 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, thì nên kiểm tra nồng độ của phenytoin.

Có một nghiên cứu về tương tác dược động học trên bệnh nhân động kinh đã cho thấy nếu đang dùng lamotrigin, khi thêm topiramate ở liều 100-400 mg/ngày cũng 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 topiramate 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).

***Tác động của các thuốc chống động kinh khác trên TOPAMAX***

Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ huyết tương của TOPAMAX. Khi phối hợp thêm hoặc ngừng phenytoin hay carbamazepin trong khi đang điều trị với TOPAMAX có thể cần chỉnh liều dùng của TOPAMAX. Việc 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:

Dùng chung các thuốc chống động kinh khác	Nồng độ các thuốc chống động kinh khác	Nồng độ TOPAMAX
Phenytoin	↔**	↓ (48%)
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓ (40%)
Acid Valproic	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Không ảnh hưởng trên nồng độ huyết tương (thay đổi ≤ 15%)  
\*\* = Nồng độ gia tăng tùy từng cá nhân  
↓ = Nồng độ 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 thanh 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 thêm vào hay ngừng dùng ở những người bệnh đang điều trị với digoxin, cần chú ý kiểm tra thường kỳ digoxin trong huyết thanh.

#### Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

Việc dùng chung TOPAMAX với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng, vì vậy khuyến cáo TOPAMAX không dùng chung với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

#### Các thuốc tránh thai đường uống

Trong nghiên cứu tương tác dược động học ở những người tình nguyện khoẻ 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 50-200 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 ngừa thai uống. Trong 1 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 đang uống acid valproic. Ở cả 2 nghiên cứu, TOPAMAX (50 mg/ngày đến 800 mg/ngày) không ảnh hưởng đáng kể lên phơi nhiễm với NET. Mặc dù trong khoảng liều TOPAMAX từ 200- 800 mg/ngày, phơi nhiễm EE có sự suy giảm phụ thuộc liều, nhưng trong khoảng liều TOPAMAX từ 50-200 mg/ngày, 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. Khả năng làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống và tăng nguy cơ xuất huyết đột xuất nên được chú ý 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 về việc 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 khoẻ mạnh, quan sát thấy có sự giảm phơi nhiễm hệ thống với lithium (18% diện tích dưới đường cong nồng độ huyết thanh – AUC), khi dùng cùng topiramate 200 mg/ngày. Ở những bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, dược động học của lithium không bị ảnh hưởng trong thời gian điều trị với topiramate 200mg/ngày; tuy nhiên, sau khi dùng topiramate tới mức 600 mg/ngày thì có tăng phơi nhiễm hệ thống (26% AUC). Khi dùng chung với topiramate, cần phải theo dõi nồng độ lithium.

#### Risperidon

Các nghiên cứu tương tác giữa thuốc - thuốc trên người tình nguyện khoẻ mạnh và người bệnh bị rối loạn lưỡng cực, trong điều kiện dùng đơn liều, và đa liều, cho kết quả tương tự nhau. Khi dùng chung với topiramate, ở những liều topiramate 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 (liều từ 1 đến 6 mg/ngày). Có thay đổi rất ít về dược động học của toàn bộ phần bán hoạt tính (risperidon và 9-hydroxyrisperidon), và không thấy có thay đổi về dược động học của 9-hydroxyrisperidon. Không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trong phơi nhiễm hệ thống của toàn bộ phần bán hoạt tính của risperidon, hay topiramate, do vậy tương tác thuốc giữa hai thuốc này không có ý nghĩa lâm sàng.

#### Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc ở trên người tình nguyện khoẻ mạnh, nhằm đánh giá dược động học trong trạng thái ổn định của HCTZ (liều 25 mg mỗi 24 giờ) và topiramate (96 mg mỗi 12 giờ), khi dùng đơn độc, hay kết hợp với nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy  $C_{max}$  của topiramate tăng 27% và AUC tăng 29% khi phối hợp thêm với HCTZ. Ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi này chưa rõ. Điều trị phối hợp HCTZ với topiramate 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 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 của tác động của topiramat lên dược động học của metformin là chưa rõ. Sự thanh thải qua huyết tương khi uống topiramat giảm khi dùng kèm với metformin. Mức độ thay đổi của sự thanh thải thì không được biết rõ. Ý nghĩa lâm sàng của tác động của metformin đối với dược động học của topiramat thì không rõ. Khi TOPAMAX được dùng phối hợp hay ngừng ở bệnh nhân đang điều trị metformin, phải đặc biệt chú ý theo dõi thường xuyên để kiểm soát thích hợp tình trạng bệnh tiểu đường.

#### 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 pioglitazon và topiramat khi dùng đơn độc hay 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, thấy có 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 không biết rõ. Khi đang điều trị pioglitazon mà thêm TOPAMAX, hay khi đang điều trị TOPAMAX mà thêm pioglitazon, thì phải chú ý theo dõi bệnh nhân thường xuyên để kiểm soát tình trạng bệnh tiểu đường một cách thích hợp.

#### Glyburid

Nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc được thực hiện ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 để đánh giá về dược động học ở trạng thái ổn định của glyburid (5 mg/ngày) dùng đơn độc hay dùng đồng thời với topiramat (150 mg/ngày). Thấy có giảm 25%  $AUC_{24}$  của glyburid 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 glyburid. Khi đang điều trị glyburid mà thêm topiramat, hay khi đang điều trị topiramat mà thêm glyburid, thì phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đều đặn, 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 bị 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 vốn dung nạp với từng thuốc nếu dùng đơn độc, người ta thấy có hiện tượng tăng amoniac máu có thể có hoặc không kèm theo bệnh não. Trong đa số các trường hợp, các triệu chứng và dấu hiệu sẽ giảm bớt đi khi ngừng một trong hai thuốc (xem *Cảnh báo và Thận trọng và Tác dụng không mong muốn*). Phản ứng bất lợi này không phải là do tương tác dược động học.



Giảm thân nhiệt, được định nghĩa là sự giảm không có chủ đích nhiệt độ cơ thể xuống dưới 35°C, đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng đồng thời topiramát và acid valproic (VPA) có hoặc không kết hợp với tăng ammoniac máu. Phản ứng bất lợi này ở những bệnh nhân dùng đồng thời topiramát và valproat có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị với topiramát hoặc sau khi tăng liều hàng ngày của topiramát.

Các nghiên cứu tương tác dược động học thuốc bổ sung

Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá các tương tác dược động học có thể có giữa topiramát và các thuốc khác. Sự thay đổi  $C_{max}$  hay AUC do tương tác được tóm tắt dưới đây. Cột thứ 2 (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 1 khi dùng kết hợp với topiramát. Cột thứ 3 (nồng độ topiramát) mô tả sự dùng chung của các thuốc được liệt kê trong cột 1 sẽ ảnh hưởng nồng độ topiramát như thế nào.

DT

Tóm tắt các kết quả từ các nghiên cứu tương tác dược động học thuốc bổ sung		
Thuốc phối hợp	Nồng độ các thuốc phối hợp <sup>a</sup>	Nồng độ topiramát <sup>a</sup>
Amitriptylin	↔ Tăng 20% nồng độ cực đại và diện tích dưới đường cong của chất chuyển hóa nortriptylin	NS
Dihydroergotamin (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	↔
Haloperidol	↔ Tăng 31% diện tích dưới đường cong của chất chuyển hóa bị giảm	NS
Propranolol	↔ Tăng 17% nồng độ cực đại đối với 4-OH propranolol (TPM 50mg mỗi 12 giờ)	Tăng 9% và 16% nồng độ cực đại, Tăng 9% và 17% diện tích dưới đường cong (tương ứng với 40mg và 80mg propranolol mỗi 12giờ)
Sumatriptan (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Giảm 25% diện tích dưới đường cong của diltiazem và giảm 18% trong DEA, và ↔ cho DEM*	Tăng 20% diện tích dưới đường cong
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	Tăng 16% diện tích dưới đường cong (TPM 50 mg mỗi 12 giờ) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> Giá trị phần trăm là thay đổi của nồng độ cực đại hoặc diện tích dưới đường cong trung bình tương ứng với đơn trị liệu  
↔ = Không ảnh hưởng trên nồng độ cực đại và diện tích dưới đường cong (thay đổi ≤ 15%) so với hoạt chất ban đầu  
NS = Không có nghiên cứu  
\*DEA = des acetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem  
<sup>b</sup> Diện tích dưới đường cong 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

## PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ có thai

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

Dữ liệu từ tổ chức kiểm soát thai sản của Anh và tổ chức kiểm soát thai sản có điều trị thuốc chống động kinh của Bắc Mỹ (NAAED) chỉ ra rằng trẻ sơ sinh khi đã phơi nhiễm với topiramát đơn trị liệu trong 3 tháng đầu thai kỳ có thể bị tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (ví dụ khuyết tật sọ và mặt như sứt môi/hở vòm miệng, dị tật lỗ tiêu thấp, và những bất thường liên quan đến các hệ thống khác của cơ thể). Dữ liệu từ tổ chức kiểm soát thai sản NAAED chỉ ra

rằng tỷ lệ dị tật bẩm sinh của nhóm dùng topiramat đơn trị liệu cao gấp 3 lần nhóm không dùng thuốc chống động kinh. Hơn nữa, tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân (< 2500 g) trên nhóm điều trị bằng topiramat cũng cao hơn so với nhóm tham chiếu.

Ngoài ra, dữ liệu từ các tổ chức này và từ các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng, có sự tăng nguy cơ quái thai liên quan đến việc sử dụng thuốc chống động kinh trong nhóm điều trị kết hợp so với nhóm đơn trị liệu.

Khuyến cáo phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp và lựa chọn các liệu pháp thay thế.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng 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 bệnh nhân cho thấy có sự tiết nhiều topiramat vào sữa mẹ. Vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên cần quyết định là ngừng/ tránh dùng topiramat hay ngừng cho con bú, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. (Xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*).

#### **Chỉ định động kinh**

Trong thời kỳ mang thai, topiramat nên được kê đơn sau khi thông báo đầy đủ cho người mẹ về nguy cơ của chứng động kinh không kiểm soát đối với phụ nữ mang thai và nguy cơ tiềm tàng với bào thai do thuốc.

#### **Chỉ định dự phòng đau nửa đầu**

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 hiệu quả (Xem mục *Chống chỉ định và Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

#### **ẢNH HƯỞNG TRÊN 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. TOPAMAX tác động trên hệ thần kinh trung ương, 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**

Các phản ứng bất lợi được trình bày thông qua phần này. Các phản ứng bất lợi là các biến cố bất lợi đã được cân nhắc có sự liên quan hợp lý với việc sử dụng topiramat dựa trên đánh giá toàn diện các thông tin biến cố bất lợi có sẵn. Mọi quan hệ nhân - quả của topiramat không thể được thiết lập một cách tin cậy với các trường hợp riêng rẽ. Hơn nữa, bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện dưới các điều kiện biến đổi rộng rãi, tỷ lệ các phản ứng bất lợi được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh các tỷ lệ quan sát được trong thực hành lâm sàng.

#### **Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng**

Tính an toàn của TOPAMAX đã được đánh giá qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng gồm 4111 bệnh nhân (3182 dùng TOPAMAX và 929 dùng giả dược) từ 20 thử nghiệm mù đôi, và 2847 bệnh nhân từ 34 thử nghiệm nhãn mờ, tương ứng, 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 với hội chứng Lennox-Gastaut, các thể động kinh mới hoặc vừa mới được chẩn đoán, hoặc đau nửa đầu. Thông tin trình bày trong mục này được lấy từ dữ liệu chung.

Đa số các phản ứng bất lợi là ở mức độ từ nhẹ cho tới trung bình.



**Dữ liệu nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược trong các thử nghiệm điều trị phổi hợp bệnh động kinh – ở bệnh nhân người lớn**

Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo  $\geq 1\%$  trên bệnh nhân người lớn điều trị bằng TOPAMAX trong các thử nghiệm điều trị phổi hợp bệnh động kinh kiểu mù đôi, có đối chứng với giả dược, được trình bày trong Bảng 1. Các phản ứng bất lợi của thuốc có tần suất  $>5\%$  ở phạm vi liều khuyến cáo (200 tới 400 mg/ngày) trên người lớn trong các nghiên cứu điều trị phổi hợp bệnh động kinh kiểu mù đôi, có đối chứng với giả dược, xếp theo thứ tự tần số giảm dần là: buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, kích thích, giảm cân, tâm thần chậm chạp, dị cảm, nhìn đôi, bất thường về phổi hợp vận động, buồn nôn, rung giật nhãn cầu, lơ đãng, biếng ăn, rối loạn vận ngôn, nhìn mờ, giảm ngon miệng, suy giảm trí nhớ và tiêu chảy.

D

**Bảng 1: Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất  $\geq 1\%$  của TOPAMAX- Ở bệnh nhân người lớn trong các nghiên cứu điều trị phối hợp bệnh động kinh kinh kê u mù đôi, có đối chứng với giả dược**

Hệ thống/ Cơ quan Phản ứng bất lợi	TOPAMAX 200-400 mg/ngày (N=354) %	TOPAMAX 600-1000 mg/ngày (N=437) %	GIÁ DƯỢC (N=382) %
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>			
Biếng ăn	5,4	6,2	1,8
Giảm ngon miệng	5,1	8,7	3,7
<b>Rối loạn tâm thần</b>			
Tâm thần chậm chạp	8,2	19,5	3,1
Rối loạn về ngôn ngữ diễn đạt	4,5	9,4	1,6
Trạng thái lú lẫn	3,1	5,0	0,8
Trầm cảm	3,1	11,7	3,4
Mất ngủ	3,1	6,4	4,5
Gây hân	2,8	3,2	1,8
Kích động	1,7	2,3	1,3
Giận dữ	1,7	2,1	0,5
Lo lắng	1,7	6,6	2,9
Mất định hướng	1,7	3,2	1,0
Thay đổi khí sắc	1,7	4,6	1,0
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>			
Buồn ngủ	17,8	17,4	8,4
Chóng mặt	16,4	34,1	13,6
Dị cảm	8,2	17,2	3,7
Bất thường phối hợp	7,1	11,4	4,2
Rung giật nhãn cầu	6,2	11,7	6,8
Lờ đờ	5,6	8,0	2,1
Loạn vận ngôn	5,4	6,2	1,0
Giảm trí nhớ	5,1	10,8	1,8
Rối loạn chú ý	4,5	11,9	1,8
Run	4,0	9,4	5,0
Quên	3,4	5,3	1,0
Rối loạn thăng bằng	3,4	3,9	2,4
Giảm cảm giác	3,1	5,9	1,0
Run khi cử động có chủ ý	3,1	4,8	2,9
Loạn vị giác	1,4	4,3	0,8
Sa sút tâm thần	1,4	5,0	1,3
Rối loạn ngôn ngữ	1,1	2,7	0,5
<b>Rối loạn mắt</b>			
Nhìn đôi	7,3	12,1	5,0
Nhìn mờ	5,4	8,9	2,4
Rối loạn thị giác	2,0	1,4	0,3
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>			
Buồn nôn	6,8	15,1	8,4
Tiêu chảy	5,1	14,0	5,2
Đau bụng trên	3,7	3,9	2,1
Táo bón	3,7	3,2	1,8

**Bảng 1: Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất  $\geq 1\%$  của TOPAMAX- Ở bệnh nhân người lớn trong các nghiên cứu điều trị phối hợp bệnh động kinh kiểu mù đôi, có đối chứng với giả dược**

Hệ thống/ Cơ quan Phản ứng bất lợi	TOPAMAX 200-400 mg/ngày (N=354) %	TOPAMAX 600-1000 mg/ngày (N=437) %	GIÁ DƯỢC (N=382) %
Khó chịu vùng dạ dày	3,1	3,2	1,3
Khó tiêu	2,3	3,0	2,1
Khô miệng	1,7	3,7	0,3
Đau bụng	1,1	2,7	0,8
<b>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</b>			
Đau cơ	2,0	2,5	1,3
Cơ thất cơ	1,7	2,1	0,8
Đau cơ xương vùng lồng ngực	1,1	1,8	0,3
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc</b>			
Mệt mỏi	13,0	30,7	11,8
Kích thích	9,3	14,6	3,7
Suy nhược	3,4	3,0	1,8
Rối loạn dáng đi	1,4	2,5	1,3
<b>Các chỉ số khác</b>			
Giảm cân	9,0	11,9	4,2

Liều khuyến cáo trong điều trị phối hợp bệnh động kinh ở người lớn là 200 – 400 mg/ngày

**Dữ liệu nghiên cứu mù đôi, đối chứng với giả dược trong các nghiên cứu điều trị phối hợp bệnh động kinh trên bệnh nhân nhi**

Các phản ứng bất lợi (ADR) được báo cáo  $>2\%$  ở trẻ từ 2- 16 tuổi khi điều trị với TOPAMAX trong các thử nghiệm điều trị phối hợp bệnh động kinh mù đôi đối chứng giả dược được trình bày ở Bảng 2. Các phản ứng bất lợi có tần suất  $> 5\%$  ở liều dùng khuyến cáo (5-9 mg/kg/ngày) theo thứ tự tần suất giảm dần gồm giảm ngon miệng, mệt mỏi, buồn ngủ, lơ đãng, kích thích, rối loạn chú ý, giảm cân, gây hấn, phát ban, hành vi bất thường, biếng ăn, rối loạn thăng bằng và táo bón.



**Bảng 2: Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo với tần suất  $\geq 2\%$  ở bệnh nhân nhi được điều trị phối hợp với TOPAMAX bệnh động kinh trong các nghiên cứu mù đôi đối chứng với giả dược**

Hệ thống/ cơ quan Phản ứng bất lợi	TOPAMAX (N=104) %	GIÁ DƯỢC (N=102) %
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>		
Giảm ngon miệng	19,2	12,7
Chán ăn	5,8	1,0
<b>Rối loạn tâm thần</b>		
Gây hấn	8,7	6,9
Hành vi bất thường	5,8	3,9
Trạng thái lú lẫn	2,9	2,0
Thay đổi khí sắc	2,9	2,0
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>		
Buồn ngủ	15,4	6,9
Lờ đờ	13,5	8,8
Rối loạn chú ý	10,6	2,0
Rối loạn thăng bằng	5,8	2,0
Chóng mặt	4,8	2,9
Giảm trí nhớ	3,8	1,0
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>		
Chảy máu mũi	4,8	1,0
<b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>		
Táo bón	5,8	4,9
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		
Phát ban	6,7	5,9
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc</b>		
Mệt mỏi	16,3	4,9
Kích thích	11,5	8,8
Rối loạn dáng đi	4,8	2,0
<b>Các chỉ số khác</b>		
Giảm cân	9,6	1,0

Liều khuyến cáo cho điều trị hỗ trợ bệnh động kinh ở trẻ em (2-16 tuổi) từ 5-9 mg/kg/ngày

***Dữ liệu nghiên cứu mù đôi, có đối chứng trong các thử nghiệm đơn trị động kinh – ở bệnh nhân người lớn***

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất  $\geq 1\%$  ở bệnh nhân động kinh người lớn điều trị với TOPAMAX trong các thử nghiệm đơn trị động kinh mù đôi, có đối chứng được trình bày trong Bảng 3. Các phản ứng bất lợi có tần suất  $> 5\%$  ở liều dùng khuyến cáo (400 mg/ngày) theo thứ tự tần suất giảm dần gồm dị cảm, giảm cân, mệt mỏi, biếng ăn, trầm cảm, suy giảm trí nhớ, lo âu, tiêu chảy, suy nhược, loạn vị giác và giảm cảm giác.

**Bảng 3: Phản ứng bất lợi được báo cáo ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân người lớn điều trị TOPAMAX trong các nghiên cứu đơn trị động kinh mù đôi, có đối chứng.**

Hệ thống/cơ quan Phản ứng bất lợi	TOPAMAX 50 mg/ngày (N=257) %	TOPAMAX 400 mg/ngày (N=153) %
<b>Rối loạn máu và hệ lympho</b>		
Thiếu máu	0,8	2,0
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>		
Chán ăn	3,5	12,4
Giảm ngon miệng	2,3	2,6
<b>Rối loạn tâm thần</b>		
Trầm cảm	4,3	8,5
Lo âu	3,9	6,5
Tâm thần chậm chạp	2,3	4,6
Rối loạn ngôn ngữ diễn đạt	3,5	4,6
Khí sắc trầm cảm	0,8	2,6
Thay đổi khí sắc	0,4	2,0
Khí sắc hai chiều	1,6	2,0
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>		
Dị cảm	18,7	40,5
Giảm trí nhớ	1,2	7,2
Loạn vị giác	2,3	5,9
Giảm cảm giác	4,3	5,2
Rối loạn thăng bằng	1,6	3,3
Rối loạn vận ngôn	1,6	2,6
Rối loạn nhận thức	0,4	2,0
Lờ đờ	1,2	2,0
Sa sút tâm thần	0,8	2,0
Giảm kỹ năng tâm thần vận động	0	2,0
An thần	0	1,3
Khiếm khuyết thị giác	0,4	1,3
<b>Rối loạn mắt</b>		
Khô mắt	0	1,3
<b>Rối loạn tai và tai trong</b>		
Đau tai	0	1,3
Ù tai	1,6	1,3
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>		
Khó thở	1,2	2,0
Sổ mũi	0	1,3
<b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>		
Tiêu chảy	5,4	6,5
Dị cảm ở miệng	1,2	3,3
Khô miệng	0,4	2,6
Viêm dạ dày	0,8	2,6
Đau bụng	1,2	2,0
Bệnh trào ngược dạ dày thực quản	0,4	2,0

Chảy máu lợi	0	1,3
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		
Phát ban	0,4	3,9
Rụng tóc	1,6	3,3
Ngứa	0,4	3,3
Giảm cảm giác mặt	0,4	2,0
Ngứa toàn thân	0	1,3
<b>Rối loạn hệ cơ xương khớp mô liên kết</b>		
Cơ cơ	2,7	3,3
Đau khớp	1,9	2,0
Cơ giật cơ	0,4	1,3
<b>Rối loạn thận và hệ tiết niệu</b>		
Sỏi thận	0	2,6
Tiểu khó	0,8	2,0
Đái dầm	0,8	2,0
<b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>		
Rối loạn cương	0,8	1,3
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc</b>		
Mệt mỏi	15,2	14,4
Suy nhược	3,5	5,9
Kích thích	3,1	3,3
<b>Các chỉ số khác</b>		
Giảm cân	7,0	17,0

Liều khuyến cáo cho đơn trị liệu ở người lớn là 400 mg/ngày

**Dữ liệu nghiên cứu mù đôi, có đối chứng trong các thử nghiệm đơn trị động kinh – ở bệnh nhân nhi**

Những phản ứng bất lợi báo cáo ở  $\geq 2\%$  bệnh nhi (10-16 tuổi) điều trị TOPAMAX trong các thử nghiệm đơn trị liệu bệnh động kinh mù đôi có đối chứng được đưa ra trong bảng 4. Những phản ứng bất lợi có tỷ lệ  $> 5\%$  ở liều khuyến cáo (400 mg/ngày) với tần suất giảm dần bao gồm: giảm cân, dị cảm, tiêu chảy, rối loạn chú ý, sốt và rụng tóc.

**Bảng 4: Những phản ứng bất lợi được báo cáo ở  $\geq 2\%$  bệnh nhi điều trị TOPAMAX trong các nghiên cứu đơn trị động kinh mù đôi có đối chứng**

Hệ thống/ Cơ quan	TOPAMAX 50 mg/ngày (N=77)	TOPAMAX 400 mg/ngày (N=63)
Phản ứng bất lợi	%	%
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>		
Giảm ngon miệng	1,3	4,8
<b>Rối loạn tâm thần</b>		
Tâm thần chậm chạp	0	4,8



Thay đổi khí sắc	1,3	4,8
Trầm cảm	0	3,2
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>		
Dị cảm	3,9	15,9
Rối loạn chú ý	3,9	7,9
<b>Rối loạn tai và tai trong</b>		
Chóng mặt	0	3,2
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>		
Chảy máu mũi	0	3,2
<b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>		
Tiêu chảy	3,9	9,5
Nôn	3,9	4,8
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		
Rụng tóc	0	6,3
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc</b>		
Sốt	0	6,3
Suy nhược	0	4,8
<b>Các chỉ số khác</b>		
Giảm cân	7,8	20,6
<b>Hoàn cảnh xã hội</b>		
Mất khả năng học tập	0	3,2

---

Liều khuyến cáo cho đơn trị liệu ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên là 400 mg/ngày

***Dữ liệu mù đôi, có đối chứng giả dược trong các thử nghiệm dự phòng đau nửa đầu – ở bệnh nhân người lớn***

Phản ứng bất lợi được báo cáo ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân người lớn điều trị TOPAMAX trong các thử nghiệm phòng ngừa đau nửa đầu mù đôi có đối chứng giả dược được đưa ra trong Bảng 5. Những phản ứng bất lợi có tần suất  $>5\%$  ở liều khuyến cáo (100 mg/ngày) theo thứ tự tần suất giảm dần bao gồm: dị cảm, mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy, giảm cân, loạn vị giác, chán ăn, giảm ngon miệng, mất ngủ, giảm cảm giác, rối loạn chú ý, lo âu, buồn ngủ và rối loạn ngôn ngữ diễn đạt.

**Bảng 5: Phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥ 1% bệnh nhân người lớn điều trị TOPAMAX trong các thử nghiệm phòng ngừa đau nửa đầu mù đôi có đối chứng giả dược**

Hệ thống/ Cơ quan Phản ứng bất lợi	TOPAMAX 50 mg/ngày (N=227) %	TOPAMAX 100 mg/ngày (N=374) %	TOPAMAX 200 mg/ngày (N=501) %	GIÁ DƯỢC (N=436) %
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>				
Chán ăn	3,5	7,5	7,2	3,0
Giảm ngon miệng	5,7	7,0	6,8	3,0
<b>Rối loạn tâm thần</b>				
Mất ngủ	4,8	7,0	5,6	3,9
Lo âu	4,0	5,3	5,0	1,8
Rối loạn ngôn ngữ diễn đạt	6,6	5,1	5,2	1,4
Trầm cảm	3,5	4,8	7,4	4,1
Khí sắc trầm cảm	0,4	2,9	2,0	0,9
Trạng thái lú lẫn	0,4	1,6	2,0	1,1
Khí sắc 2 chiều	1,8	1,3	1,0	0,2
Cảm xúc không ổn định	0,4	1,1	0,2	0,2
Tâm thần chậm chạp	1,8	1,1	3,4	1,4
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>				
Dị cảm	35,7	50,0	48,5	5,0
Loạn vị giác	15,4	8,0	12,6	0,9
Giảm cảm giác	5,3	6,7	7,4	1,4
Rối loạn chú ý	2,6	6,4	9,2	2,3
Buồn ngủ	6,2	5,1	6,8	3,0
Giảm trí nhớ	4,0	4,5	6,2	1,6
Quên	3,5	2,9	5,2	0,5
Run	1,3	1,9	2,4	1,4
Rối loạn thăng bằng	0,4	1,3	0,4	0
Sa sút tâm thần	0,4	1,1	1,8	0,9
<b>Rối loạn mắt</b>				
Nhìn mờ	4,0	2,4	4,4	2,5
<b>Rối loạn tai và tai trong</b>				
Ù tai	0,4	1,3	1,6	0,7
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>				
Khó thở	1,3	2,7	1,6	1,4
Chảy máu mũi	0,4	1,1	0,6	0,5
<b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>				
Buồn nôn	9,3	13,6	14,6	8,3
Tiêu chảy	9,3	11,2	10,0	4,4
Khô miệng	1,8	3,2	5,0	2,5
Dị cảm ở miệng	1,3	2,9	1,6	0,5
Táo bón	1,8	2,1	1,8	1,4
Chướng bụng	0	1,3	0,2	0,2
Khó chịu ở dạ dày	2,2	1,3	1,0	0,2
Trào ngược dạ dày thực quản	0,4	1,1	1,2	0,5

**Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết**

Co giật cơ	1,8	1,3	1,8	0,7
------------	-----	-----	-----	-----

**Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc**

Mệt mỏi	15,0	15,2	19,2	11,2
Suy nhược	0,9	2,1	2,6	0,5
Kích thích	3,1	1,9	2,4	0,9
Khát	1,3	1,6	1,0	0,5

**Các chỉ số khác**


Giảm cân	5,3	9,1	10,8	1,4
----------	-----	-----	------	-----

Liều khuyến cáo trong phòng ngừa đau nửa đầu là 100 mg/ngày

**Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng khác – bệnh nhân người lớn**

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân người lớn điều trị TOPAMAX với tần suất <1% trong các thử nghiệm mù đôi có đối chứng hoặc ở bất kỳ tần suất nào trong các nghiên cứu nhãn mở được trình bày ở Bảng 6.

**Bảng 6: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân người lớn điều trị TOPAMAX với tần suất <1% trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng hoặc bất kỳ tần suất nào trong nghiên cứu nhãn mở**

<p><b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b> Giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu</p> <p><b>Rối loạn hệ miễn dịch</b> Quá mẫn cảm</p> <p><b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b> Nhiễm toan tăng clo máu, giảm ka-li máu, tăng thêm ăn, nhiễm toan chuyển hóa, khát nhiều</p> <p><b>Rối loạn tâm thần</b> Hành vi bất thường, không có khả năng đạt cực khoái, lãnh đạm, khóc, phân tán chú ý, rối loạn trong kích thích tình dục, khó phát âm, tỉnh giấc sớm, khí sắc phần chân, khí sắc phần phờ, cảm xúc cùn mòn, ảo giác, ảo thanh, ảo thị, hưng cảm nhẹ, mất ngủ đầu giấc, mất khả năng nói tự phát, giảm ham muốn tình dục, bơ phờ, mất ham muốn tình dục, hưng cảm, mất ngủ giữa giấc, giảm cảm giác cực khoái, cơn hoảng loạn, rối loạn hoảng sợ, phản ứng hoảng loạn, hoang tưởng, chứng lặp đi lặp lại, rối loạn đọc, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ, ý tưởng tự sát, có hành vi tự sát, dễ khóc, ý nghĩ khác thường</p> <p><b>Rối loạn hệ thần kinh</b> Mất vị giác, mất vận động, mất khứu giác, mất ngôn ngữ, mất dùng động tác, tiền triệu, cảm giác bóng, hội chứng tiểu não, rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày, vụng về, động kinh cục bộ phức tạp, co giật, suy giảm các mức độ ý thức, chóng mặt tư thế, cháy dải, loạn cảm giác, rối loạn khả năng viết, loạn vận động, loạn ngôn ngữ, loạn trương lực cơ, run vô căn, cảm giác kiến bò, co giật cơn lớn, tăng cảm giác, ngủ nhiều, giảm vị giác, giảm vận động, giảm khứu giác, bệnh thần kinh ngoại vi, loạn khứu giác, chất lượng giấc ngủ kém, gằn ngất, nhại lời, rối loạn cảm giác, mất cảm giác, sưng sờ, ngứa, không đáp ứng khi kích thích</p> <p><b>Rối loạn mắt</b> Rối loạn điều tiết, thay đổi năng lực nhìn sâu, nhược thị, co thắt mi, mù thoáng qua, mù 1 bên, tăng nhãn áp, tăng tiết nước mắt, giãn đồng tử, mù về đêm, hoa mắt, lão thị, đốm mù nhấp nháy, đốm mù, giảm tầm nhìn kịch phát</p> <p><b>Rối loạn tai và tai trong</b> Điếc, điếc thần kinh, điếc 1 bên, khó chịu ở tai, giảm sức nghe.</p>	
--	---



**Bảng 6: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân người lớn điều trị TOPAMAX với tần suất <1% trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng hoặc bất kỳ tần suất nào trong nghiên cứu nhãn mở**

**Rối loạn tim**

Nhịp tim chậm, nhịp chậm xoang, đánh trống ngực

**Rối loạn mạch**

Đỏ bừng, nóng bừng, hạ huyết áp tư thế, hiện tượng Raynaud

**Rối loạn trung thất, lồng ngực và hô hấp**

Khó phát âm, khó thở gắng sức, xung huyết mũi, tăng tiết dịch xoang cạnh mũi

**Rối loạn hệ tiêu hóa**

Khó chịu ở bụng, đau bụng dưới, đau bụng âm ỉ, hơi thở có mùi, khó chịu thượng vị, đầy hơi, đau lưng, giảm cảm giác ở miệng, đau miệng, viêm tụy, tăng tiết nước bọt

**Rối loạn da và mô dưới da**

Không tiết mồ hôi, viêm da dị ứng, ban đỏ, nổi mẩn, mất màu da, da có mùi bất thường, sưng mắt, mày đay, mày đay khu trú

**Rối loạn cơ xương mô liên kết**

Đau hông, mỏi cơ, yếu cơ, cứng cơ xương

**Rối loạn thận và hệ tiết niệu**

Sỏi niệu quản, tiểu ra sỏi, tiểu máu, không tự chủ, tiểu gấp, đau quặn thận, đau thận, tiểu không tự chủ.

**Rối loạn hệ sinh sản và vú**

Rối loạn chức năng tình dục

**Rối loạn toàn thân**

Động vôi, phù mắt, cảm giác bất thường, cảm giác say, cảm giác bồn chồn, khó ở, lạnh ngoại vi, uể oải

**Các chỉ số khác**

Giảm bicarbonat máu, có tinh thể trong nước tiểu, bất thường đáng đi khi đi nổi bước, giảm số lượng bạch cầu

**Các dữ liệu lâm sàng khác- bệnh nhân nhi**

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân nhi được điều trị với TOPAMAX có tỉ lệ < 2% ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng hoặc ở bất kỳ tỷ lệ nào trong các thử nghiệm lâm sàng nhãn mở được trình bày trong Bảng 7.

**Bảng 7: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân nhi được điều trị với TOPAMAX được ghi nhận < 2% trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng hoặc ở bất kỳ tỷ lệ nào trong các thử nghiệm lâm sàng nhãn mở**

**Rối loạn máu và hệ bạch huyết**

Tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, giảm lượng tiểu cầu.

**Rối loạn hệ thống miễn dịch**

Quá mẫn cảm

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

Nhiễm toan tăng clo máu, giảm kali máu, thèm ăn

**Rối loạn tâm thần**

Giận dữ, lãnh đạm, khóc, phân tán chú ý, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, mất ngủ đầu giấc, mất ngủ, mất ngủ giữa giấc, khí sắc 2 chiều, chứng lặp đi lặp lại, rối loạn giấc ngủ, ý tưởng tự tử, có hành vi tự tử.

**Rối loạn hệ thần kinh**

Rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày, loạn vận ngôn, co giật, loạn vị giác, co giật cơn lớn, giảm cảm giác, sa sút tinh thần, rung giật nhãn cầu, loạn khứu giác, giấc ngủ kém chất lượng, tăng hoạt động tâm thần vận động, suy giảm kỹ năng tâm thần vận động, ngất, run.

**Rối loạn về mắt**

Nhìn đôi, tăng tiết nước mắt, nhìn mờ

**Rối loạn về tai và ống tai trong**

**Bảng 7: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân nhi được điều trị với TOPAMAX được ghi nhận < 2% trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng hoặc ở bất kỳ tỷ lệ nào trong các thử nghiệm lâm sàng nhãn mờ**

<p><b>Đau tai</b></p> <p><b>Rối loạn tim</b> Đánh trống ngực, nhịp chậm xoang</p> <p><b>Rối loạn mạch</b> Hạ huyết áp tư thế</p> <p><b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b> Xung huyết mũi, tăng tiết dịch xoang bên mũi, sổ mũi</p> <p><b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b> Khó chịu ở bụng, đau bụng, khô miệng, đầy hơi, viêm dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, chảy máu lợi, đau lưỡi, viêm tụy, dị cảm ở miệng, khó chịu ở dạ dày.</p> <p><b>Rối loạn cơ-xương và mô liên kết</b> Đau khớp, cứng cơ-xương, đau cơ.</p> <p><b>Rối loạn thận và hệ tiết niệu</b> Tiểu không tự chủ, tiểu gấp, đái dầm</p> <p><b>Rối loạn toàn thân</b> Tính tình bất thường, chứng thân nhiệt cao, khó chịu, uể oải</p>
---

***Dữ liệu hậu mãi***

Các phản ứng bất lợi được xác định là phản ứng bất lợi của thuốc của TOPAMAX sau khi đã lưu hành trên thị trường được trình bày trong Bảng 8, tần suất gặp được xếp theo quy ước sau:

- Rất thường gặp:  $\geq 1/10$
- Thường gặp:  $\geq 1/100$  tới  $<1/10$
- Ít gặp:  $\geq 1/1.000$  tới  $<1/100$
- Hiếm gặp:  $\geq 1/10.000$  tới  $<1/1.000$
- Rất hiếm gặp:  $<1/10.000$ , bao gồm những báo cáo riêng lẻ

DT

Trong Bảng 8, phản ứng bất lợi được trình bày theo phân loại tần suất xảy ra dựa trên các tỷ lệ báo cáo tự phát.



**Bảng 8: Các phản ứng bất lợi được nhận biết sau khi đã lưu hành trên thị trường với TOPAMAX theo loại tần suất xảy ra ước tính từ tỷ lệ của các báo cáo tự phát**

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm	Rất hiếm
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng					Viêm mũi họng*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết					Giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ thống miễn dịch					Phù nề do dị ứng Phù nề kết mạc
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				Tăng ammoniac huyết; bệnh não do tăng ammoniac huyết	
Rối loạn tâm thần					Cảm giác tuyệt vọng
Rối loạn mắt					Dị cảm ở mắt; Tăng nhãn áp góc đóng; Rối loạn cử động mắt; Phù nề mí mắt; Bệnh lý vùng điểm vàng; Cận thị
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho
Rối loạn da và mô dưới da					Ban đỏ đa dạng Phù nề quanh hốc mắt Hội chứng Steven-Johnson Hoại tử da nhiễm độc
Rối loạn cơ xương và mô liên kết					Sưng khớp Khó chịu ở chi
Rối loạn thận và hệ tiết niệu					Nhiễm toan ống thận
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc					Phù nề toàn thân Ôm dạng bệnh cúm,
Các chỉ số khác					Tăng cân

\*Viêm mũi họng theo dữ liệu thử nghiệm lâm sàng là do nhiễm trùng hoặc các nguyên nhân khác, và không được xem như là một phản ứng bất lợi.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

### QUÁ LIỀU

*Triệu chứng và dấu hiệu*

Quá liều topiramate đã được báo cáo. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: co giật, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, nhìn đôi, sa sút tinh thần, lơ đãng, bất thường phối hợp, sưng sờ, hạ

huyết áp, đau bụng, kích động, choáng váng và trầm cảm. Hầu hết các trường hợp, tiền 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 toan chuyển hóa nặng (Xem *Cảnh báo và thận trọng – Toan chuyển hóa*).

Báo cáo quá liều topiramat cao nhất được tính vào khoảng 96 và 110 g topiramat và dẫn đến hôn mê kéo dài 20-24 giờ, sau đó phục hồi toàn toàn sau 3 đến 4 ngày.

#### *Điều trị*

Trong trường hợp quá liều cấp, 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 thụ topiramat *in vitro*. Nên dùng các biện pháp hỗ trợ thích hợp. Lọc máu là phương cách hữu hiệu để loại topiramat ra khỏi cơ thể. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

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 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 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, dẫn đến tác động chẹn kênh natri tùy thuộc trạng thái. Topiramat làm tăng tần suất mà tại đó các thụ thể GABA<sub>A</sub> được hoạt hoá bởi  $\gamma$ -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<sub>A</sub>.

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<sub>A</sub> kém nhạy cảm với benzodiazepin. Topiramat làm mất khả năng của kainat gây hoạt hóa kainat/AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5 methyl-isoxazole- 4-propionic acid), 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 1mcM tới 200 mcM, với hoạt tính ít nhất quan sát được là ở nồng độ 1 mcM tới 10 mcM. 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<sub>A</sub> là pentylenetetrazol.



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 chỉ cho thấy có hoạt tính chống co giật có tác dụng cộng. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, dùng topiramat như thuốc phối hợp, không có mối tương quan nào 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.

### **Các thử nghiệm lâm sàng động kinh**

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng đã xác định được hiệu quả của viên nén TOPAMAX và viên nang chứa hạt nhỏ TOPAMAX trong đơn trị liệu cho người lớn và trẻ em (từ 6 tuổi trở lên) bị động kinh, trị liệu phối hợp ở người lớn và bệnh nhân 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 với hội chứng Lennox-Gastaut.

### **Đơn trị liệu**

Hiệu quả của topiramat 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 nghiên cứu 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 bị động kinh (khởi phát cục bộ, hoặc toàn thể) hoặc chẩn đoán là bị động kinh tái phát trong khi không dùng thuốc chống động kinh. Bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên dùng topiramat 50 mg/ngày hoặc topiramat 400 mg/ngày. Các bệnh nhân vẫn ở trong giai đoạn mù đôi, cho tới khi có cơn khởi phát cục bộ hay co cứng co giật toàn thể đầu tiên, cho tới tận 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 qui định bởi đề cương nghiên cứu. Đánh giá hiệu quả chủ yếu dựa trên so sánh giữa các nhóm liều của topiramat về thời gian cho tới lúc bị cơn khởi phát cục bộ hay co cứng co 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 trước khi có cơn đầu tiên, người ta thấy topiramat liều 400 mg/ngày có lợi hơn topiramat 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, ngay 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 mà bằng cách tuân thủ theo lịch trình chỉnh liều theo từng tuần, thì bệnh nhân ở nhóm liều lớn hơn đạt được liều topiramat tối đa là 100 mg/ngày. Khi xem xét đến tỷ lệ bệnh nhân hết cơn 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, dù xét theo các kiểu phân nhóm 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 YI, là một nghiên cứu đơn trung tâm, các bệnh nhân tuổi từ 15 đến 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 rõ rệt so với nhóm dùng liều thấp, khi xét theo các biến số hiệu quả. 54% bệnh nhân nhóm liều cao đạt được hiệu quả đơn trị liệu, khi so với 17% ở nhóm dùng liều thấp, với khác biệt giữa các liều là có ý nghĩa thống kê ( $p=0,005$ ). Thời gian thoát trung bình ở nhóm dùng liều cao lớn hơn rõ rệt ( $p=0,002$ ). Đánh giá tổng thể về đáp ứng lâm sàng, của điều tra viên, và của bệnh nhân, đều cho thấy liều cao tốt hơn một cách có ý nghĩa 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 bị 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, có 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 có ưu thế hơn so với nhóm dùng liều thấp, khi xét theo sự phân bố của tần số lên cơn động kinh (p=0,008), và xét theo độ 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 tới 84 mới được chẩn đoán bị 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 tỏ ra có hiệu quả ít nhất là cũng bằng carbamazepin hay valproat trong việc làm giảm cơn ở những bệnh nhân này; khoảng tin cậy 95% cho khác biệt giữa 2 nhóm điều trị thì hẹp và bao gồm cả điểm zero, chứng tỏ không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 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, và thời gian tới cơn 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 thời gian hơn, 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 là có hiệu quả bền vững. Không có những thay đổi đáng kể nào về liều dùng trong suốt thời kỳ dùng thêm dài ra đó, và cũng không có biểu hiện nào cho thấy hiệu quả của đơn trị liệu TOPAMAX sẽ suy giảm đi theo thời gian dùng thuốc.

### ***Trị liệu phối hợp***

#### ***Những nghiên cứu có đối chứng trên bệnh nhân bị các cơn động kinh khởi phát cục bộ***

##### ***Người lớn bị các cơn động kinh khởi phát cục bộ***

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

Bệnh nhân trong các nghiên cứu này được phép dùng tối đa là hai loại thuốc chống động kinh, phối hợp thêm 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. Những 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, 3 cơn trong 4 tuần lúc ban đầu), có kèm hoặc không kèm theo cơn toàn thể thứ phát, sẽ được xếp một cách ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc dùng liều đã quy định trước của TOPAMAX phối hợp với các thuốc chống động kinh đang dùng sẵn.

Sau khi qua giai đoạn xếp ngẫu nhiên, bệnh nhân bắt đầu giai đoạn điều trị nghiên cứu 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 liều tăng dần lên, cứ mỗi 1 tuần hoặc cứ mỗi 2 tuần lại tăng thêm 100 hoặc 200 mg/ngày, cho tới khi đạt được liều đã định sẵn, trừ phi tình trạng không dung nạp thuốc làm cho không thể tăng liều được nữa. Trong nghiên cứu thứ 6 (119), liều topiramate khởi đầu



25 hoặc 50 mg/ngày, rồi tiếp theo từng tuần 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 là 4, 8 hoặc 12 tuần. Trong Bảng 1 và Bảng 2 có trình bày số lượng bệnh nhân được chia ngẫu nhiên cho mỗi liều thuốc, các liều trung vị (median) và trung bình (mean) thực thụ trong giai đoạn ổn định liều.

#### ***Bệnh nhân nhi tuổi 2-16 bị các cơn khởi phát cục bộ***

Hiệu quả của topiramate trong điều trị phối hợp trên bệnh nhân nhi 2-16 tuổi bị các cơn khởi phát cục bộ đã được xác định trong một nghiên cứu 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 thứ phát.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này được dùng tối đa hai thuốc chống động kinh, phối hợp thêm viên nén TOPAMAX hoặc giả dược. Trong nghiên cứu này, các 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 nào mà trong giai đoạn đầu có ít nhất 6 cơn khởi phát cục bộ, có kèm theo hoặc không kèm theo cơn toàn thể thứ phát, thì được phối hợp thêm một cách ngẫu nhiên viên nén TOPAMAX hoặc giả dược cùng với các thuốc chống động kinh đang dùng.

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

D1

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

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

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này được dùng tối đa hai thuốc chống động kinh, phối hợp thêm 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. Những bệnh nhân trong giai đoạn đầu có ít nhất 3 cơn co cứng – co giật toàn thể nguyên phát, thì được đưa vào một cách ngẫu nhiên cho dùng thêm viên nén TOPAMAX hoặc giả dược.

Sau khi đã phân chia ngẫu nhiên, các bệnh nhân bắt đầu được điều trị trong giai đoạn mù đôi. Bệnh nhân uống khởi đầu 50 mg/ngày trong 4 tuần. Sau đó tăng dần liều lượng lên, cứ cách 2 tuần lại thêm từ 50 cho tới 150 mg/ngày, cho tới khi đạt tới liều đích 175, 225 hoặc 400 mg/ngày, dựa trên cân nặng của bệnh nhân, sao cho 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 trị liệu phối hợp cho các cơn liên quan với 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.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này được dùng tối đa 2 thuốc chống động kinh, phối hợp thêm viên nén TOPAMAX hoặc giả dược. Những bệnh nhân có ít nhất 60 cơn trong 1 tháng trước khi được nghiên cứu, thì được ổn định ở liều tối ưu của các thuốc chống động kinh đang dùng trong suốt 4 tuần lễ của giai đoạn đầu. Tiếp sau giai đoạn đầu, bệnh nhân được đưa vào một cách ngẫu nhiên cho dùng thêm viên nén TOPAMAX hoặc giả dược. Thuốc được chỉnh liều khởi đầu 1 mg/kg/ngày trong 1 tuần. Sau đó tăng liều lượng lên 3 mg/kg/ngày trong 1 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 đo lường cho tính 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.

Trong tất cả những nghiên cứu về điều trị phối hợp, người ta đo lường mức độ giảm tần số các cơn so với giai đoạn đầu trong suốt thời kỳ mù đôi. Sự suy giảm phần trăm trung vị trong tỷ lệ các cơn và tỷ lệ đáp ứng (số các bệnh nhân có giảm tần số cơn ít nhất là 50%) ở mỗi một nhóm điều trị trong mỗi nghiên cứu được trình bày trong bảng 10. Như đã mô tả ở trên, mức cải thiện tổng thể về độ nặng của cơn co giật cũng được đánh giá trong thử nghiệm Lennox-Gastaut.

D7

**Bảng 10: Hiệu quả điều trị động kinh phối hợp trong các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược**

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

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

<sup>h</sup> trung vị % giảm và % đáp ứng được báo cáo ở cơn toàn thể co cứng – co giật

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

<sup>j</sup> Tỷ lệ các bệnh nhân có sự cải thiện tối thiểu, cải thiện nhiều hoặc rất nhiều so với ban đầu.

\* Đối với YP và YTC, liều dùng trên lý thuyết (<9,3 mg/kg/ngày) là liều được chỉ định dựa theo cân nặng của người bệnh để đạt tương đương liều 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 đau nửa đầu**

Chương trình lâm sàng nhằm đánh giá hiệu quả của TOPAMAX trong dự phòng đau nửa đầu bao gồm hai nghiên cứu 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 mức độ đau nửa đầu, bằng cách tính sự thay đổi tần số đau nửa đầu 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 2 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 mức độ các đợt đau nửa đầu 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 có ý nghĩa so với giả dược. Đáng kể là có 27% bệnh nhân uống TOPAMAX 100 mg/ngày đã đạt được ít nhất là giảm 75% tần suất đau nửa đầu, 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 có thể so sánh được 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**

Giữa viên nén và viên nang hạt nhỏ (sprinkle) có sự tương đương về tác dụng sinh học.

Đặc tính dược động học của topiramate khi so sánh với các thuốc chống động kinh khác cho thấy topiramate 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 về lâm sàng.

Topiramate không phải là một chất cảm ứng mạnh với các enzym chuyển hoá thuốc, không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn, và không cần phải kiểm tra định kỳ nồng độ của topiramate 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**

Topiramate hấp thu tốt và nhanh. Sau khi uống 100mg topiramate, người khỏe mạnh có nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ( $C_{max}$ ) là 1,5mg/ml đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ ( $T_{max}$ ). Dựa trên sự thu hồi lại hoạt tính phóng xạ từ nước tiểu, thấy phạm vi hấp thu trung bình của 100 mg liều uống  $^{14}C$ -topiramate ít nhất là 81%. Thức ăn không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên sinh khả dụng của topiramate.

### **Phân bố**

Nói chung, có khoảng 13-17% topiramate gắn kết với protein huyết tương. Một vị trí có khả năng gắn kết thấp cho topiramate trong/ trên hồng cầu và có thể bão hoà với nồng độ trong huyết tương 4mg/mL đã được biết. Thể tích phân bố biến đổi tỉ lệ nghịch với liều dùng. Thể tích biểu kiến trung bình của sự phân bố thuốc là 0,08- 0,55L/kg khi dùng liều duy nhất từ 100-1200 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 hóa**

Topiramate không được chuyển hóa nhiều ( $\approx$  20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramate 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 hoá có mặt dưới 3% của tổng số hoạt tính phóng xạ bài tiết sau khi dùng <sup>14</sup>C-topiramat. Hai chất chuyển hoá 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 hoá của nó là qua thận (ít nhất là 81% của liều dùng). Khoảng 66% của liều dùng <sup>14</sup>C-topiramat được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều 50mg và 100mg topiramat hai lần/ ngày, sự thanh thải ở 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 nghiên cứu ở chuột cống dùng đồng thời topiramat và probenecid, và có sự tăng đáng kể sự thanh thải thận của topiramat. Nói chung, sự thanh thải huyết tương khoảng 20-30 mL/phút ở người sau khi uống topiramat.

Topiramat có sự thay đổi nồng độ trong huyết tương giữa những cá thể khác nhau thấp và vì vậy có thể đoán trước được dược động học. Dược động học của topiramat tuyến tính với sự thanh thải còn ổn định của huyết tương và diện tích dưới đường cong của nồng độ trong huyết tương tăng tỉ lệ với liều duy nhất 100 đến 400mg 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<sub>max</sub> trung bình là 6,76 mg/mL sau khi dùng đa liều 100mg/hai lần/ngày ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều 50mg và 100 mg/hai lần/ngày, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là khoảng 21 giờ.

### **Sử dụng cùng với thuốc chống động kinh khác**

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

### **Dân số đặc biệt**

#### **Suy thận**

Sự thanh thải ở thận và huyết tương của topiramat giảm ở những bệnh nhân suy thận (CL<sub>CR</sub> < 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 sẽ 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 (xem *Liều dùng và cách dùng – Bệnh nhân đặc biệt, Suy thận*).

Topiramat được bài xuất một cách có hiệu quả khỏi huyết tương 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 cân 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 nên dựa trên: 1) thời gian chạy thận. 2) tỉ lệ thanh thải của hệ thống thẩm phân 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 cẩn thận khi dùng topiramat trên các bệnh nhân suy gan.

### **Người cao tuổi**

Sự thanh thải trong huyết tương của topiramate không thay đổi ở những người cao tuổi hiện tại không có bệnh thận.

### **Dược động học ở trẻ em đến 12 tuổi**

Dược động học của topiramate ở trẻ em là tuyến tính giống như ở người lớn khi điều trị phối hợp, với sự thanh thải không phụ thuộc liều và các nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định tăng tỉ lệ với liều. Tuy nhiên, ở trẻ em có sự thanh thải cao hơn và thời gian bán hủy ngắn hơn. Vì vậy, nồng độ của topiramate 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 men gan làm giảm nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định.

### **THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG**

Dùng topiramate trong thời gian ngắn và dài ở chuột nhắt, chuột cống, chó, và thỏ cho thấy topiramate dung nạp tốt. Quan sát thấy sự tăng sinh các tế bào biểu mô ở dạ dày 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 topiramate về độc tính và bệnh học 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, topiramate không có nguy cơ gây đột biến gen.

### **Độc tính trên hệ sinh sản và phát triển**

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh, topiramate có những tác dụng gây quái thai ở 1 số loài động vật được nghiên cứu (chuột nhắt, chuột cống và ở 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, con 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 và liều lượng trong dị tật toàn bộ hoặc dị tật chuyên biệt, điều này cho thấy rằng các yếu tố khác, như là độc tính trên chuột mẹ, có thể tham gia vào cơ chế gây quái thai.

Ở chuột cống, độc tính trên phôi/ bào thai và trên chuột mẹ có liên quan với 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 (tật ở ngón tay, ngón chân và chi) ở liều  $\geq 400$  mg/kg/ngày. Ở thỏ, độc tính ở thỏ mẹ liên quan với 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 thì giống nhau so với những điều được gặp 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 khi sinh thấp và trong suốt giai đoạn bú mẹ là 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, topiramate qua được hàng rào nhau thai.



Trên những con chuột cống nhỏ, việc cho dùng topiramát uống ở liều tới 300 mg/kg /ngày trong suốt thời kỳ phát triển tương ứng với thời sơ sinh, thời niên thiếu và thời dậy thì, 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 tiêu (urothelial) nhẹ ở bên trong bàng quang). Không có một tác dụng đáng kể nào lên sự phát triển của xương dài (xương chày) hoặc đậm 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 việc đánh giá về trí nhớ và khả năng học tập), khả năng giao phối và thụ thai, hay các thông số mờ tử cung.

#### **Khả năng sinh sản**

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

#### **TÍNH TƯƠNG KỶ**

Không có.

#### **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Xem hạn dùng trên vỏ hộp.

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C. Bảo quản trong bao bì gốc.

Không bảo quản thuốc lẫn với thức ăn.

*Để xa tầm nhìn và tầm tay trẻ em.*

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Vi bầm nhôm/nhôm chứa 10 viên nén được đóng trong hộp. Hộp 6 vi x 10 viên.

#### **Sản xuất tại: CILAG AG**

Địa chỉ: Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, THỤY SĨ.

Công ty 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 8 38214828

E-mail: [jacvndrugsafetv@its.ini.com](mailto:jacvndrugsafetv@its.ini.com)

Phiên bản: CCDS06Jun2016; số: 016.

PI\_Topamax\_25, 50mg\_CCDS 06Jun2016\_v1

Ngày sửa đổi: 05/07/2016

  
TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*