



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FAMATAR 50

Topiramat 50 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 50 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 lành lặn.

3. 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.
- Điều trị dự phòng đau nửa đầu ở người lớn sau khi đánh giá kỹ lưỡng các biện pháp điều trị khác. Topiramat không dùng để điều trị cơn đau nửa đầu cấp.

4. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống, uống nguyên viên và không phụ thuộc vào bữa ăn.

Liều dùng:

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

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên:

Tổng liều dùng hàng ngày của topiramat 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 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 khi dùng thuốc***").

Khi ngừng dùng các thuốc gây cảm ứng men, nồng độ của topiramat sẽ tăng. Có thể cần phải giảm liều topiramat 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 hơn 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 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 trong khoảng 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 khuyến 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.

ĐỐI TƯỢNG 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. Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì topiramat bị loại khỏi huyết tương khi chạy thận nhân tạo, nên bổ sung thêm nửa liều topiramat thường dùng hằng ngày trong những ngày chạy thận. Liều topiramat bổ sung khi chạy thận nên được chia ra dùng vào lúc bắt đầu và khi

kết thúc quy trình chạy thận nhân tạo. Liều bổ sung có thể khác nhau dựa trên đặc tính thiết bị thẩm tách máu sử dụng.

Suy gan

Topiramate nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan.

Đối với các liều dùng không phù hợp hàm lượng 50 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**".

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 hiệu quả cao.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Ngừng thuốc topiramate

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

Suy thận

Đường thải trừ chủ yếu của topiramate 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 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 không mong muốn) 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.

Sự bù nước

Giảm tiết mồ hôi và không tiết mồ hôi đã được báo cáo là có liên quan đến việc sử dụng topiramate. Giảm tiết mồ hôi và tăng thân nhiệt có thể xảy ra đặc biệt ở trẻ nhỏ trong môi trường nhiệt độ cao. Việc dùng nước đầy đủ trong khi đang dùng topiramate là điều rất quan trọng. Dùng nước có thể làm giảm nguy cơ bị sỏi thận. Dùng đủ nước trước và trong các hoạt động, như tập luyện hay phơi nhiễm với nhiệt độ cao, có thể làm giảm nguy cơ các tác dụng không mong muốn liên quan tới nhiệt.

Rối loạn khí sắc/Trầm cảm

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

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 topiramate, 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 topiramate (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 rối loạn lưỡng cực dùng topiramate. 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 topiramat. Hơn nữa, bệnh nhân đang dùng thuốc khác có thể gây sỏi thận thì nguy cơ có thể tăng.

Suy gan

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

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 topiramat. Các triệu chứng bao gồm cơn giảm thị lực cấp kịch phát và/hoặc đau mắt. Các biểu hiện khi khám mắt bao gồm: Cận thị, tiền phòng nông, 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 topiramat. Trái với Glôcôm góc hẹp nguyên phát rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, Glôcôm góc đóng thứ phát liên quan tới topiramat gặp ở bệnh nhi cũng 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.

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 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 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 topiramat. Giảm bicarbonat huyết tương là do tác dụng 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 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 keton hoặc sử dụng một số thuốc nhất định) có thể làm tăng thêm tác động giảm bicarbonat của topiramat.

Toan chuyển hóa mạn tính ở bệnh 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 nghiên cứu một cách hệ thống ở bệnh nhân nhi hoặc người lớn.

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

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 phối hợp hoặc đơn trị liệu với topiramate, nên nghĩ đến bệnh não do tăng ammoniac huyết và đo nồng độ ammoniac.

CẢNH BÁO TÁ DUỘC

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

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

Cần tư vấn chuyên môn cho phụ nữ có khả năng sinh sản, cần phải xem xét đến sự cần thiết phải điều trị với các thuốc chống động kinh khi đối tượng nữ đang dự định có thai. Ở phụ nữ đang được điều trị bệnh động kinh, nên tránh ngừng các thuốc chống động kinh đột ngột vì điều này có thể dẫn tới các cơn co giật đột ngột có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho mẹ và thai nhi. Bất cứ lúc nào, nếu được, nên ưu tiên liệu pháp đơn trị liệu vì việc điều trị với nhiều thuốc chống động kinh có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với dùng đơn trị liệu, tùy theo các thuốc chống động kinh dùng kết hợp.

Nguy cơ liên quan đến topiramate

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

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

- + Tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (đặc biệt như nứt môi/hở vòm miệng, dị tật lỗ tiểu thấp và những bất thường liên quan đến các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể) sau khi dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ. Dữ liệu quản lý thai sản của thuốc chống động kinh Bắc Mỹ chỉ ra rằng tỷ lệ các dị tật bẩm sinh chính của nhóm dùng topiramate đơn trị liệu cao gấp 3 lần (4,3 %) nhóm không dùng thuốc chống động kinh (1,4 %). Ngoài ra, dữ liệu 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 phối hợp so với nhóm đơn trị liệu. Nguy cơ được báo cáo phụ thuộc liều; các tác dụng này được ghi nhận ở tất cả các liều. Ở phụ nữ điều trị với topiramate đã có con bị dị tật bẩm sinh, nguy cơ dị tật dường như tăng lên ở những lần mang thai tiếp theo khi đang dùng topiramate.
- + Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân (< 2500 g) cao hơn so với nhóm tham chiếu.
- + Tăng tỷ lệ trẻ nhỏ so với tuổi thai (nhỏ so với tuổi thai [SGA] được định nghĩa là trọng lượng khi sinh nằm dưới mức phân vị 10 phần trăm trên biểu đồ trọng lượng đã hiệu chỉnh theo tuổi thai, theo giới tính. Không thể xác định được hậu quả lâu dài của vấn đề trẻ nhỏ so với tuổi thai.

Chỉ định động kinh

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

Chỉ định dự phòng 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 cao.

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. Các tác dụng đã quan sát được ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú sữa của mẹ đang được điều trị là tiêu chảy, buồn ngủ, kích thích khó chịu và tăng cân không đầy đủ. Do đó, cần quyết định có nên dùng sữa mẹ hoặc ngừng/tránh dùng trị liệu topiramat tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

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

Topiramat gây ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Topiramat tác động trên hệ thần kinh trung ương, 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 không mong muốn này có thể gây nguy hiểm cho người bệnh khi lái xe hay vận hành máy móc, đặc biệt cho đến khi kinh nghiệm dùng thuốc trên từng bệnh nhân được thiết lập.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

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

Tác động của các thuốc chống động kinh khác trên topiramat

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 topiramat có thể cần chỉnh liều dùng của topiramat sau đó. Việc chỉnh liều này nên tiến hành dựa vào hiệu quả lâm sàng. Phối hợp hoặc ngừng axit valproic không làm thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng nồng độ trong huyết tương của topiramat và do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của topiramat.

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 topiramat
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	

Tác động của topiramat với các thuốc chống động kinh khác

Việc phối hợp thêm topiramat khi đang điều trị với các thuốc chống động kinh khác (phenytoin, carbamazepin, axit 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 topiramat khi đang điều trị với phenytoin có thể làm tăng nồng độ của phenytoin trong huyết tương. Điều này có thể là do sự ức chế của một enzym đặc hiệu dạng đồng phân đa hình (CYP2C19). Vì vậy, bất cứ người bệnh nào đang dùng phenytoin có những dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của độc tính thuốc, nên kiểm tra nồng độ của phenytoin.

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

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 topiramat. Tương quan về mặt lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Khi topiramat được phối hợp thêm vào hay ngừng dùng ở những người bệnh đang điều trị với digoxin, cần chú ý kiểm tra thường kỳ digoxin trong huyết thanh.

Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

Việc dùng chung topiramat với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng, vì vậy khuyến cáo topiramat 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 khỏe mạnh đang sử dụng đồng thời với các thuốc tránh thai đường uống dạng kết hợp chứa 1 mg norethindron (NET) và 35 mcg ethinyl estradiol (EE), topiramat được sử dụng đơn thuần với liều 50 - 200 mg/ngày không làm thay đổi đáng kể có ý nghĩa thống kê trong phơi nhiễm trung bình (AUC) của các thành phần có trong thuốc tránh thai uống. Trong 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 axit valproic. Ở cả 2 nghiên cứu, topiramat (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 EE có sự suy giảm phụ thuộc liều, nhưng trong khoảng liều topiramat 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 cân nhắc ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai đường uống đồng thời với topiramat. Bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai có chứa estrogen nên được dặn dò 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 200 mg/ngày; Tuy nhiên, sau khi dùng topiramat tới mức 600 mg/ngày thì có tăng phơi nhiễm hệ thống (26 % AUC). Khi dùng 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 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 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). 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 topiramat, 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 khỏe mạnh, nhằm đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của HCTZ (liều 25 mg mỗi 24 giờ) và topiramat (96 mg mỗi 12 giờ), khi dùng đơn độc và phối 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 bởi dùng đồng thời topiramat. Kết quả xét nghiệm lâm sàng cho thấy có giảm kali huyết thanh sau khi dùng topiramat hay HCTZ, mức giảm nhiều hơn khi hai thuốc này dùng cùng lúc với nhau.

Metformin

Một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá về dược động học ở trạng thái ổn định của metformin và topiramat trong huyết tương khi dùng metformin đơn độc hay dùng đồng thời metformin và topiramat. Kết quả của nghiên cứu cho thấy C_{max} và AUC_{0-12h} trung bình của metformin tăng lần lượt là 18 % và 25 %, trong khi giá trị CL/F trung bình giảm 20 % khi metformin được dùng đồng thời với topiramat. Topiramat không ảnh hưởng lên t_{max} của metformin. Ý nghĩa lâm sàng 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 chưa được biết. Khi topiramat 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 một cách thích hợp.

Pioglitazon

Nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của 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 topiramat hay khi đang điều trị topiramat 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. 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 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

Topiramat khi dùng đồng thời với các thuốc có khả năng gây sỏi thận thì có thể làm tăng nguy cơ mắc sỏi thận. Trong khi dùng topiramat 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.

Axit valproic

Khi dùng chung topiramat với axit valproic trên bệnh nhân vốn dung nạp với từng thuốc nếu dùng đơn độc, người ta thấy có hiện tượng tăng amoniác 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. Phản ứng không mong muốn 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 axit valproic (VPA) có hoặc không kết hợp với tăng amoniác máu. Tác dụng không mong muốn này ở những bệnh nhân dùng đồng thời topiramat và valproat có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị với topiramat hoặc sau khi tăng liều hàng ngày của topiramat.

Các nghiên cứu 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 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 topiramat.
- + Cột thứ 3 (nồng độ topiramat) mô tả sự dùng chung của các thuốc được liệt kê trong cột 1 sẽ ảnh hưởng nồng độ topiramat như thế nào.

Tóm tắt các kết quả từ các nghiên cứu tương tác dược động học thuốc bổ sung		
Thuốc phối hợp	Nồng độ các thuốc phối hợp^a	Nồng độ topiramat^a
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 50 mg mỗi 12 giờ)	Tăng 9 % và 16 % nồng độ cực đại, tăng 9 % và 17 % diện tích dưới đường cong (tương ứng với 40 mg và 80 mg propranolol mỗi 12 giờ)
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) ^b	↔
^a 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.
^b 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.

Các thuốc chống đông đối kháng vitamin K

Sau khi dùng phối hợp các thuốc chống đông đối kháng vitamin K với topiramat đã có báo cáo giảm đáp ứng thời gian prothrombin/tỷ lệ bình thường hoá quốc tế (Prothrombin Time/International Normalized Ratio, PT/INR). Cần theo dõi chặt chẽ INR trong suốt thời gian phối hợp liệu pháp topiramat và các thuốc chống đông đối kháng vitamin K.

Tương kỵ

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

Các tác dụng không mong muốn đã được cân nhắc có sự liên quan với việc sử dụng topiramat một cách hợp lý dựa trên đánh giá toàn diện các thông tin tác dụng không mong muốn có sẵn. Mỗi quan hệ nhân - quả của topiramat không thể được thiết lập một cách tin cậy với các trường hợp riêng lẻ. Hơn nữa, bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện dưới các điều kiện biến đổi rộng rãi, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn 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 topiramat đã được đánh giá qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng gồm 4111 bệnh nhân (3182 dùng topiramat và 929 dùng giả dược) từ 20 thử nghiệm mù đôi và 2847 bệnh nhân từ 34 thử nghiệm nhãn mở, tương ứng, trong điều trị các cơn co cứng - co giật toàn thể nguyên phát, các cơn co giật 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 tác dụng không mong muốn 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 phối hợp bệnh động kinh - ở bệnh nhân người lớn các tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo > 1 % trên bệnh nhân người lớn điều trị bằng topiramat trong các thử nghiệm điều trị phối hợp bệnh động kinh kiểu mù đôi, có đối chứng với giả dược, được trình bày trong **Bảng 1**. Các tác dụng không mong muốn 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 phối 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 phối 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.

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất > 1 % của topiramat ở bệnh nhân người lớn trong các thử nghiệm điều trị phối hợp bệnh động kinh kiểu mù đôi, có đối chứng với giả dược			
Hệ thống/Cơ quan Tác dụng không mong muốn	Topiramat 200 - 400 mg/ngày (N = 354) %	Topiramat 600 - 1000 mg/ngày (N = 437) %	Giả dược (N = 382) %
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			

Biếng ăn	5,2	6,2	1,8
Giảm ngon miệng	5,1	8,7	3,7
Rối loạn tâm thần			
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 hấn	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
Rối loạn hệ thần kinh			
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 mờ	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
Rung 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
Rối loạn mắt			
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
Rối loạn tiêu hóa			
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
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
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			
Đau cơ	2,0	2,5	1,3

Cơ thắt cơ	1,7	2,1	0,8
Đau cơ xương vùng lồng ngực	1,1	1,8	0,3
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc			
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
Các chỉ số khác			
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 thử nghiệm điều trị phối hợp bệnh động kinh trên bệnh nhi

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo > 2 % ở trẻ từ 2 - 16 tuổi khi điều trị với topiramat trong các thử nghiệm điều trị phối hợp bệnh động kinh mù đôi đối chứng giả dược được trình bày ở **Bảng 2**. Các tác dụng không mong muốn có tỷ lệ > 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 tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo với tần suất > 2 % ở bệnh nhi được điều trị phối hợp với topiramat bệnh động kinh trong các nghiên cứu mù đôi đối chứng với giả dược

Hệ thống/Cơ quan Tác dụng không mong muốn	Topiramat (N=104) %	Giả dược (N = 102) %
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Giảm ngon miệng	19,2	12,7
Chán ăn	5,8	1,0
Rối loạn tâm thần		
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
Rối loạn hệ thần kinh		
Buồn ngủ	15,4	6,9
Lơ đãng	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
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Chảy máu mũi	4,8	1,0
Rối loạn hệ tiêu hóa		
Táo bón	5,8	4,9
Rối loạn da và mô dưới da		
Phát ban	6,7	5,9
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc		
Mệt mỏi	16,3	4,9

Kích thích	11,5	8,8
Rối loạn dáng đi	4,8	2,0
Các chỉ số khác		
Giảm cân	9,6	1,0

Liều khuyến cáo cho điều trị phối hợp 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 tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất > 1 % ở bệnh nhân động kinh người lớn điều trị với topiramate trong các thử nghiệm đơn trị động kinh mù đôi, có đối chứng được trình bày trong **Bảng 3**. Các tác dụng không mong muốn 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: Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở > 1 % bệnh nhân người lớn điều trị topiramate trong các thử nghiệm đơn trị động kinh mù đôi, có đối chứng

Hệ thống/Cơ quan Tác dụng không mong muốn	Topiramate 50 mg/ ngày (N=257) %	Topiramate 400 mg/ngày (N=153) %
Rối loạn máu và hệ lympho		
Thiếu máu	0,8	2,0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Chán ăn	3,5	12,4
Giảm ngon miệng	2,3	2,6
Rối loạn tâm thần		
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
Rối loạn hệ thần kinh		
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
Rối loạn mắt		
Khô mắt	0	1,3
Rối loạn tai và tai trong		

Đau tai	0	1,3
Ù tai	1,6	1,3
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Khó thở	1,2	2,0
Sổ mũi	0	1,3
Rối loạn hệ tiêu hoá		
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
Rối loạn da và mô dưới da		
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
Rối loạn hệ cơ xương khớp mô liên kết		
Co cơ	2,7	3,3
Đau khớp	1,9	2,0
Co giật cơ	0,4	1,3
Rối loạn thận và hệ tiết niệu		
Sỏi thận	0	2,6
Tiểu khó	0,8	2,0
Đái dầm	0,8	2,0
Rối loạn hệ sinh sản và vú		
Rối loạn cương	0,8	1,3
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc		
Mệt mỏi	15,2	14,4
Suy nhược	3,5	5,9
Kích thích	3,1	3,3
Các chỉ số khác		
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 nhi
 Những tác dụng không mong muốn báo cáo ở > 2 % bệnh nhi (10 - 16 tuổi) điều trị topiramat trong các thử nghiệm đơn trị liệu bệnh động kinh mù đôi có đối chứng được đưa ra trong **Bảng 4**. Những tác dụng không mong muốn 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 3: Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở > 2% bệnh nhân người lớn điều trị topiramat trong các thử nghiệm đơn trị động kinh mù đôi, có đối chứng

Hệ thống/Cơ quan Tác dụng không mong muốn	Topiramat 50 mg/ ngày (N=77) %	Topiramat 400 mg/ngày (N=63) %
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Giảm ngon miệng	1,3	4,8
Rối loạn tâm thần		
Tâm thần chậm chạp	0	4,8
Thay đổi khí sắc	1,3	4,8
Trầm cảm	0	3,2
Rối loạn hệ thần kinh		
Dị cảm	3,9	15,9
Rối loạn chú ý	3,9	7,9
Rối loạn tai và tai trong		
Chóng mặt	0	3,2
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Chảy máu mũi	0	3,2
Rối loạn hệ tiêu hóa		
Tiêu chảy	3,9	9,5
Nôn	3,9	4,8
Rối loạn da và mô dưới da		
Rụng tóc	0	6,3
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc		
Sốt	0	6,3
Suy nhược	0	4,8
Các chỉ số khác		
Giảm cân	7,8	20,6
Hoàn cảnh xã hội		
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

Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở > 1 % bệnh nhân người lớn điều trị topiramat trong các thử nghiệm phòng ngừa đau nửa đầu mù đôi có đối chứng giả dược được đưa ra trong **Bảng 5**. Những tác dụng không mong muốn 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: Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở > 1% bệnh nhân người lớn điều trị topiramat trong các thử nghiệm phòng ngừa đau nửa đầu mù đôi có đối chứng giả dược				
Hệ thống/Cơ quan Tác dụng không mong muốn	Topiramat 50 mg/ngày (N=227) %	Topiramat 100 mg/ngày (N=374) %	Topiramat 200 mg/ngày (N=501) %	Giả dược (N=436) %
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Chán ăn	3,5	7,5	7,2	3,0

Giảm ngon miệng	5,7	7,0	6,8	3,0
Rối loạn tâm thần				
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 hai 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
Rối loạn hệ thần kinh				
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
Rối loạn mắt				
Nhìn mờ	4,0	2,4	4,4	2,5
Rối loạn tai và tai trong				
Ù tai	0,4	1,3	1,6	0,7
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Khó thở	1,3	2,7	1,6	1,4
Chảy máu mũi	0,4	1,1	0,6	0,5
Rối loạn hệ tiêu hoá				
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 tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân người lớn điều trị topiramate 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 tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân người lớn điều trị topiramate 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

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch

Quá mẫn cảm.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Nhiễm toan tăng clo máu, giảm ka-li máu, tăng thèm ăn, nhiễm toan chuyển hóa, khát nhiều.

Rối loạn tâm thần

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 chấn, 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.

Rối loạn hệ thần kinh

Mất vị giác, mất vận động, mất khứu giác, mất ngôn ngữ, mất dùng động tác, tiền triệu, cảm giác bỏng, 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, chảy dãi, 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, ngất, không đáp ứng khi kích thích.

Rối loạn mắt

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, lảo thị, điểm mù nhấp nháy, điểm mù, giảm tầm nhìn kích phát.

Rối loạn tai và tai trong

Điếc, điếc thần kinh, điếc 1 bên, khó chịu ở tai, giảm sức nghe.

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 lưỡi, 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

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 dáng đi khi đi nổi bước, giảm số lượng bạch cầu.

Các dữ liệu lâm sàng khác- bệnh nhân nhi

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân nhi được điều trị với topiramat 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 tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân nhi được điều trị với topiramat 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, co giật, loạn vận ngôn, 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 tai trong

Đau tai.

Rối loạn tim.

Đánh trống ngực, nhịp chậm xoang.

Rối loạn mạch.

Hạ huyết áp tư thế. Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất. Xung huyết mũi, tăng tiết dịch xoang bên mũi, sổ mũi. Rối loạn hệ tiêu hóa 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. Rối loạn cơ-xương và mô liên kết Đau khớp, cứng cơ - xương, đau cơ. Rối loạn thận và hệ tiết niệu Tiểu không tự chủ, tiểu gấp, sỏi thận. Rối loạn toàn thân Tình trạng bất thường, chứng thân nhiệt cao, khó chịu, uể oải.
--

Dữ liệu sau khi lưu hành

Các tác dụng không mong muốn được xác định sau khi đã lưu hành trên thị trường được trình bày trong **Bảng 8**, tần suất gặp được xếp theo quy ước sau: *Rất phổ biến* ($\geq 1/10$); *Phổ biến* ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); *Không phổ biến* ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); *Hiếm gặp* ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); *Rất hiếm* ($< 1/10000$), *Không rõ* (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn)

Trong **Bảng 8**, tác dụng không mong muốn được trình bày theo phân loại tần suất xảy ra dựa trên các tỷ lệ báo cáo tự phát.

Bảng 8: Các tác dụng không mong muốn được nhận biết sau khi lưu hành topiramate 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
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; Phù nề kết mạc; 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

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ 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 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, tiến triển lâm sàng không trầm trọng ngoại trừ những trường hợp tử vong được báo cáo sau khi sử dụng quá liều nhiều thuốc có bao gồm topiramat.

Quá liều topiramat có thể gây nên 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 hoàn 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.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm 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 noron 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 noron bị ức chế bởi topiramat theo kiểu lệ thuộc thời gian, dẫn đến tác động chặn kênh natri tùy thuộc trạng thái. Topiramat làm tăng tần suất mà tại đó các thụ thể GABA_A được hoạt hoá bởi gamma - aminobutyrat (GABA) và làm tăng khả năng của GABA để tạo ra luồng ion clorid đi vào trong các noron, cho thấy rằng topiramat làm tăng hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh ức chế.

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

Vì đặc tính chống động kinh của topiramat khác biệt hoàn toàn với tính chất của các benzodiazepin, nên topiramat có thể điều chỉnh một dưới nhóm (subtype) của thụ thể GABA_A kém nhạy cảm với benzodiazepin. Topiramat làm mất khả năng của kainat gây hoạt hóa kainat/AMPA (alpha - amino - 3 - hydroxy - 5- methyl - isoxazol - 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 1 mcM 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.

13. Đặc tính dược động học

Đặc tính dược động học của topiramat khi so sánh với các thuốc chống động kinh khác cho thấy topiramat có thời gian bán hủy trong huyết tương dài, dược động học tuyến tính, phần lớn là thanh thải ở thận, không có gắn kết đáng kể với protein và không có các chất chuyển hoá có hoạt tính liên quan về lâm sàng.

Topiramat không phải là một chất cảm ứng mạnh với các enzym chuyển hoá thuốc, có thể dùng cùng hoặc không cùng bữa ăn và không cần phải kiểm tra định kỳ nồng độ của topiramat trong huyết tương. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có mối quan hệ nhất quán nào giữa nồng độ của thuốc trong huyết tương với hiệu quả của thuốc hoặc tác dụng không mong muốn.

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 mcg/mL đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ (T_{max}). Dựa trên sự thu hồi lại hoạt tính phóng xạ từ nước tiểu, thấy 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

Nhìn 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 bão hòa với nồng độ trong huyết tương 4 mcg/mL đã được biết. Thể tích phân bố biến đổi tỷ lệ nghịch với liều dùng. Thể tích biểu kiến trung bình của sự phân bố thuốc là 0,80 - 0,55 L/kg khi dùng liều duy nhất từ 100 - 1200 mg. Giới tính được phát hiện có ảnh hưởng 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 ($\approx 20\%$) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramat được chuyển hóa đến 50% ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh là những chất gây cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc. Sáu chất chuyển hóa hình thành qua sự hydroxyl hóa, thủy phân và glucuro - liên hợp đã được cô lập, định tính từ huyết tương, nước tiểu và phân. Mỗi chất chuyển hoá có mặt dưới 3% của tổng số hoạt tính phóng xạ bài tiết sau khi dùng ^{14}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 ^{14}C -topiramat được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều 50 mg và 100 mg topiramat hai lần/ngày, 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 các nghiên cứu ở chuột cống dùng đồng thời topiramat và probenecid và quan sát thấy sự thanh thải qua thận của topiramat tăng đáng kể. Nói chung, sự thanh thải huyết tương khoảng $20 - 30\text{ mL/phút}$ 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 được 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 $6,76\text{ mg/mL}$ sau khi dùng đa liều $100\text{ mg/hai lần/ngày}$ ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều 50 mg và $100\text{ mg/hai lần/ngày}$, 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 $400\text{ mg/hai lần/ngày}$ đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin cho thấy nồng độ trong huyết tương của topiramat tăng tỉ lệ với liều.

Đối tượng đặc biệt

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 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.

Người cao tuổi

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

Suy thận

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

Topiramat được lấy ra 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 cần bổ sung thêm liều của topiramat trong lúc chạy thận để tránh việc giảm quá nhanh nồng độ topiramat trong huyết tương.

Việc chỉnh liều nên dựa trên:

- 1) Thời gian chạy thận.
- 2) Tỷ lệ thanh thải của hệ thống thẩm phân được sử dụng.

3) Mức thanh thải qua thận có hiệu quả của topiramate trên bệnh nhân đang được chạy thận.

Suy gan

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

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

