https://nhathuocngocanh.com/

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Rx Thuốc này dùng theo đơn thuốc

pms-Topiramate 25 mg

- ***Để xa tầm tay trẻ em.***
- ***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng***

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa: Topiramate 25 mg

Thành phần tá dược: Copovidone/Plasdone S-630, Purified Water, Lactose monohydrate Flowlac 100, Sodium starch glycolate, Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide, Opadry II White (YS-22-18096).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén bao phim tròn màu trắng, hai mặt lồi được dập nổi chữ "T" trên một mặt, mặt còn lại có số "25".

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 hoặc 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.

Pms-Topiramate 25 mg 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. Pms-Topiramate 25 mg không dùng để điều trị cơn đau nửa đầu cấp.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Không cần thiết phải kiểm soát nồng độ của topiramat trong huyết tương để tối ưu hoá điều trị với pms-Topiramate 25 mg. Trong những trường hợp hiếm, sử dụng thêm pms-Topiramate 25 mg với phenytoin có thể cần điều chỉnh liều phenytoin để đạt được hiệu quả lâm sàng tối ưu. Có thể cần điều chỉnh liều pms-Topiramate 25 mg nếu thêm vào hoặc ngừng phenytoin và carbamazepin trong điều trị phối hợp với pms-Topiramate 25 mg.

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 buổi tối trong một tuần. Đã có báo cáo 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

https://nhathuocngocanh.com/

thông thường hàng ngày là 200 đến 400 mg, chia làm hai lần. Một số bệnh nhân đã được dùng ở liều cai 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên

Tổng liều dùng hàng ngày của pms-Topiramate 25 mg 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Khi ngừng dùng các thuốc gây cảm ứng enzyme chuyển hoá, nồng độ của topiramat sẽ tăng.

Có thể cần phải giảm liều pms-Topiramate 25 mg 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 2 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 phần *Đặc tính dược lực học* – Các thử nghiệm lâm sàng đau nửa đầu).

https://nhathuocngocanh.com/

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 phần *Đặc tính dược động học*). Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì pms-Topiramate 25 mg bị loại khỏi huyết tương khi chạy thận nhân tạo, nên bổ sung thêm nửa liều pms-Topiramate 25 mg thường dùng hằng ngày trong những ngày chạy thận. Liều pms-Topiramate 25 mg 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 phần *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

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

Cách dùng

Pms-Topiramate 25 mg ở dạng viên nén bao phim, dùng đường uống. Khuyến cáo khi dùng không được bẻ viên pms-Topiramate 25 mg.

Có thể uống pms-Topiramate 25 mg 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 KHI DÙNG THUỐC

Ngừng thuốc pms-Topiramate 25 mg

Trong những trường hợp mà vì lý do y khoa nên buộc phải ngưng pms-Topiramate 25 mg nhanh chóng, khuyến cáo phải theo dõi một cách thích hợp.

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, bệnh nhân có thể bị tăng tần suất co giật hoặc khởi phát các thể co giật mới khi dùng topiramat. Các triệu chứng này có thể do quá liều, giảm nồng độ huyết tương của thuốc chống động kinh dùng đồng thời, do bệnh tiến triển hoặc hiệu ứng nghịch lý.

Việc dùng nước đầy đủ trong khi đang dùng topiramat là điều rất quan trọng. Bổ sung nước có thể làm giảm nguy cơ bị sỏi thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc-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 phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Phụ nữ có khả năng sinh con

Dùng topiramat cho phụ nữ có thai có thể gây hại cho thai nhi và hạn chế tăng trưởng của thai nhi (thai nhi nhỏ và nhẹ cân). Dữ liệu từ Tổ chức kiểm soát thai sản có điều trị bằng thuốc chống động kinh tại Bắc Mỹ (NAAD) cho thấy dùng topiramat đơn trị liệu gây tỷ lệ dị tật bẩm sinh lớn cao hơn khoảng 3 lần (4,3%) so với nhóm không dùng thuốc chống động kinh (1,4%). Ngoài ra, dữ liệu từ các nghiên cứu khác chỉ ra rằng, so với đơn trị liệu, nguy cơ gây quái thai khi dùng phối hợp các thuốc chống động kinh tăng lên. Trước khi bắt đầu sử dụng topiramat trên phụ nữ có khả năng sinh con, nên tiến hành thử thai và dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Nên thông báo cho bệnh nhân những nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramat trong thời kỳ mang thai (xem phần *Chống chỉ định* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Giảm tiết mồ hôi

https://nhathuocngocanh.com/

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

Rối loạn khí sắc/trầm cảm

Tỷ lệ mắc rối loạn khí sắc và trầm cảm gia tăng trong thời gian điều trị bằng topiramat.

Ý định tự tử/hành vi tự tử

Đã có báo cáo về ý định và hành vi tự tử ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc chống động kinh trong một vài chỉ định. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược của các thuốc chống động kinh cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có ý định tự tử hay hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này không biết rõ, không loại trừ khả năng gây ra nguy cơ này của topiramat.

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

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 tư vấn y khoa ngay lập tức khi có các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử.

Các phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng (Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng topiramat (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nên thông báo cho bệnh nhân các dấu hiệu của phản ứng da nghiêm trọng. Nếu nghi ngờ SJS hoặc TEN, nên ngừng sử dụng pms-Topiramate 25 mg.

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 dấu hiệu, triệu chứng liên quan như cơn đau quặn thận, đau vùng thận hoặc đau mạn sườn.

Các yếu tố nguy cơ của sỏi thận bao gồm hình thành sỏi trước đó, tiền sử gia đình có sỏi thận và tăng calci niệu (xem phần bên dưới - *Nhiễm toan chuyển hóa và di chứng*). Các yếu tố nguy cơ này không thể dự đoán một cách đáng tin cậy sự hình thành sỏi trong thời gian điều trị bằng topiramat. Ngoài ra, bệnh nhân dùng thuốc khác liên quan đến sỏi thận có thể tăng nguy cơ.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận (CLCR≤70 mL/phút), thận trọng khi dùng topiramat vì độ thanh thải của topiramat trong huyết tương và thận giảm. Để biết thông tin cụ thể về khuyến cáo liều ở bệnh nhân suy thận, xem phần *Cách dùng, liều dùng*.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan, nên thận trọng khi dùng topiramat vì độ thanh thải của topiramat có thể giảm.

Cận thị cấp và hội chứng Glaucom góc đóng thứ phát

Một hội chứng bao gồm cận thị cấp tính liên quan đến Glaucom góc đóng thứ phát đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng topiramat. Các triệu chứng bao gồm khởi phát giảm thị lực cấp tính và/hoặc đau mắt. 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, giãn đồng tử, nông tiền phòng, sung huyết mắt (đỏ), bong hắc mạc, bong biểu mô sắc tố võng mạc, vân điểm vàng và tăng áp lực nội nhãn. Hội chứng này có thể liên quan với tràn dịch trên mi dẫn đến chiếm chỗ phía trước thủy tinh thể và mống mắt với Glaucom góc đóng thứ phát. Các triệu chứng diễn hình thường xảy ra trong vòng 1 tháng đầu dùng topiramat. Trái với Glaucom góc đóng nguyên phát rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, Glaucom góc đóng thứ phát liên quan tới topiramat gặp ở bệnh nhân nhi với tần suất như ở người lớn. Điều trị bao gồm ngừng topiramat 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.

https://nhathuocngocanh.com/

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 xem bệnh nhân có tiền sử rối loạn về mắt có nên điều trị bằng topiramat hay không.

Các khiếm khuyết thị giác

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

Nhiễm toan chuyển hóa và di chứng

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 topiramat. Giảm bicarbonat huyết tương là do hiệu quả ức chế của topiramat 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 con 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 topiramat.

Nhiễm toan chuyển hóa mãn tính, không được điều trị làm tăng nguy cơ sỏi thận, calci hóa thận, và có thể gây ra loãng xương (xem phần trên - *Sỏi thận*).

Toan chuyển hóa mạn tính ở bệnh nhân nhi có thể làm giảm tốc độ phát triển. Ảnh hưởng của topiramat lên sự tăng trưởng và những dị tật liên quan đến xương chưa được kiểm tra một cách hệ thống ở người lớn. Đối với bệnh nhi từ 6 đến 15 tuổi nghiên cứu nhãn mở trong một năm đã được tiến hành.

Tùy thuộc vào các điều kiện cơ bản, nên đánh giá thích hợp bao gồm cả nồng độ bicarbonate huyết thanh với liệu pháp topiramate. Nếu xuất hiện nhiễm toan chuyển hóa và kéo dài, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng dùng topiramat (giảm dần liều).

Topiramat nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc các bệnh hoặc phương pháp điều trị có yếu tố nguy cơ xuất hiện nhiễm toan chuyển hóa.

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 topiramat 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 topiramat là chưa đầy đủ và ảnh hưởng của nó cần được làm sáng tỏ.

Tăng amoniac huyết và bệnh não

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

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, nên nghĩ đến bệnh não do tăng ammoniac huyết và do nồng độ ammoniac.

Bổ sung dinh dưỡng

https://nhathuocngocanh.com/

Một số bệnh nhân có thể bị giảm cân trong khi điều trị bằng topiramat. Bệnh nhân đang điều trị bằng topiramat nên được theo dõi cân nặng. Có thể xem xét bổ sung chế độ ăn uống hoặc tăng lượng thức ăn nếu bệnh nhân giảm cân trong khi dùng topiramat.

Bất dung nạp lactose

Viên nén pms-Topiramate 25 mg 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, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của pms-Topiramate 25 mg lên thuốc chống động kinh khác

Việc phối hợp thêm pms-Topiramate 25 mg 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 pms-Topiramate 25 mg 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 dặc hiệu dạng đồng phân đa hình (CYP2C19). Vì vậy, nên kiểm tra nồng độ của phenytoin trên bệnh nhân đang dùng phenytoin có những dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của độc tính thuốc.

Một nghiên cứu về tương tác dược động học trên bệnh nhân động kinh đã cho thấy nếu đang dùng lamotrigin, khi dùng thêm topiramat ở liều 100-400 mg/ngày cũng không ảnh hưởng lớn 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 enzyme CYP2C19 và có thể gây ảnh hưởng đến những chất chuyển hoá qua enzyme này (như diazepam, imipramine, moclobemid, omeprazol).

Ảnh hưởng của các thuốc chống động kinh khác lên pms-Topiramate 25 mg

Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ huyết tương của topiramat. Khi phối hợp thêm hoặc ngừng phenytoin hay carbamazepin trong khi đang điều trị với pms-Topiramate 25 mg có thể cần chỉnh liều dùng của pms-Topiramate 25 mg. 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 pms-Topiramate 25 mg và do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của pms-Topiramate 25 mg.

Kết quả của 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 pms-Topiramate 25 mg
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
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

https://nhathuocngocanh.com/

Trong nghiên cứu đơn liều, diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ digoxin trong huyết tương giảm 12% khi dùng đồng thời với topiramat. Tương quan về mặt lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Khi dùng thêm hoặc ngưng dùng pms-Topiramate 25 mg trên những người bệnh đang điều trị với digoxin, cần chú ý kiểm tra định kỳ nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

Việc dùng chung topiramat với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng, vì vậy khuyến cáo pms-Topiramate 25 mg không dùng chung với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

St John's Wort (Hypericum perforatum)

Nguy cơ giảm nồng độ huyết tương làm giảm hiệu quả thuốc có thể được quan sát thấy khi dùng đồng thời topiramate và St John's Wort. Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào đánh giá tiềm năng xảy ra tương tác này.

Các thuốc tránh thai đường uống

Trong nghiên cứu tương tác được 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), topiramat được sử dụng liều 50-200 mg/ngày không làm thay đổi 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 của 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, topiramat (liều 50 mg/ngày đến 800 mg/ngày) không ảnh hưởng đáng kể lên phơi nhiễm với NET. Mặc dù trong khoảng liều topiramat từ 200- 800 mg/ngày, phơi nhiễm của EE có sự suy giảm phụ thuộc liều, nhưng trong khoảng liều topiramat từ 50-200 mg/ngày, phơi nhiễm của EE không bị thay đổi phụ thuộc liều đáng kể. Chưa quan sát thấy ý nghĩa làm sàng của những thay đổi này. Khả năng làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống và tăng nguy cơ xuất huyết dột xuất nên được chú ý ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai đường uống đồng thời với pms-Topiramate 25 mg. 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 khỏe 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 topiramat 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 topiramat 200mg/ngày; tuy nhiên, sau khi dùng topiramat tới mức 600 mg/ngày thì có tăng phơi nhiễm hệ thống (26% AUC). Khi dùng chung với topiramat, cần phải theo dõi nồng độ lithium.

Risperidon

Các nghiên cứu tương tác giữa thuốc - thuốc trên người tình nguyện khỏe mạnh dùng đơn liều và người bệnh bị rối loạn lưỡng cực dùng đa liều, cho kết quả tương tự nhau. Khi dùng chung với topiramat, ở những 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 (liều từ 1 đến 6 mg/ngày).

Tuy nhiên, sự khác biệt AUC giữa liệu pháp đơn trị liệu bằng risperidon và liệu pháp phối hợp với topiramat là không có ý nghĩa thống kê. Có thay đổi rất ít về dược động học của toàn bộ dẫn chất có 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 dẫn chất có hoạt tính của risperidon, hay topiramat. Khi dùng thêm topiramat (liều 250-400/ngày) trên bệnh nhân đang dùng risperidone (liều 1-6 mg/ngày), các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở

https://nhathuocngocanh.com/

tần suất cao hơn trước khi dùng topiramat (tương ứng 90% và 54%). Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng topiramat trên bệnh nhân đang điều trị bằng resperidon là: buồn ngủ (27% và 12%), dị cảm (22% và 0%) và buồn nôn (tương ứng là 18% và 9%).

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Một nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc trên người tình nguyện khỏe mạnh, nhằm đánh giá dược động học trong trạng thái ổn định của HCTZ (liều 25 mg mỗi 24 giờ) và topiramat (96 mg mỗi 12 giờ), khi dùng đơn độc, hay kết hợp với nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy C_{max} của topiramat 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 topiramat có thể cần phải chỉnh liều topiramat. Dược động học ở trạng thái ổn định của HCTZ không bị ảnh hưởng đáng kể khi 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 dùng phối hợp hai thuốc này.

Metformin

Một nghiên cứu tương tác thuốc- thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá 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 ảnh hưởng metformin đối với dược động học của topiramat là không rõ.

Khi dùng phối hợp hay ngưng dùng pms-Topiramate 25 mg ở bệnh nhân đang diều trị metformin, phải đặc biệt chú ý theo dõi thường xuyên để kiểm soát tình trạng của bệnh đái tháo 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, quan sát thấy 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 được biết rõ. Khi dùng thêm pioglitazon hoặc pms-Topiramate 25 mg khi đang điều trị bằng thuốc còn lại, khuyến cáo theo dõi thường xuyên bệnh nhân để kiểm soát tình trạng của bệnh đái tháo đường.

Glibenclamid

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

Khi dùng thêm topiramat trên bệnh nhân đang điều trị bằng glibenclamid, hoặc ngược lại, khuyến cáo dõi chặt chẽ bệnh nhân đều đặn nhằm kiểm soát tình trạng bệnh đái tháo đường.

Các loại tương tác khác

Các thuốc có khả năng gây sỏi thận

https://nhathuocngocanh.com/

Khi dùng đồng thời pms-Topiramate 25 mg với các thuốc có khả năng gây sỏi thận thì có thể làm tăng nguy cơ bị sỏi thận. Nên tránh dùng đồng thời pms-Topiramate 25 mg 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 đã dung nạp từng thuốc đơn trị liệu, quan sát 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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 topiramat 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 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

Đã có báo cáo giảm chỉ số thời gian Prothrombin/Tỷ lệ bình thường hoá quốc tế (PT/INR) ở bệnh nhân được điều trị đồng thời warfarin với topiramat. Vì vậy, cần theo dõi cẩn thận chỉ số INR ở bệnh nhân dùng đồng thời warfarin và topiramat.

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 topiramat và các thuốc khác. Sự thay đổi C_{max} hay AUC do tương tác được tóm tắt dưới dây. 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 topiramat. Cột thứ 3 (nồng độ topiramat) mô tả sự tác động khi dùng chung của các thuốc được liệt kê trong cột 1 tới nồng độ topiramat.

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[a]	Nồng độ topiramat
Amitriptylin	↔ Tăng 20% C_{max} và AUC của chất chuyển hóa nortriptylin	NS
Dihydroergotamin (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	↔
Haloperidol	↔ Tăng 31% AUC chất chuyển hóa bị giảm	NS
Propranolol	↔ Tăng 17% C_{max} đối với 4-OH propranolol (TPM 50 mg mỗi 12 giờ)	Tăng 9% và 16% C_{max}, Tăng 9% và 17% AUC (tương ứng với 40 mg và 80 mg propranolol mỗi 12giờ)
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]	↔

https://nhathuocngocanh.com/

[a] Giá trị phần trăm là thay đổi của C_{max} hoặc AUC 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. Việc gia tăng này có thể do tích lũy thuốc trong suốt thời gian đạt được trạng thái ổn định trong huyết tương

Tương kỵ

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

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

Phụ nữ có thai

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

Nên có khuyến cáo từ chuyên gia cho phụ nữ có khả năng mang thai. Nên xem xét sự cần thiết dùng thuốc chống động kinh khi phụ nữ có kế hoạch mang thai. Ở những phụ nữ đang điều trị bệnh động kinh, nên tránh ngưng dùng thuốc chống động kinh đột ngột vì có thể dẫn đến những cơn co giật đột ngột gây hậu quả nghiêm trọng cho phụ nữ và thai nhi.

Nên ưu tiên liệu pháp đơn trị liệu vì điều trị phối hợp nhiều thuốc chống động kinh có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy thuộc vào thuốc chống động kinh đi kèm.

Nguy cơ liên quan đến topiramat

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

Ở người, topiramat đi qua nhau thai và nồng độ dây rốn và máu mẹ được báo cáo là tương tự.

Dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ mang thai chỉ ra rằng trẻ sơ sinh phơi nhiễm với topiramat đơn trị liệu:

• Tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (đặc biệt là sứt môi/hở vòm miệng, lỗ tiểu lệch thấp và dị tật liên quan đến các hệ cơ quan khác nhau) sau khi phơi nhiễm thuốc trong ba tháng đầu. Dữ liệu từ tổ chức kiểm soát thai sản có điều trị thuốc chống động kinh của Bắc Mỹ (NAAED) cho thấy trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với topiramat đơn trị liệu có tỷ lệ dị tật bẩm sinh lớn cao hơn khoảng 3 lần (4,3%), so với nhóm tham chiếu không dùng thuốc chống động kinh (1,4%). Ngoài ra, dữ liệu từ các nghiên cứu khác chỉ ra rằng, so với đơn trị liệu, nguy cơ gây quái thai liên quan đến việc sử dụng thuốc chống động kinh trong liệu pháp điều trị phối hợp tăng lên. Nguy cơ này đã được báo cáo phụ thuộc vào liều lượng; tác dụng được quan sát thấy tại tất cả liều. Ở những phụ nữ được điều trị bằng topiramat đã có con bị dị tật bẩm sinh, có nguy cơ dị tật trong những lần mang thai tiếp theo khi phơi nhiễm với topiramat.

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

• Tăng tỷ lệ trẻ nhỏ hơn so với tuổi thai (SGA; được định nghĩa là cân nặng khi sinh dưới phần trăm thứ 10 đã hiệu chỉnh theo tuổi thai, phân tầng theo giới tính). Không thể xác định được hậu quả lâu dài trên những trẻ SGA.

Chỉ định động kinh

Nên xem xét các lựa chọn điều trị thay thế ở phụ nữ có khả năng sinh con. Nếu sử dụng topiramat cho phụ nữ có khả năng sinh con, nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*) và thông báo cho bệnh nhân những nguy cơ đã biết khi không kiểm soát bệnh động kinh đối và những nguy cơ tiềm ẩn của thuốc động kinh lên thai nhi. Nếu một phụ nữ có kế hoạch mang thai, nên đi khám trước khi thụ thai để đánh giá lại việc dùng thuốc và xem xét các lựa chọn điều trị khác. Trong trường hợp dùng thuốc trong ba tháng đầu thai kỳ, nên theo dõi cẩn thận trước khi sinh.

Chỉ định dự phòng đau nửa đầu

https://nhathuocngocanh.com/

Topiramat chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và ở phụ nữ có khả năng sinh con nếu không sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả cao (xem phần *Chống chỉ định* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*)

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 trên những thử nghiệm có đối chứng. Ở một số ít bệnh nhân cho thấy có sự tiết nhiều topiramat vào sữa mẹ. Các tác dộng ở trẻ bú mẹ/ trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng thuốc bao gồm tiêu chảy, buồn ngủ, khó chịu và tăng không đủ cân. Vì vậy, cần quyết định là ngừng/ tránh dùng topiramat hay ngừng cho con bú, dựa vào cân nhắc lợi ích của sữa mẹ ở trẻ so với lợi ích của việc điều trị trên người mẹ. (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên dộng vật cho thấy topiramat không làm suy giảm khả năng sinh sản. Tác dụng của topiramat trên khả năng sinh sản của người chưa được thiết lập.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

pms-Topiramate 25 mg gây ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. pms-Topiramate 25 mg tác động trên hệ thần kinh trung ương, có thể gây buồn ngủ, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan khác. pms-Topiramate 25 mg 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 topiramat được đánh giá trên cơ sở dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng trên 4111 bệnh nhân (3182 bệnh nhân dùng topiramat và 929 bệnh nhân dùng giả dược) trong 20 thử nghiệm mù đôi và 2847 bệnh nhân trong 34 thử nghiệm nhãn mở tương ứng, dùng topiramat như một liệu pháp bổ sung diều trị động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát, động kinh khởi phát cục bộ, động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut, đơn trị liệu cho bệnh động kinh mới hoặc được chẩn đoán gần đây hoặc dự phòng chứng đau nửa đầu. Phần lớn các phản ứng bất lợi ở mức độ nhẹ đến trung bình. Các phản ứng bất lợi được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình hậu mãi (được đánh dấu "*") được liệt kê theo tần suất xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng trong Bảng 1.

Rất thường gặp: ≥1/10
Thường gặp: ≥ 1/100 tới <1/10
Ít gặp: ≥ 1/1.000 tới <1/100
Hiếm gặp: ≥ 1/10.000 toi <1/1.000
Chưa rõ tần suất: không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất (phản ứng bất lợi được báo cáo ở tần suất >5% và cao hơn so với giả dược tại ít nhất 1 chỉ định trong những nghiên cứu mù đôi có đối chứng của topiramat) bao gồm: chán ăn, giảm ngon miệng, nhịp tim chậm, trầm cảm, rối loạn diễn đạt ngôn ngữ, mất ngủ, phối hợp bất thường, rối loạn chú ý, chóng mặt, loạn vận ngôn, loạn vị giác, giảm cảm giác, ngủ lịm, suy giảm trí nhớ, rung giật nhãn cầu, dị cảm, buồn ngủ, run, nhìn đôi, mờ mắt, tiêu chảy, buồn nôn, mệt mỏi, khó chịu và giảm cân.

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của Topiramat

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất

https://nhathuocngocanh.com/

Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Viêm mũi họng*				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, 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 hoá và dinh dưỡng		Chán ăn, giảm ngon miệng	Nhiễm toan chuyển hóa, hạ kali máu, tăng cảm giác ngon miệng, khát nhiều	Nhiễm toan do tăng clo máu, tăng amoniac máu*, bệnh não tăng amoniac huyết*	
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Suy nhược tâm thần, mất ngủ, rối loạn diễn đạt bằng ngôn ngữ, lo lắng, trạng thái lẫn lộn, mất định hướng, hung hăng, thay đổi tâm trạng, kích động, tâm trạng chán nản, tức giận, hành vi bất thường	Ý định tự tử, hành vi tự tử, ảo giác, rối loạn tâm thần, ảo thanh, ảo giác thị, thờ ơ, mất khả năng nói tự phát, rối loạn giấc ngủ, dễ thay đổi cảm xúc, giảm ham muốn tình dục, bồn chồn, khóc, rối loạn phát âm, tâm trạng hưng phấn, hoang tưởng, hành vi lặp lại, cơn hoảng loạn, chảy nước mắt, rối loạn đọc, khó đi vào giấc ngủ, cảm xúc phẳng, suy nghĩ bất thường, mất ham muốn tình dục, bơ phờ, mất ngủ giữa chừng, mất tập trung, thức dậy vào sáng sớm, phản ứng hoảng loạn, tâm trạng phấn chấn	Hưng cảm, rối loạn hoảng sợ, cảm giác tuyệt vọng*, hưng cảm nhẹ	
Rối loạn hệ thần kinh	Dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt	Rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, chứng hay quên, rối loạn nhận thức, suy giảm trí tuệ, suy giảm kỹ năng tâm thần	Suy giảm các mức độ ý thức, cơn co cứng co giật, khiếm khuyết trường thị giác, cơn động kinh cục bộ phức tạp, rối loạn vận ngôn, tăng	Mất khả năng điều khiển động tác, rối loạn giấc ngủ nhịp sinh học, tăng cảm giác, giảm khứu giác, mất khứu	

https://nhathuocngocanh.com/

		vận động, co giật, phối hợp bất thường, run, ngủ lịm, giảm cảm giác, rung giật nhãn cầu, loạn vị giác, rối loạn thăng bằng, rối loạn vận ngôn, run có chủ ý, an thần	động tâm thần vận động, ngất, rối loạn cảm giác, chảy nước dãi, ngủ nhiều, mất khả năng ngôn ngữ, nói lặp đi lặp lại, giảm chức năng vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, ngủ không ngon, cảm giác nóng rát, mất xúc giác, rối loạn khứu giác, hội chứng tiểu não, dị cảm, giảm vị giác, sững sờ, vụng về, triệu chứng aura, mất vị giác, rối loạn chữ viết, loạn ngôn, bệnh thần kinh ngoại vi, tiền ngất, rối loạn trương lực cơ, cảm giác kiến bò	giác, run vô căn, mất vận động, không phản ứng với các kích thích	
Rối loạn mắt		Nhìn mờ, song thị, rối loạn thị giác	Giảm thị lực, điểm đen, cận thị*, cảm giác bất thường ở mắt*, khô mắt, co giật mi tự phát, tăng chảy nước mắt, loá mắt, giãn đồng tử, viễn thị	Mù một bên, mù thoáng qua, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết mắt, thay đổi nhận thức về chiều sâu ảnh, điểm mù nhấp nháy, phù mí mắt*, quáng gà, nhược thị	
Rối loạn tiền đình và tai		Chóng mặt, ù tai, đau tai	Điếc, điếc một bên, điếc thần kinh, khó chịu ở tai, giảm khả năng nghe		
Rối loạn tim			Nhịp tim chậm, chậm nhịp xoang, đánh trống ngực		
Rối loạn mạch			Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đỏ bừng, nóng bừng	Hội chứng Raynaud	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Khó thở, chảy máu cam, nghẹt	Khó thở khi gắng sức, tăng tiết dịch		

https://nhathuocngocanh.com/

		mũi, chảy nước mũi, ho*	xoang cạnh mũi, khó phát âm		
Rối loạn tiêu hoá	Buồn nôn, tiêu chảy	Nôn, táo bón, đau bụng trên, khó tiêu, đau bụng, khô miệng, khó chịu dạ dày, dị cảm ở miệng, viêm dạ dày, khó chịu ở bụng	Viêm tuỵ, đầy hơi, trào ngược dạ dày thực quản, đau bụng dưới, giảm cảm giác miệng, chảy máu nướu, chướng bụng, khó chịu vùng thượng vị, bụng mềm, tăng tiết nước bọt, đau miệng, hơi thở có mùi, đau lưỡi		
Rối loạn gan				Viêm gan, suy gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Rụng tóc, phát ban, ngứa	Không tiết mồ hôi, giảm cảm giác mặt, mày đay, ban đỏ, ngứa toàn thân, phát ban dát, đổi màu da, viêm da dị ứng, sưng mặt	HIội chứng Stevens Johnson*, hồng ban da dạng*, da có mùi bất thường, phù quanh hốc mắt*, mày đay cục bộ	Hoại tử thượng bì nhiễm độc*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp, cứng cơ, đau cơ, co giật cơ, yếu cơ, đau cơ xương ngực	Sưng khớp*, cứng cơ xương khớp, đau hông, mỏi cơ	Khó chịu tay chân	
Rối loạn thận và tiết niệu		Sỏi thận, tiểu lắt nhắt, tiểu khó, vôi hoá thận*	Sỏi niệu, tiểu không tự chủ, tiểu ra máu, không tự chủ, són tiểu, tiểu gấp, cơn đau quặn thận, đau thận	Sỏi niệu quản, nhiễm toan ống thận*	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tình dục		
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Mệt mỏi	Sốt, suy nhược, cáu gắt, dáng đi bất thường, cảm xúc bất thường, khó chịu	Tăng thân nhiệt, khát, giả cúm*, lờ dờ, lạnh ngoại vi, cảm giác say, cảm giác bồn chồn	Phù mặt	
Xét nghiệm	Sụt cân	Tăng cân*	Xuất hiện tinh thể trong nước tiểu, bất thường dáng đi trong thử nghiệm đi nối	Giảm bicarbonat máu	

https://nhathuocngocanh.com/

			bước, giảm bạch cầu, tăng men gan		
Xã hội			Mất khả năng học tập		
*Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong quá trình sau khi lưu hành. Tần suất được tính toán dựa trên tỷ lệ mắc bệnh trên lâm sàng, hoặc ngay cả các biến cố không xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng					

Các dị tật bẩm sinh và ức chế tăng trưởng của thai nhi (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*)

Trẻ em

Các phản ứng bất lợi được báo cáo (≥2 lần) ở trẻ em so với người lớn trong cá nghiên cứu mù đôi có đối chứng bao gồm:

- Giảm thèm ăn
- Tăng thèm ăn
- Nhiễm toan tăng clo máu
- Hạ kali máu
- Hành vi bất thường
- Hung hăng
- Thờ ơ
- Khó đi vào giấc ngủ
- Ý nghĩ tự tử
- Rối loạn chú ý
- Ngủ lịm
- Rối loạn giấc ngủ nhịp sinh học
- Ngủ không ngon
- Tăng chảy nước mắt
- Nhịp xoang chậm
- Cảm giác bất thường
- Dáng đi bất thường

Các phản ứng bất lợi chỉ được báo cáo ở trẻ em, không được báo cáo ở người lớn trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng:

- Tăng bạch cầu ái toan
- Tăng động 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

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng bất lợi nghi ngờ khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Quá liều topiramat đã được báo cáo. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: co giật, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, song thị, sa sút tinh thần, lờ đờ, bất thường phối hợp, sững sờ, hạ huyết áp, đau bụng, kích động, chóng mặt và trầm cảm. Hầu hết các trường hợp, tiến triển lâm sàng không trầm trọng

https://nhathuocngocanh.com/

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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên ngừng sử dụng topiramat và tiến hành điều trị hỗ trợ chung cho đến khi độc tính trên lâm sàng giảm bớt hoặc được giải quyết. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ. Thẩm tách máu đã được chứng minh là một phương pháp hữu hiệu để loại bỏ topiramat khỏi cơ thể. Các biện pháp khác cũng có thể được thực hiện theo quyết định của bác sĩ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị dược lý: Nhóm thuốc chống động kinh, 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 $GABA_A$, 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, từ đó topiramat làm tăng hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh ức chế.

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

Vì đặc tính chống động kinh của topiramat khác biệt hoàn toàn với tính chất của các benzodiazepin, nên topiramat có thể điều chỉnh một phân nhóm phụ (subtype) của thụ thể $GABA_A$ 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 phân nhóm phụ (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 phân nhóm phụ (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 cọ giật ở chuột cống bởi sự kích thích vùng hạnh nhân hoặc bởi sự thiếu máu toàn thể. Topiramat chỉ có tác dụng yếu trong ức chế cơn động kinh co giật do tác động của chất đối kháng của thụ thể $GABA_A$, 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 hợp. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, dùng topiramat như thuốc

https://nhathuocngocanh.com/

phối hợp, chứng minh 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.

Cơn động kinh vắng ý thức

Hai nghiên cứu nhỏ một nhánh được thực hiện trên trẻ em từ 4-11 tuổi (CAPSS-326 và TOPAMAT-ABS-001). Nghiên cứu được tiến hành trên 5 trẻ em và nghiên cứu còn lại tiến hành trên 12 trẻ em trước khi bị chấm dứt sớm do không đáp ứng điều trị. Liều dùng trong các nghiên cứu này lên đến khoảng 12 mg/kg trong nghiên cứu TOPAMAT-ABS-001 và tối đa ở mức thấp hơn là 9 mg/kg/ngày hoặc 400 mg/ngày trong nghiên cứu CAPSS-326. Những nghiên cứu này không cung cấp đủ bằng chứng kết luận ở trẻ em.

Điều trị đơn trị liệu ở bệnh nhân từ 6 đến 15 tuổi bị bại não mới được chuẩn đoán hoặc gần đây

Một nghiên cứu nhãn mở trong 1 năm trên 63 bệnh nhi từ 6 đến 15 tuổi bị động kinh gần hoặc mới khởi phát để đánh giá ảnh hưởng khi điều trị bằng topiramate (ở 28 bệnh nhi) với levetiracetam trên tăng trưởng, phát triển và quá trình khoáng hóa xương. Quan sát thấy sự tăng trưởng ở cả hai nhóm điều trị nhưng nhóm dùng topiramate cho thấy sự giảm đáng kể về mặt thống kê trên thay đổi tăng trưởng trung bình hàng năm về trọng lượng cơ thể và mật độ khoáng xương so với chỉ số ban đầu với nhóm dùng levetiracetam. Đã quan sát thấy xu hướng tương tự trên chiều cao và mức tăng chiều cao nhưng thay đổi này không có ý nghĩa thống kê. Những thay đổi liên quan đến tăng trưởng không có ý nghĩa lâm sàng và hạn chế việc điều trị. Không thể loại trừ các yếu tố gây nhiễu khác.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Công thức viên nén bao phim và viên nang cứng tương đương sinh học với nhau.

Đặc tính dược động học của topiramat khi so sánh với các thuốc chống động kinh khác cho thấy topiramat có thời gian bán thải 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.

Topiramat không phải là một chất cảm ứng mạnh với các enzym chuyển hoá thuốc, không bị ảnh hưởng bởi thức 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 uống 100 mg topiramat, người khỏe mạnh có nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) là 1,5 µg/ml đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ (T_{max}).

Dựa trên sự thu hồi lại hoạt tính phóng xạ từ nước tiểu, phạm vi 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 13-17% 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 µg/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- 0,55 l/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

Topiramat không được chuyển hóa nhiều (≈ 20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramat được chuyển hóa đến 50% ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh là những chất

https://nhathuocngocanh.com/

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 phân 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 14C-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 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, 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 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.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

Topiramat có sự thay đổi nồng độ trong huyết tương giữa những cá thể khác nhau thấp và vì vậy có thể dự đoán 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 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 µg/ml sau khi dùng đa liều 100 mg/hai lần/ngày ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều 50 mg 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 ($CL_{CR} \leq 70$ 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, bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thời gian đạt trạng thái hằng định lâu hơn tại mỗi liều. Khuyến cáo dùng một nửa liều bắt đầu và liều duy trì ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa và nặng.

Topiramat được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương bởi thẩm tách máu. Thẩm tách máu kéo dài có thể làm giảm nồng độ của topiramat dưới mức cần thiết để duy trì hiệu quả chống co giật. Để tránh việc giảm quá nhanh nồng độ topiramat trong huyết tương trong quá trình thẩm tách máu, có thể cần bổ sung thêm liều của topiramat. Việc chỉnh liều nên dựa trên: 1) thời gian thẩm tách máu, 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 topiramat 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 topiramat 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

https://nhathuocngocanh.com/

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 topiramat 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Chai 100 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT

PHARMASCIENCE INC

6111 Royalmount Ave 100 Montreal, Quebec Canada H4P 2T4