



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FAMATAR 100

Topiramat 100 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Topiramat 100 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate (GranuLac® 200); Microcrystalline cellulose type 101; Starch, Pregelatinised (Lycatab C); Sodium starch glycolate type A; Silica, colloidal anhydrous (Aerosil® 200); Magnesium stearate; Hypromellose 2910 (Vivapharm® HPMC E6); Polyethylene glycol (PEG) 6000; Titanium dioxide; Talc (Luzenac 00); Màu Yellow iron oxide (Yellow Coninor E-172).

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

3. Chỉ định

- Động kinh cục bộ có hoặc không kèm theo động kinh toàn thể hóa thứ phát, động kinh toàn bộ thể co cứng giật rung nguyên phát.
- Điều trị động kinh kèm theo hội chứng Lennox-Gastaut.
- Dự phòng đau nửa đầu.

4. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống, uống nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền nát viên thuốc và thuốc này dùng không phụ thuộc vào bữa ăn.

Liều dùng:

Chú ý chung

Phải khởi đầu với liều thấp, sau đó xác định liều có tác dụng, việc xác định liều phải dựa trên đáp ứng của bệnh.

Trong một số trường hợp khi dùng topiramat kết hợp với phenytoin phải điều chỉnh liều của phenytoin để đạt hiệu quả tối đa. Khi thêm hoặc rút phenytoin và carbamazepin khỏi điều trị phối hợp với topiramat phải điều chỉnh liều của topiramat.

Những bệnh nhân đang bị hoặc có tiền sử bị co giật hoặc động kinh, được điều trị với các thuốc chống động kinh, kể cả topiramat, khi ngừng thuốc phải từ từ, để giảm thiểu nguy cơ co giật hoặc tăng tần số cơn co giật.

Liều hằng ngày có thể tăng dần mỗi tuần 50 - 100 mg cho người lớn bị động kinh và 25 - 50 mg cho người lớn đang dùng topiramat với liều tới 100 mg/ngày để dự phòng đau nửa đầu.

Đối với trẻ em khi ngừng topiramat phải từ từ trong vòng 2 - 8 tuần.

Điều trị động kinh với một số thuốc

Chú ý chung

Khi cần ngừng việc điều trị phối hợp nhiều thuốc chống động kinh để thay thế bằng đơn trị liệu với topiramat, cần chú ý hiệu lực thuốc đủ kiểm soát bệnh. Để đảm bảo an toàn khi rút các thuốc chống

động kinh, cần phải rút từ từ: 1/3 liều trong mỗi 2 tuần. Khi rút các thuốc cảm ứng men, nồng độ topiramat bị tăng lên, liều topiramat cần giảm cho phù hợp.

Người lớn

Liều lượng cần xác định theo đáp ứng lâm sàng. Khởi đầu 25 mg mỗi buổi tối trong vòng 1 tuần. Sau đó mỗi 1 - 2 tuần tăng 25 hoặc 50 mg/ngày chia 2 lần, nếu bệnh nhân không dung nạp, có thể tăng với liều nhỏ hơn và khoảng cách tăng liều dài thêm. Liều khởi đầu của topiramat trong điều trị một thuốc cho người lớn là 100 mg/ngày tới 200 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều tối đa 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Một số bệnh nhân có thể dung nạp 1000 mg topiramat/ngày trong đơn trị liệu. Những liều này áp dụng cho người lớn và người cao tuổi không bị bệnh thận.

Trẻ em trên 6 tuổi

Liều lượng cho trẻ em cần xác định theo đáp ứng lâm sàng. Điều trị cho trẻ em trên 6 tuổi khởi đầu 0,5 tới 1 mg/kg/mỗi buổi tối trong vòng 1 tuần đầu tiên. Sau đó mỗi 1 - 2 tuần tăng 0,5 tới 1 mg/kg/mỗi ngày chia làm 2 lần. Nếu trẻ em không dung nạp, có thể tăng với liều nhỏ hơn và khoảng cách tăng liều dài thêm. Liều khởi đầu của topiramat trong điều trị một thuốc cho trẻ em trên 6 tuổi là 100 mg/ ngày chia làm 2 lần tùy theo đáp ứng lâm sàng (liều này khoảng 2,0 mg/kg/ngày cho trẻ từ 6 - 16 tuổi)

Điều trị động kinh với nhiều thuốc (động kinh cục bộ có hoặc không kèm theo động kinh toàn thể hoá thứ phát, động kinh toàn bộ thể co cứng giật rung nguyên phát, động kinh kèm theo hội chứng Lennox-Gastaut).

Người lớn

Khởi đầu điều trị với 25 - 50 mg mỗi buổi tối trong vòng 1 tuần. Những liều thấp hơn chưa được báo cáo hoặc chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống. Sau đó cứ 1 đến 2 tuần tăng 25 - 50 mg/ngày chia làm 2 lần. Một số bệnh nhân đáp ứng với 1 lần mỗi ngày. Trong thử lâm sàng điều trị nhiều thuốc, liều thấp nhất có tác dụng của topiramat 200 mg/ngày. Liều thường dùng là 200 - 400 mg/ngày chia 2 lần. Những liều này áp dụng cho người lớn và người cao tuổi không bị bệnh thận.

Trẻ em trên 2 tuổi

Điều trị cho trẻ em trên 2 tuổi khởi đầu 25 mg/ngày hoặc ít hơn (khoảng 1 tới 3 mg/kg) cho mỗi buổi tối trong vòng 1 tuần đầu tiên. Sau đó mỗi 1 - 2 tuần tăng 1 mg tới 3 mg/kg/mỗi ngày chia làm 2 lần để đạt hiệu quả tối ưu. Liều khởi đầu của topiramat trong điều trị nhiều thuốc cho trẻ em trên 2 tuổi là 5 - 9 mg/kg/ngày chia 2 lần. Liều hàng ngày lên tới 30 mg/kg/ngày đã được nghiên cứu và thường dung nạp tốt.

Đau nửa đầu

Người lớn

Liều đề nghị của topiramat để dự phòng đau nửa đầu là 100 mg/ngày chia 2 lần. Khởi đầu với 25 mg/mỗi tối trong 1 tuần, sau đó mỗi tuần tăng 25 mg/mỗi ngày chia làm 2 lần. Nếu bệnh nhân không dung nạp, có thể tăng với liều nhỏ hơn và khoảng cách tăng liều dài thêm. Một số bệnh nhân có tác dụng tốt với liều 50 mg/ngày. Một số bệnh nhân phải dùng liều lên tới 200 mg/ngày, tuy nhiên cần thận trọng vì có thể tăng tác dụng không mong muốn.

Trẻ em: Không chỉ định topiramat trong điều trị hoặc ngăn ngừa đau nửa đầu cho trẻ em vì chưa đủ tài liệu về độ an toàn và hiệu quả điều trị.

Liều thường dùng cho một số đối tượng đặc biệt

Suy thận

Những bệnh nhân suy chức năng thận ($Cl_{cr} \leq 60$ mL/phút), phải thận trọng khi dùng topiramat vì độ thanh thải tại huyết tương và thận của thuốc bị giảm. Những người bị suy thận cần một thời gian dài hơn để đạt trạng thái ổn định với mỗi liều. Những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì topiramat bị loại khỏi huyết tương bằng thẩm tách do đó cần bổ sung 1 lượng topiramat bằng 1/2 liều hàng ngày cho mỗi lần thẩm tách. Liều này phải chia làm 2 lần uống vào lúc bắt đầu và khi kết thúc thẩm tách. Lượng thuốc bổ sung có thể thay đổi tùy theo đặc tính của thiết bị thẩm tách.

Suy gan

Cần thận trọng khi dùng cho những người suy gan từ trung bình tới nặng vì độ thanh thải của topiramat bị giảm.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi không bị bệnh thận.

Đối với các liều dùng không phù hợp hàm lượng 100 mg, chuyển sang thuốc có hàm lượng đúng theo hướng dẫn.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào được liệt kê ở mục "***Thành phần công thức thuốc***".

Phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Trong trường hợp cần ngừng topiramat, cần có biện pháp giám sát thích hợp. Cũng giống như các thuốc chống động kinh khác, một số bệnh nhân có thể tăng tần số cơn động kinh hoặc xuất hiện thể động kinh mới với topiramat. Hiện tượng này có thể do quá liều, giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống động kinh dùng phối hợp, bệnh tiến triển hoặc tác dụng nghịch. Uống nhiều nước trong khi dùng topiramat là rất quan trọng. Bù đủ nước có thể giảm nguy cơ sỏi thận. Uống, đủ nước trước và trong khi hoạt động như khi luyện tập, hoặc tiếp xúc với nhiệt độ cao có thể tránh được nhiều tác dụng không mong muốn có liên quan đến nhiệt.

Rối loạn hành vi/trầm cảm

Tăng nguy cơ rối loạn hành vi hoặc trầm cảm đã được quan sát thấy trong quá trình điều trị với topiramat.

Hành vi tự tử/ý định tự tử

Hành vi tự tử và ý định tự tử đã được báo cáo với một số bệnh nhân điều trị với các thuốc chống động kinh, không loại trừ nguy cơ này đối với topiramat. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ, một số tài liệu trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, hiện tượng này xảy ra cho 0,5 % bệnh nhân dùng topiramat (cao gấp 3 lần so với giả dược).

Do đó cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân về những dấu hiệu của hành vi và ý định tự tử và có biện pháp điều trị thích hợp. Bệnh nhân và những người chăm sóc bệnh nhân cũng cần được biết rõ dấu hiệu của hành vi và ý định tự tử.

Sỏi thận

Một số bệnh nhân, đặc biệt những người trước đó đã bị sỏi thận, có thể bị tăng nguy cơ sỏi thận liên quan đến các dấu hiệu như đau quặn thận, đau sườn.

Những yếu tố nguy cơ sỏi thận bao gồm: Tiền sử có sỏi thận, yếu tố gia đình có sỏi thận và canxi trong nước tiểu cao. Nếu không có những yếu tố trên thì có thể khẳng định việc tạo sỏi trong quá trình điều trị là do topiramat. Những bệnh nhân dùng đồng thời những thuốc gây sỏi thận cũng làm tăng rủi ro này.

Giảm chức năng gan

Những người bị tổn thương gan cần thận trọng khi dùng topiramat, vì độ thanh thải của topiramat có thể bị giảm.

Đau mắt cấp tính và glôcôm góc đóng thứ phát

Triệu chứng đau mắt cấp kèm theo glôcôm góc đóng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với topiramat.

Triệu chứng gồm: Giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt. Kiểm tra mắt có thể thấy tổn thương mắt, tiền phòng bị khô, mắt bị đỏ, tăng nhãn áp, có thể có hoặc không giãn đồng tử. Triệu chứng này có thể liên quan đến sự tràn dịch ở thể mi dẫn đến sự thay đổi mỏng mắt và thấu kính ở tiền phòng và glôcôm góc đóng. Tác dụng này xảy ra trong vòng 1 tháng sau ngày khởi đầu điều trị. Glôcôm góc đóng nguyên phát thường ít xảy ra cho người dưới 40 tuổi, glôcôm góc đóng thứ phát thường xảy ra cho cả người lớn cũng như trẻ em. Cần ngừng topiramat và điều trị ngay bằng các biện pháp thích hợp nhằm giảm nhãn áp. Nhãn áp tăng do bất cứ nguyên nhân nào, nếu không được điều trị kịp thời có thể có di chứng nghiêm trọng kể cả mù vĩnh viễn. Cần cân nhắc khi dùng topiramat cho bệnh nhân tiền sử bị bệnh về mắt.

Nhiễm axit chuyển hoá

Tăng: Clorid trong máu, các vùng trống không - anion, nhiễm axit chuyển hoá (giảm natri carbonat dưới mức bình thường, không có các kiềm của đường hô hấp) có liên quan đến điều trị bằng topiramat.

Hiện tượng giảm natri carbonat trong huyết thanh do topiramat tác dụng lên carbonic anhydrase của thận.

Hiện tượng giảm bicarbonat thường xảy ra sớm, tuy nhiên vẫn có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Mức độ giảm thường từ nhẹ tới trung bình (Trung bình giảm 4 mmol/L với liều 100 mg/ngày hoặc hơn ở người lớn và xấp xỉ 6 mg/kg/ngày ở trẻ em). Cá biệt có bệnh nhân giảm dưới 10 mmol/L. Một số điều kiện hoặc bệnh có thể gây tăng axit (như bệnh thận, bệnh đường hô hấp nặng, động kinh, tiêu chảy, đang phẫu thuật, chế độ ăn sinh ceton, hoặc một số thuốc nhất định) cũng làm tăng tác dụng hạ bicarbonat của topiramat. Nhiễm axit chuyển hoá mạn tính có thể làm tăng nguy cơ sỏi thận và dẫn đến loãng xương.

Nhiễm axit chuyển hoá mạn tính ở trẻ em có thể bị chậm lớn. Tác dụng của topiramat trên xương trẻ em chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống.

Nếu xảy ra nhiễm axit chuyển hoá, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc (dùng liều nhỏ hơn).

Cần thận trọng khi dùng topiramat cho những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm axit chuyển hoá.

Bổ sung chế độ dinh dưỡng

Một số bệnh nhân có thể bị giảm cân khi điều trị với topiramat, do đó cần giám sát sự giảm cân và bổ sung chế độ dinh dưỡng trong quá trình điều trị.

CẢNH BÁO TÁC DỤNG

Thuốc này có chứa lactose. Việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu lactase hoặc hội chứng kém hấp thu glucose hoặc galactose (bệnh di truyền hiếm gặp).

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Phụ nữ có thai

Chưa có đủ những nghiên cứu có kiểm soát tốt tác dụng của topiramat cho phụ nữ có thai.

Những tài liệu nghiên cứu về phụ nữ có thai cho rằng có sự liên quan giữa việc dùng topiramat trong thời kỳ mang thai với những dị dạng bẩm sinh (khuyết sọ - mặt như: Sút môi/hàm ếch; lỗ tiểu lệch dưới và một số dị tật các bộ phận khác của cơ thể). Hiện tượng này cũng được báo cáo với topiramat (trong đơn trị liệu hoặc khi kết hợp nhiều thuốc).

Một số tài liệu cho rằng trong điều trị nhiều thuốc (topiramat kết hợp nhiều thuốc động kinh khác), nguy cơ sinh quái thai cao hơn khi điều trị với topiramat đơn độc.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần áp dụng biện pháp tránh thai an toàn khi điều trị với topiramat.

Thời kỳ cho con bú

Những nghiên cứu trên súc vật cho thấy topiramat có tiết qua sữa. Sự bài tiết của topiramat qua sữa người chưa được đánh giá bằng những nghiên cứu có kiểm soát. Vì nhiều thuốc có thể bài xuất qua sữa người, do đó các bà mẹ đang cho con bú hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Điều trị động kinh trong thời kỳ mang thai

Trong thời kỳ có thai, chỉ được chỉ định topiramat sau khi đã thông tin đầy đủ cho phụ nữ mang thai về nguy cơ không kiểm soát bệnh và những tác dụng không mong muốn của thuốc đối với bào thai.

Dự phòng đau nửa đầu

Chỉ định topiramat cho phụ nữ mang thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không áp dụng biện pháp tránh thai an toàn.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Topiramat ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy với mức độ từ nhẹ tới vừa phải, vì thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương gây chóng mặt, hoa mắt, hoặc các triệu chứng liên quan. Thuốc còn gây rối loạn thị giác, nhìn mờ. Những tác dụng không mong muốn này có thể gây nguy hiểm cho người lái xe hoặc vận hành máy. Do đó bệnh nhân cần thận trọng và phải xác định được phản ứng của bản thân với thuốc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tác động của các thuốc chống động kinh khác trên topiramat

Khi topiramat được dùng kết hợp với các thuốc chống động kinh khác (phenytoin, carbamazepin, valproic axit, phenobarbital, primidon) không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định, ngoại trừ cá biệt có bệnh nhân khi dùng topiramat với phenytoin có thể làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Điều này có thể do sự ức chế isoenzym đặc hiệu (CYP2C19). Do đó, bệnh nhân nào có biểu hiện triệu chứng ngộ độc phenytoin cần phải giám sát nồng độ của phenytoin.

Những nghiên cứu về tương tác dược động học trên bệnh nhân động kinh khi dùng topiramat với lamotrigin cho thấy không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định của lamotrigin với liều topiramat 100 tới 400 mg/ngày. Hơn nữa cũng không có thay đổi nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định của topiramat trong và sau khi ngừng điều trị với lamotrigin (liều trung bình là 327 mg/ngày).

Topiramat ức chế enzym CYP2C19 nên có thể ảnh hưởng tới các thuốc được chuyển hoá qua enzym này (ví dụ diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Tác động của các thuốc chống động kinh khác đến topiramat

Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ topiramat trong huyết tương. Khi thêm hoặc rút phenytoin hoặc carbamazepin ra khỏi kết hợp với topiramat cần phải điều chỉnh liều, bằng cách đánh giá hiệu quả lâm sàng. Việc thêm hoặc rút axit valproic không làm thay đổi nồng độ topiramat trong huyết tương, nên không cần điều chỉnh liều.

Các tương tác này được tóm tắt như sau:

Dùng chung các thuốc chống động kinh khác	Nồng độ thuốc chống động kinh khác	Nồng độ topiramate
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Axit valproic	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS
↔	Không ảnh hưởng trên nồng độ huyết tương (thay đổi < 15 %)	
**	Nồng độ trong huyết tương gia tăng tùy từng cá nhân	
↓	Nồng độ trong huyết tương giảm	
NS	Không có nghiên cứu	

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Độ an toàn của topiramate đã được đánh giá từ kết quả nghiên cứu lâm sàng:

Topiramate làm thuốc hỗ trợ điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng giật rung nguyên phát, động kinh cục bộ, động kinh có kèm theo hội chứng Lennox-Gastaut.

Dùng đơn độc topiramate trong điều trị một số triệu chứng co giật mới, vừa xảy ra hoặc dự phòng đau nửa đầu.

Tác dụng không mong muốn thường từ nhẹ tới trung bình.

Những tác dụng không mong muốn được xác định trên lâm sàng hoặc trong quá trình lưu hành thuốc được thống kê như sau:

ADR rất hay gặp $\geq 1/10$

Chung: Giảm cân.

Hệ thần kinh: Dị cảm, ngủ gà, hoa mắt.

Hệ tiêu hoá: Buồn nôn, tiêu chảy.

Nhiễm khuẩn: Viêm mũi - hầu.

Toàn thân: Mệt mỏi.

Rối loạn tâm thần: Trầm cảm.

ADR thường gặp $\geq 1/100$ tới $< 1/10$

Chung: Tăng cân.

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Hệ thần kinh: Rối loạn sự chú ý, suy giảm hoặc mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, không tập trung tư tưởng, rối loạn tâm thần vận động, co giật, mất thăng bằng, run rẩy, ngủ mê mệt, giảm cảm giác ngoài da, máy mắt, mất vị giác, nói ngọng, buồn ngủ.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn đôi, rối loạn thị giác.

Tai và mê đạo: Chóng mặt, ù tai, đau tai.

Hệ hô hấp, ngực và trung thất: Khó thở, chảy máu cam, ngạt mũi, xuất tiết mũi.

Hệ tiêu hoá: Nôn, táo bón, đau bụng trên, đầy hơi, khô miệng, rối loạn tiêu hoá, rối loạn vị giác, viêm dạ dày.

Thận và tiết niệu: Sỏi thận, viêm niệu, khó tiểu.

Da và tổ chức dưới da: Rụng lông tóc, nổi mẩn, ngứa.

Hệ cơ xương: Đau khớp, đau cơ, co thắt cơ, giật cơ, yếu cơ, đau hệ cơ - xương ngực.

Chuyển hoá: Chán ăn, giảm cảm giác ngon miệng.

Khác: Sốt, suy nhược, kích động, ý nghĩ bất thường, buồn phiền.

Hệ miễn dịch: Mẫn cảm.

Tâm thần: Phản ứng chậm, mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ, lo âu, bối rối, mất phương hướng, quá khích, thay đổi hành vi, đi nhún nhảy, chán nản, tức giận, hành vi bất bình thường.

ADR ít gặp $\geq 1/1000$ tới $< 1/100$

Chung: Tình thể trong nước tiểu, đáng đi bất bình thường, giảm bạch cầu.

Tim: Nhịp tim chậm, nhịp xoang chậm, trống ngực.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh hệ lympho, giảm bạch cầu ưa eosin.

Hệ thần kinh: Giảm nhận thức, động kinh cơn lớn, động kinh cục bộ phức tạp, khó phát âm, kích động quá mức, ngất, rối loạn hoặc mất cảm giác, ngủ nhiều, mất ngôn ngữ, nói lắp, giảm hoặc rối loạn vận động, chóng mặt tư thế đứng, chất lượng giấc ngủ kém, cảm giác bỏng, rối loạn khứu giác, giảm hoặc mất vị giác, sưng sờ, vụng về, khó viết, khó nuốt, rối loạn thần kinh ngoại biên, rối loạn trương lực, cảm giác kiến bò.

Mắt: Giảm thị lực, ám điểm, đau mắt, cận thị, cảm giác bất thường trong thường trong mắt, khô mắt, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, hoa mắt, giãn đồng tử, viễn thị.

Tai và mê đạo: Điếc 1 hoặc 2 bên, rối loạn hoặc giảm thích giác.

Hệ hô hấp, ngực và trung thất: Khó thở nặng, xuất tiết xoang mũi, khó phát âm.

Hệ tiêu hoá: Viêm tụy, đầy hơi, trào ngược dạ dày - thực quản, đau bụng dưới, giảm cảm giác ở miệng, chảy máu lợi, chướng bụng, tăng tiết nước bọt, đau miệng, hơi thở có mùi, đau lưỡi.

Thận và tiết niệu: Sỏi đường tiết niệu, tiểu tiện không kiểm soát, tiểu ra máu, tiểu lắt nhắt, đau thận, đau quặn thận.

Da và tổ chức dưới da: Giảm tiết mồ hôi, mảy đay, ban đỏ, ngứa, nổi mẩn, da biến màu, viêm da dị ứng, sưng mắt.

Hệ cơ xương: Sưng khớp, cứng khớp xương, đau hông.

Chuyển hoá: Nhiễm axit chuyển hoá, hạ kali huyết, tăng cảm giác ngon miệng, khát nhiều.

Hệ mạch: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, nóng bừng, thờ nóng.

Chung: Thân nhiệt cao, triệu chứng giống cúm, uể oải, lạnh ngoại biên, cảm giác say rượu, cảm giác bồn chồn.

Năng lực: Giảm khả năng học tập.

Hệ sinh sản: Rối loạn khả năng cương, rối loạn khả năng tình dục.

Tâm thần: Ý định tự tử, cố gắng tự tử, ảo giác, rối loạn tâm thần, ảo thanh, ảo ảnh, lãnh đạm, nói chậm, rối loạn giấc ngủ, đáp ứng chậm, giảm hoặc mất sinh lực, hiếu động, kêu la, nói khó, trạng thái sáng khoái, hoang tưởng, cơn hoảng sợ, chảy nước mắt, mất ngủ đầu giấc hoặc giữa giấc, suy nghĩ bất thường, thờ ơ, thức giấc sớm.

ADR hiếm gặp $> 1/10\ 000$ tới $< 1/1000$

Giảm bicarbonat trong máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng nhạy cảm ở da, giảm khứu giác, mất khả năng định danh, run rẩy, mất vận động, không đáp ứng với kích thích, mù thoáng qua, glôcôm, rối loạn điều tiết mắt, phù mí mắt, mù ban đêm, lắng cặn canxi đường tiểu, ống thận nhiễm axit, hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa hình, da có mùi bất thường, phù quanh ám điểm, hoạt động tay chân khô, hung cảm.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng và dấu hiệu

Quá liều topiramat đã được báo cáo.

Dấu hiệu và triệu chứng gồm: Co giật, ngủ li bì, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, nhìn đôi, tổn thương trí nhớ, ngủ mê mệt, mất thăng bằng, sưng sờ, hạ huyết áp, đau bụng, kích động, chóng mặt và trầm cảm. Tình trạng lâm sàng hầu hết các trường hợp đều không nghiêm trọng, nhưng tử vong đã được báo cáo xảy ra với nhiều loại thuốc trong đó có topiramat. Qua liều topiramat có thể dẫn đến nhiễm axit nghiêm trọng

Điều trị

Trường hợp quá liều cấp tính, nếu mới uống thuốc, cần rửa dạ dày và dùng thuốc gây nôn ngay. Than hoạt được để hấp thụ những phần thuốc còn trong dạ dày. Điều trị bằng cách trợ sức và bù nước. Thẩm tách máu có thể loại topiramat ra khỏi cơ thể.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh khác.

Mã ATC: N03AX11.

Cơ chế tác dụng của topiramat chưa được biết rõ. Mặc dù thuốc là một tác nhân ức chế yếu cacbonic hydrase, nhưng điều này ít có ý nghĩa về tác dụng chống co giật. Phóng điện nhanh của vùng hải mã của chuột bị giảm bởi topiramat, tác dụng này có thể liên quan tới sự ức chế kênh calci hoặc natri. Tuy topiramat tương tác với gamma - aminobutyric axit (GABA), benzodiazepin, serotonin, adrenergic, muscarinic hoặc các vị trí gắn receptor dopamin, nhưng cũng có tác dụng ức chế sự giải phóng các axit amin kích thích thụ động tự phát và phong bế các kênh natri phụ thuộc điện thế, hoạt tính của adenosin monophosphat và axit kainic do đối kháng ở vị trí receptor.

Có 4 đặc tính có thể góp phần vào tác dụng chống động kinh của topiramat: Thứ nhất, sự tăng khử cực của neuron thần kinh bị phong bế bởi topiramat. Thứ hai, topiramat làm tăng tần số GABA hoạt hoá receptor GABA-A và thúc đẩy hoạt tính của GABA tạo ra 1 dòng ion clorid vào trong các neuron, làm tăng hoạt động của ức chế dẫn truyền thần kinh. Thứ ba, đối kháng với hoạt tính của kainat hoạt hoá kainat/alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionic axit của receptor axit amin dễ bị kích thích (glutamat). Cuối cùng, topiramat ức chế enzym carbonic anhydrase, đặc biệt các isozym II và IV.

Topiramat làm tăng đáng kể nồng độ GABA não người trong vòng 3 giờ và duy trì nồng độ này ít nhất 6 giờ. Sự tăng GABA trong dịch não tủy có liên quan tới ngăn ngừa cơn động kinh ở bệnh nhân bị động kinh cục bộ phức tạp. Topiramat cũng làm tăng nồng độ homocarnosin và pyrrolidinon trong não người. Việc tăng của những chất này có tác dụng hiệp đồng với topiramat bảo vệ não khỏi những cơn động kinh.

13. Đặc tính dược động học

Dược động học của topiramat cũng tương tự như các thuốc chống động kinh khác: Nửa đời sinh học dài, dược động học tuyến tính, thải trừ chủ yếu qua thận, gắn với protein không đáng kể, ít có chất chuyển hoá có hoạt tính. Topiramat không phải là một thuốc cảm ứng các enzym chuyển hoá, nên có thể uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có mối liên quan giữa nồng độ topiramat trong huyết tương với hiệu quả của thuốc và tác dụng không mong muốn.

Hấp thu

Topiramat được hấp thu nhanh và nhiều. Sau khi uống 100 mg topiramat, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương người khoẻ mạnh là 1,5 mcg/ml đạt được trong vòng 2 tới 3 giờ.

Dựa trên định lượng ^{14}C -topiramat trong nước tiểu sau khi uống 100 mg, lượng hấp thu đạt ít nhất 81 %. Thức ăn không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học của topiramat.

Phân bố

Thông thường, từ 13 đến 17 % topiramat gắn với protein huyết tương. Thể tích phân bố thay đổi theo liều và trung bình vào khoảng 0,80 tới 0,55 L/kg cho liều đơn từ 100 tới 200 mg. Đã thấy ảnh hưởng về giới tới thể tích phân bố: Nữ khoảng 50 % so với nam (có thể do khối lượng mỡ trong cơ thể nữ cao hơn), sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Chuyển hoá

Topiramat chuyển hoá ít (~ 20 %, ở những người tình nguyện khoẻ mạnh). Thuốc được chuyển hoá tới 50 % ở những bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc chống động kinh cảm ứng men. Sáu chất chuyển hoá tạo thành do hydroxyl hóa, thủy phân hoặc cộng hợp với axit glucuronic đã được phát hiện trong huyết tương, nước tiểu và phân người. Mỗi chất chuyển hoá chỉ chiếm chưa tới 3 % lượng ^{14}C -topiramat. Hai chất chuyển hoá còn cấu trúc của topiramat, ít hoặc không có tác dụng chống co giật.

Thải trừ

Ở người, bài xuất chủ yếu qua thận (ít nhất 81 % của liều) dưới dạng topiramat không bị biến đổi và các chất chuyển hoá. Xấp xỉ 86 % của liều được bài xuất không thay đổi qua nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi uống 2 lần/ngày, liều 50 mg và 100 mg topiramat độ thanh thải trung bình qua thận xấp xỉ 18 ml/phút và 17 ml/phút, theo lần lượt. Ống thận tái hấp thu topiramat, điều này thể hiện ở chuột khi cho uống topiramat đồng thời với probenecid, độ thanh thải ở thận tăng lên đáng kể. Thanh thải khỏi huyết tương người xấp xỉ 20 tới 30 ml/phút.

Dược động học của topiramat tuyến tính với thanh thải khỏi huyết tương và diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian tăng tỷ lệ thuận với liều uống trong khoảng 100 tới 400 mg ở người khoẻ mạnh. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường đạt trạng thái ổn định sau 4 - 8 ngày. Nồng độ tối đa trung bình sau khi uống 100 mg x 2 lần/ngày ở người khoẻ mạnh là 6,76 g/ml. Sau khi uống 50 mg và 100 mg topiramat x 2 lần/ngày nửa đời sinh học trong huyết tương xấp xỉ 21 giờ. Dùng topiramat, 100 tới 400 mg x 2 lần/ngày đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin làm tăng nồng độ topiramat trong huyết tương.

Độ thanh thải huyết tương và thận của topiramat bị giảm ở những người suy thận (Độ thanh thải 60 ml/phút) và độ thanh thải huyết tương bị giảm ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối.

Với cùng một liều lượng, nồng độ ở trạng thái ổn định của người suy thận cao hơn người bình thường, thẩm tách máu có thể loại trừ được topiramat ra khỏi huyết tương. Độ thanh thải huyết tương của topiramat bị giảm ở người bị bệnh gan mức độ từ vừa phải tới nặng. Độ thanh thải huyết tương của topiramat không bị thay đổi ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường.

Dược động học của trẻ em từ 12 tuổi trở xuống

Dược động học của topiramat ở trẻ em giống như người trưởng thành với độ thanh thải phụ thuộc liều, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng tỷ lệ thuận với liều. Tuy nhiên ở trẻ em độ thanh thải cao hơn và nửa đời sinh học ngắn hơn, do đó nồng độ topiramat trong huyết tương mg/kg liều có thể ở trẻ em thấp hơn người lớn, vì ở người lớn các men gan cảm ứng thuốc chống động kinh làm giảm nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

- 14. Quy cách đóng gói:** Ép vỉ Alu – Alu hoặc Alu - PVC, Hộp 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên; Chai nhựa HDPE, chai 50 viên, 100 viên, 200 viên.
- 15. Điều kiện bảo quản:** Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
- 16. Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- 17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

