

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 27 / 3 / 18

Tên sản phẩm: Hộp HUETHER-25

72

**HUETHER-25**  
Topiramate 25 mg

Rx PRESCRIPTION DRUG Box of 6 blisters x 10 film coated tablets

# HUETHER-25

Topiramate 25 mg

DAVIPHARM WHO GMP

---

**CAREFULLY READ THE PACKAGE INSERT BEFORE USE**

**COMPOSITION:** Each film coated tablet contains:  
Topiramate ..... 25 mg  
Excipients q.s ..... 1 f.c. tablet

**INDICATIONS / DOSAGE & ADMINISTRATION / CONTRAINDICATIONS / PRECAUTIONS & OTHER INFORMATION:**  
Refer to the package insert for use instructions

**STORAGE:**  
In dry place, protected from light, below 30°C

**SPECIFICATION:**  
In house standard

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

Manufactured by: DAT VI PHU PHARMACEUTICAL JOINT STOCK COMPANY  
Lot M7A, Road D17, My Phuoc 1 Industrial Zone, Thoi Hoa Ward, Ben Cat Commune, Binh Duong Province, Vietnam

---

**HUETHER-25**  
Topiramate 25 mg

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim

# HUETHER-25

Topiramate 25 mg

DAVIPHARM WHO GMP

---

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa:  
Topiramate ..... 25 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

**CHỈ ĐỊNH / LIỀU DÙNG / CÁCH DÙNG / CHỐNG CHỈ ĐỊNH / THẬN TRỌNG & CÁC THÔNG TIN KHÁC:**  
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng

**BẢO QUẢN:**  
Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:**  
Tiêu chuẩn nhà sản xuất

Số lô SX :  
Ngày SX :  
Hạn dùng :  
SĐK :

**ĐỂ XA TẮM TAY, TRẺ EM**

Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM DAT VI PHU  
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tỷ lệ in trên giấy bằng 95% kích thước thật



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC  
Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: VI HUETHER-25 (Alu Alu)



Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% *không được thay*

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC  
Nguyễn Xuân Phương





## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

### HUETHER-25

Viên nén bao phim

### HUETHER-50

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc  
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

## PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

### 1. Thành phần

Mỗi viên nén bao phim **HUETHER-25** chứa:

Topiramát ..... 25 mg


Tá dược: Cellactose 80, copovidon, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, polyethylen glycol 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.

Mỗi viên nén bao phim **HUETHER-50** chứa:

Topiramát ..... 50 mg

Tá dược: Cellactose 80, copovidon, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, polyethylen glycol 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.

### 2. Mô tả sản phẩm

**HUETHER-25:** Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

**HUETHER-50:** Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt có dập gạch ngang, mặt kia trơn.

**3. Quy cách đóng gói:** Hộp 6 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

### 4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Thuốc chứa hoạt chất là topiramát, thuộc nhóm thuốc chống động kinh. Thuốc được dùng:

- Đơn độc để điều trị động kinh ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.
- Phối hợp với các thuốc khác để điều trị động kinh ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên.
- Phòng ngừa đau nửa đầu ở người lớn.

### 5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

#### Liều dùng:

Bác sỹ thường cho bạn dùng liều thấp topiramát để khởi đầu và tăng liều từ từ cho đến liều tốt nhất cho bạn.

#### Cách dùng:

Bạn nên uống nguyên viên cùng hoặc không cùng với thức ăn, tránh nhai viên vì thuốc có vị đắng. Bạn nên uống nhiều nước trong ngày để phòng ngừa sỏi thận khi dùng topiramát.

### 6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với topiramate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng topiramate trong phòng ngừa đau nửa đầu khi bạn đang mang thai hoặc có khả năng mang thai nhưng không dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả.

### 7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, topiramate có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngừng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

- Phản ứng dị ứng (như phát ban da, đỏ da, ngứa, sưng mắt, nổi mề đay).
- Hội chứng Stevens-Johnson, một tình trạng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng có thể xuất hiện ở nhiều vùng niêm mạc (như miệng, mũi và mắt).
- Hoại tử thượng bì nhiễm độc, một tình trạng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng, nghiêm trọng hơn hội chứng Stevens-Johnson, đặc trưng bởi rộp da lan rộng và bong tróc lớp ngoài của da.

Thông báo cho bác sĩ và liên hệ trung tâm y tế ngay nếu bạn gặp các phản ứng sau:

*Rất thường gặp (có thể ảnh hưởng nhiều hơn 1 trên 10 người)*

- Trầm cảm (mới bị hoặc bị nặng hơn).
- Thường gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 100 người)*
- Động kinh (co giật).
- Lo âu, khó chịu, thay đổi cảm xúc, lú lẫn, mất phương hướng.
- Vấn đề về tập trung, chậm suy nghĩ, mất trí nhớ, vấn đề về trí nhớ (mới khởi phát, thay đổi đột ngột hoặc tăng mức độ nặng).
- Sỏi thận, tiểu thường xuyên hoặc đau khi tiểu.

*Ít gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 1.000 người)*

- Tăng nồng độ acid trong máu (có thể gây vấn đề về hô hấp bao gồm khó thở, mất cảm giác ngon miệng, buồn nôn, nôn, mệt mỏi nhiều và nhịp tim nhanh hoặc không đều).
- Giảm hoặc không thể đổ mồ hôi (đặc biệt ở trẻ em ở trong môi trường nhiệt độ cao).
- Có suy nghĩ tự làm hại bản thân, cố gắng tự làm hại bản thân.
- Mất một phần tầm nhìn của mắt.

*Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 10.000 người)*

- Tăng nhãn áp - tắc nghẽn dịch ở mắt gây tăng áp lực trong mắt, đau hoặc giảm thị giác.

*Chưa rõ tần suất*

- Bệnh lý điểm vàng là một bệnh ở điểm vàng, một điểm nhỏ nằm trên võng mạc nơi mà hình ảnh rõ nhất. Bạn nên liên hệ với bác sĩ nếu bạn chú ý đến bất kỳ sự thay đổi hoặc giảm thị giác nào.

Các tác dụng không mong muốn khác:

*Rất thường gặp (có thể ảnh hưởng nhiều hơn 1 trên 10 người)*

- Nghẹt mũi, chảy mũi hoặc đau họng.
- Cảm giác tê rần, đau và/ hoặc tê ở nhiều bộ phận cơ thể.
- Buồn ngủ, mệt mỏi.
- Chóng mặt.
- Buồn nôn, tiêu chảy.
- Sụt cân.

*Thường gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 100 người)*

- Thiếu máu (giảm số lượng huyết cầu).
- Mất cảm giác ngon miệng, giảm cảm giác ngon miệng.
- Hung hăng, kích động, giận dữ, hành vi bất thường.
- Khó đi vào giấc ngủ hoặc khó giữ được giấc ngủ dài lâu.
- Vấn đề về ngôn ngữ hoặc rối loạn ngôn ngữ, nói lắp.
- Vụng về hoặc thiếu phối hợp vận động, cảm giác không ổn định khi đi lại.
- Giảm khả năng hoàn thành các hoạt động hàng ngày.

- Giảm, mất vị giác.
- Run không tự chủ, chuyển động nhanh, không tự chủ ở mắt.
- Rối loạn thị giác như nhìn đôi, nhìn mờ, giảm thị lực, khó tập trung.
- Cảm giác xoay vòng (chóng mặt), ù tai, đau tai.
- Khó thở.
- Ho.
- Chảy máu cam.
- Sốt, cảm thấy không khỏe, yếu.
- Nôn, táo bón, đau bụng hoặc khó chịu ở bụng, khó tiêu, nhiễm trùng dạ dày hoặc ruột.
- Khô miệng.
- Rụng tóc.
- Ngứa.
- Đau khớp hoặc sưng khớp, co thắt cơ hoặc co giật cơ, đau cơ hoặc yếu cơ, đau ngực.
- Tăng cân.

*Ít gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 1.000 người)*

- Giảm tiểu cầu (tế bào máu giúp ngưng chảy máu), giảm bạch cầu, tế bào giúp bảo vệ cơ thể khỏi nhiễm trùng, giảm nồng độ kali trong máu.
- Sưng hạch ở cổ, nách hoặc háng.
- Tăng cảm giác ngon miệng.
- Tăng cảm xúc.
- Nghe, thấy, hoặc cảm thấy thứ không có thật, rối loạn tâm thần nặng.
- Biểu hiện và/ hoặc cảm thấy không có cảm xúc, đa nghi bất thường, cơn hoảng loạn.
- Vấn đề về đọc, rối loạn ngôn ngữ, vấn đề về viết chữ.
- Không thể nghỉ ngơi, tăng động.
- Suy nghĩ chậm, giảm tinh táo hoặc phân xạ.
- Giảm chuyển động của cơ thể hoặc chuyển động chậm, chuyển động cơ không tự chủ bất thường hoặc lặp đi lặp lại.
- Ngất xỉu.
- Cảm giác bất thường, giảm cảm giác.
- Giảm, rối loạn hoặc mất khứu giác.
- Cảm giác bất thường trước khi bị đau nửa đầu hoặc một số dạng động kinh nhất định.
- Khô mắt, mắt nhạy cảm với ánh sáng, co giật mi mắt, chảy nước mắt.
- Giảm hoặc mất thính giác, mất thính giác một bên tai.
- Nhịp tim chậm hoặc bất thường, cảm giác tim đập ở bên trong ngực.
- Hạ huyết áp, hạ huyết áp khi đứng dậy (làm cho một số bệnh nhân dùng topiramate cảm thấy mệt mỏi, chóng mặt hoặc có thể ngất khi đứng hoặc ngồi dậy đột ngột).
- Đỏ bừng, cảm thấy ấm.
- Viêm tụy.
- Tăng lượng hơi, ợ nóng, đầy bụng hoặc đầy hơi bất thường.
- Chảy máu mũi, tăng tiết nước bọt, chảy nước dãi, hơi thở có mùi.
- Uống nhiều nước, khát.
- Mất màu da.
- Cứng cơ, đau ở hông.
- Tiểu ra máu, tiểu không tự chủ, tiểu gấp, đau sườn hoặc đau thận.
- Khó đạt được hoặc khó giữ được sự cương dương, rối loạn chức năng sinh dục.
- Triệu chứng giống cúm.
- Lạnh ngón tay và ngón chân.
- Cảm giác say.
- Giảm khả năng học hỏi.

*Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 10.000 người)*



- Tăng cảm xúc bất thường.
- Mất ý thức.
- Mất thị giác một bên mắt, mất thị giác tạm thời, mất thị giác về đêm.
- Bệnh giảm thị lực.
- Phù ở mắt và quanh mắt.
- Cảm giác tê, ngứa ran và thay đổi màu (trắng, xanh dương sau đó là đỏ) ở ngón tay và ngón chân khi tiếp xúc với lạnh.
- Viêm gan, suy gan.
- Phát ban da và rộp da.
- Da có mùi bất thường.
- Không thoải mái ở tay hoặc chân.
- Rối loạn ở thận.

#### **Tác dụng không mong muốn trên trẻ em**

Tác dụng không mong muốn trên trẻ em thường giống như trên người lớn. Tuy nhiên, những tác dụng không mong muốn sau thường gặp ở trẻ em hơn người lớn.

- Gặp vấn đề về sự tập trung.
- Tăng nồng độ acid trong máu.
- Có ý nghĩ gây hại cho bản thân nghiêm trọng.
- Mệt mỏi.
- Giảm hoặc tăng khẩu vị.
- Hung hăng, hành vi bất thường.
- Khó đi vào giấc ngủ hoặc khó giữ giấc ngủ dài lâu.
- Cảm thấy không ổn định khi đi.
- Cảm thấy không khỏe.
- Giảm nồng độ kali trong máu.
- Biểu hiện và/ hoặc cảm thấy không có cảm xúc.
- Chảy nước mắt.
- Nhịp tim chậm hoặc bất thường.

Các tác dụng không mong muốn khác có thể gặp ở trẻ em là:

*Thường gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 100 người)*

- Chóng mặt, nôn, sốt.

*Ít gặp (có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 trên 1.000 người)*

- Tăng bạch cầu ái toan trong máu.
- Quá mẫn.
- Cảm thấy ấm.
- Giảm khả năng học hỏi.

*Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

#### **8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?**

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu. Topiramate và một số thuốc nhất định có thể ảnh hưởng đến nhau. Đôi khi liều của topiramate hoặc các thuốc khác cần phải được điều chỉnh.

*Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:*

- Các thuốc khác có thể làm giảm khả năng suy nghĩ, tập trung, hoặc phối hợp cơ của bạn (như thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương như thuốc thư giãn cơ và thuốc an thần).
- Thuốc tránh thai. Topiramate có thể làm mất hiệu quả thuốc tránh thai của bạn.

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn bị thay đổi chu kỳ chảy máu khi đang dùng thuốc tránh thai và topiramate.



Giữ một danh sách các thuốc bạn đang dùng và cho bác sỹ hoặc dược sỹ xem trước khi dùng một thuốc mới.

Các thuốc khác mà bạn nên cho bác sỹ biết trước khi dùng topiramat bao gồm các thuốc chống động kinh khác, risperidon, lithi, hydrochlorothiazid, metformin, pioglitazon, glyburid, amitriptylin, propranolol, diltiazem, venlafaxin, flunarizin, cỏ St. John (*Hypericum perforatum*) (một chế phẩm dược liệu được dùng điều trị trầm cảm).

Nếu bạn không chắc có gặp những trường hợp trên hay không, nói chuyện với bác sỹ hoặc dược sỹ trước khi dùng thuốc.

#### Sử dụng thuốc cùng với thức ăn và đồ uống

Bạn có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn. Uống nhiều nước trong ngày để phòng ngừa sỏi thận khi dùng topiramat. Bạn nên tránh uống rượu khi dùng topiramat.

### **9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?**

Nếu bạn quên dùng thuốc, dùng liều đó càng sớm càng tốt khi bạn nhớ ra. Tuy nhiên, nếu đã sắp đến liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và tiếp tục dùng thuốc như bình thường. Nếu bạn quên dùng từ 2 liều trở lên, hãy liên hệ bác sỹ của bạn.

Không dùng gấp đôi liều (2 liều cùng một lúc) để bù lại cho liều đã quên.

### **10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc**

Không tự ý ngừng thuốc mà không có ý kiến của bác sỹ. Triệu chứng của bạn có thể trở lại. Nếu bác sỹ quyết định cho bạn ngừng thuốc, liều của bạn nên được giảm từ từ trong vài ngày.

Nếu bạn có câu hỏi gì thêm, hãy hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

### **11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?**

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

### **12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều**

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Khi dùng quá liều bạn có thể cảm thấy buồn ngủ, mệt mỏi, hoặc giảm phản xạ, thiếu phối hợp cơ, khó nói chuyện hoặc tập trung, nhìn đôi hoặc nhìn mờ, cảm thấy chóng mặt do hạ huyết áp, cảm thấy chán nản hoặc kích động, hoặc đau bụng, hoặc co giật.

Quá liều có thể xảy ra nếu bạn dùng topiramat cùng với các thuốc khác.

### **13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?**

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

### **14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này**

*Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:*

- Có vấn đề về thận, đặc biệt là sỏi thận, hoặc đang được chạy thận.
- Có tiền sử bất thường về máu hoặc dịch cơ thể (nhiễm toan chuyển hóa).
- Có vấn đề về gan.
- Có vấn đề về mắt, đặc biệt là tăng nhãn áp.
- Có vấn đề về tăng trưởng.
- Đang có chế độ ăn giàu chất béo.
- Đang mang thai hoặc có khả năng mang thai.



Nếu bạn không chắc chắn có gặp một trong những tình trạng trên hay không, hãy nói chuyện với bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng topiramát.

Bạn không nên ngừng thuốc mà không hỏi ý kiến bác sĩ.

Bạn cũng nên nói chuyện với bác sĩ trước khi dùng bất cứ thuốc nào có chứa topiramát để thay thế cho HUETHER-25/ HUETHER-50.

Bạn có thể bị sụt cân khi dùng topiramát nên cân nặng của bạn sẽ được kiểm tra thường xuyên khi dùng thuốc. Nếu bạn bị sụt cân quá nhiều hoặc trẻ em sử dụng thuốc không tăng cân đủ, bạn nên hỏi ý kiến bác sĩ.

Một số ít bệnh nhân được điều trị với thuốc chống động kinh như topiramát có ý nghĩ tự làm hại bản thân hoặc tự tử. Nếu bạn có những ý nghĩ này vào bất cứ lúc nào, liên hệ ngay với bác sĩ.

Thuốc có chứa lactose, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đã từng được cho biết không dung nạp với bất cứ loại đường nào.

Thuốc có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

#### Dùng thuốc cho trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng topiramát trong điều trị hoặc phòng ngừa đau nửa đầu ở trẻ em do chưa đủ thông tin về an toàn và hiệu quả.

#### Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Nếu bạn đang mang thai hoặc cho con bú, nghĩ bạn có thể có thai hoặc có ý định mang thai, hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc.

Bác sĩ của bạn sẽ thảo luận về biện pháp tránh thai sử dụng với bạn, cũng như thảo luận về việc topiramát có phù hợp cho bạn không. Cũng như những thuốc chống động kinh khác, topiramát có nguy cơ gây hại cho thai nhi nếu sử dụng trong thai kỳ. Đảm bảo bạn hiểu rõ nguy cơ và lợi ích của việc dùng topiramát để điều trị động kinh trong thai kỳ.

Bạn không nên dùng topiramát để phòng ngừa đau nửa đầu nếu bạn đang mang thai hoặc bạn có khả năng mang thai và không dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả.

Phụ nữ cho con bú khi dùng topiramát phải thông báo cho bác sĩ càng sớm càng tốt nếu trẻ có dấu hiệu bất thường nào.

#### Lái xe và vận hành máy móc

Chóng mặt, mệt mỏi và vấn đề về thị giác có thể xảy ra khi dùng topiramát. Không lái xe hoặc vận hành máy móc mà không hỏi ý kiến bác sĩ trước.

### **15. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ?**

Cần liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

### **16. Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



## PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### 1. DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: N03AX11.

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống động kinh, các chế phẩm chống động kinh, điều trị đau nửa đầu khác.

Topiramát là một dẫn xuất thể sulfamat của monosaccarid. Cơ chế chính xác của tác dụng chống co giật và dự phòng đau nửa đầu của topiramát vẫn chưa rõ. Nghiên cứu về điện sinh lý học và hóa sinh trên tế bào thần kinh nuôi cấy đã xác định ba tính chất có thể góp phần vào hiệu quả chống động kinh của topiramát.

Các thể hoạt động lặp đi lặp lại do sự khử cực kéo dài của các neuron bị chặn bởi topiramát một cách phụ thuộc thời gian, gây tác dụng chặn kênh natri phụ thuộc trạng thái. Topiramát làm tăng tần suất  $\gamma$ -aminobutyrat (GABA) hoạt hóa thụ thể GABA<sub>A</sub> và làm tăng khả năng GABA gây ra dòng ion clorid đi vào neuron, cho thấy topiramát làm tăng hoạt tính của chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng ức chế này.

Tác dụng này không bị chặn bởi flumazenil, một thuốc đối kháng benzodiazepin, topiramát cũng không làm tăng thời gian mở kênh. Đây là sự khác biệt của topiramát với các barbiturat điều biến thụ thể GABA<sub>A</sub>.

Vì đặc tính chống động kinh của topiramát khác biệt rõ rệt so với benzodiazepin, thuốc có thể điều biến phân nhóm thụ thể GABA<sub>A</sub> không nhạy cảm với benzodiazepin. Topiramát đối kháng tác dụng của kainat gây hoạt hóa phân nhóm kainat/ AMPA (acid  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4propionic) của thụ thể amino acid có tác dụng kích thích (glutamat), nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động của N-methyl-D-aspartat (NMDA) tại các phân nhóm thụ thể NMDA. Những tác dụng này của topiramát phụ thuộc nồng độ trong khoảng 1 - 200  $\mu$ M, với tác dụng tối thiểu thấy được ở 1 - 10  $\mu$ M.

Ngoài ra, topiramát ức chế một số isoenzym của carbonic anhydrase. Tác dụng dược lý này yếu hơn nhiều so với acetazolamid, một thuốc ức chế carbonic anhydrase và được cho là không đóng góp nhiều vào tác dụng chống động kinh của topiramát.

### 2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

So với các thuốc chống động kinh khác, dược động học của topiramát có thời gian bán thải huyết tương dài, dược động học tuyến tính, thanh thải chủ yếu qua thận, không gắn kết đáng kể với protein và thiếu chất chuyển hóa có hoạt tính.

Topiramát không cảm ứng mạnh enzym chuyển hóa, có thể dùng có hoặc không kèm thức ăn, và không cần theo dõi nồng độ topiramát trong huyết tương thường xuyên. Trong nghiên cứu lâm sàng, không thấy có mối liên quan giữa nồng độ huyết tương và hiệu quả hoặc tác dụng không mong muốn.

*Hấp thu:*

Topiramát được hấp thu nhanh và mạnh. Sau khi uống 100 mg topiramát ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh ( $C_{max}$ ) trong huyết tương là 1,5  $\mu$ g/ mL đạt được trong vòng 2 - 3 giờ ( $T_{max}$ ).

Dựa trên lượng đồng vị phóng xạ thu hồi được trong nước tiểu, tỷ lệ thuốc được hấp thu khi uống 100 mg topiramát đánh dấu <sup>14</sup>C ít nhất là 81%. Ảnh hưởng của thức ăn đến sinh khả dụng không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể.

*Phân bố:*

Nói chung, 13 - 17% topiramát gắn kết với protein huyết tương. Khả năng gắn kết với hồng cầu thấp và bão hòa trên nồng độ huyết tương 4  $\mu$ g/ mL. Thể tích phân bố thay đổi tỷ lệ nghịch với liều. Thể tích phân bố biểu kiến trung bình là 0,80 - 0,55 L/ kg với một liều trong khoảng 100 - 1200 mg. Thể tích phân bố bị ảnh hưởng bởi giới tính, giá trị ở phụ nữ bằng khoảng 50% ở nam, do tỷ lệ chất béo trong cơ thể phụ nữ cao hơn và không gây ảnh hưởng lâm sàng.

*Chuyển hóa:*

Topiramát không được chuyển hóa nhiều (20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Thuốc được chuyển hóa đến 50% ở bệnh nhân dùng chung với thuốc chống động kinh cảm ứng các enzym

chuyển hóa thuốc. Có sáu chất chuyển hóa được hình thành bởi sự hydroxyl hóa, thủy phân và glucuronid hóa, đã được phân lập, mô tả và định tính từ huyết tương, nước tiểu và phân ở người. Mỗi chất chuyển hóa chiếm < 3% tổng liều phóng xạ được thải trừ sau khi uống topiramate đánh dấu  $^{14}\text{C}$ . Hai chất chuyển hóa có cấu trúc gần với topiramate nhất không có hoặc ít có hoạt tính chống co giật.

**Thải trừ:**

Ở người, đường thải trừ chính của topiramate dạng không đổi và chất chuyển hóa là qua thận (ít nhất 81% liều). Khoảng 66% liều topiramate đánh dấu  $^{14}\text{C}$  được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều topiramate 50 mg và 100 mg x 2 lần/ ngày, độ thanh thải qua thận tương ứng là khoảng 18 mL/ phút và 17 mL/ phút. Có bằng chứng về sự tái hấp thu ở ống thận. Nghiên cứu ở chuột cho thấy có sự gia tăng đáng kể độ thanh thải qua thận của topiramate khi dùng chung với probenecid. Độ thanh thải huyết tương ở người khoảng 20 - 30 mL/ phút sau khi uống.

**Sự tuyến tính:**

Sự khác biệt về nồng độ trong huyết tương giữa các đối tượng khi dùng topiramate thấp, vì vậy có thể dự đoán được dược động học. Với độ thanh thải huyết tương không đổi, dược động học của topiramate tuyến tính và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương tăng tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều đơn 100 - 400 mg đường uống ở người khỏe mạnh. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường có thể cần 4 - 8 ngày để đạt nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định.  $C_{\max}$  sau khi uống liều lặp lại, 100 mg x 2 lần/ ngày ở người khỏe mạnh là 6,76  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sau khi dùng liều lặp lại 50 mg và 100 mg topiramate x 2 lần/ ngày, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương khoảng 21 giờ.

**Sử dụng chung với các thuốc chống động kinh khác:**

Sử dụng phối hợp liều lặp lại topiramate 100 - 400 mg x 2 lần/ ngày với phenytoin hoặc carbamazepin làm tăng tỷ lệ thuận với liều nồng độ huyết tương của topiramate.

**Đối tượng đặc biệt:**

**Bệnh nhân suy thận:**

Độ thanh thải huyết tương và độ thanh thải qua thận của topiramate giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa và nặng ( $\text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 70 \text{ mL}/\text{phút}$ ). Do đó, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định có thể cao hơn khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận. Ngoài ra, bệnh nhân suy thận cần nhiều thời gian hơn để đạt được trạng thái ổn định của mỗi liều. Ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng, khuyến cáo nên giảm một nửa liều khởi đầu và liều duy trì.

Topiramate được loại bỏ khỏi huyết tương hiệu quả bằng thẩm phân máu. Thẩm phân máu kéo dài có thể làm giảm nồng độ topiramate xuống dưới mức cần thiết để duy trì tác dụng chống co giật. Để tránh sự giảm nhanh nồng độ huyết tương khi thẩm phân máu, có thể cần dùng một liều bổ sung topiramate. Liều điều chỉnh thực tế cần phải chú ý:

- Thời gian của giai đoạn chạy thận.
- Tốc độ thanh thải của hệ thống chạy thận được dùng.
- Độ thanh thải hiệu dụng qua thận của topiramate khi bệnh nhân được chạy thận.

**Bệnh nhân suy gan:**

Độ thanh thải huyết tương của topiramate giảm trung bình 26% ở bệnh nhân suy gan vừa đến nặng. Vì vậy nên thận trọng khi sử dụng topiramate ở bệnh nhân suy gan.

**Người cao tuổi:**

Độ thanh thải huyết tương của topiramate không đổi ở người cao tuổi không có bệnh thận.

**Trẻ em (dược động học của trẻ em đến 12 tuổi):**

Dược động học của topiramate ở trẻ em, giống như người lớn sử dụng thuốc trong điều trị bổ sung, là tuyến tính, với độ thanh thải không phụ thuộc liều và nồng độ huyết tương trạng thái ổn định tăng tỷ lệ thuận với liều. Tuy nhiên, trẻ em có độ thanh thải cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Kết quả nồng độ huyết tương topiramate ở cùng một liều mg/ kg có thể thấp hơn ở trẻ em so với người lớn. Cũng như ở người lớn, các thuốc chống động kinh cảm ứng enzym gan làm giảm nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định.



### 3. CHỈ ĐỊNH

Đơn trị liệu ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 6 tuổi bị động kinh cục bộ kèm hoặc không kèm động kinh toàn thể thứ phát, và cơn động kinh co cứng - co giật toàn thể nguyên phát. Điều trị hỗ trợ ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 2 tuổi bị cơn động kinh khởi phát cục bộ, kèm hoặc không kèm cơn động kinh co cứng - co giật toàn thể thứ phát hoặc toàn thể nguyên phát, và trong điều trị động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut.

Topiramate được chỉ định ở người lớn để dự phòng đau nửa đầu sau khi đã đánh giá cẩn thận các lựa chọn điều trị thay thế. Topiramate không được dùng trong điều trị cấp tính.

### 4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

#### Liều dùng:

Khuyến cáo nên khởi đầu điều trị ở liều thấp, sau đó tăng liều đến liều có hiệu quả. Liều và tốc độ tăng liều nên phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

Không cần phải theo dõi nồng độ trong huyết tương để tối ưu hóa điều trị với topiramate. Trong trường hợp hiếm gặp, khi sử dụng phối hợp topiramate với phenytoin có thể cần phải điều chỉnh liều phenytoin để đạt được kết quả lâm sàng tối ưu. Sử dụng thêm hoặc ngừng sử dụng phenytoin và carbamazepin phối hợp với topiramate có thể cần phải điều chỉnh liều topiramate.

Ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử co giật hoặc động kinh, thuốc chống động kinh bao gồm topiramate nên được giảm liều từ từ để giảm thiểu nguy cơ co giật hoặc tăng tần suất co giật. Trong thử nghiệm lâm sàng, liều hàng ngày được giảm từ 50 - 100 mg/ tuần ở người lớn bị động kinh và 25 - 50 mg ở người lớn sử dụng topiramate ở liều 100 mg/ ngày để dự phòng đau nửa đầu. Ở thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, topiramate được giảm liều từ từ trong 2 - 8 tuần.

#### Đơn trị động kinh

##### Chung

Khi ngừng sử dụng phối hợp thuốc chống động kinh để chuyển sang đơn trị với topiramate, nên cân nhắc đến ảnh hưởng của việc này trên việc kiểm soát co giật. Trừ khi vì lý do an toàn cần phải ngừng đột ngột thuốc chống động kinh sử dụng cùng, khuyến cáo nên giảm liều thuốc chống động kinh sử dụng phối hợp từ từ với tốc độ khoảng 1/3 liều mỗi 2 tuần.

Khi ngừng thuốc cảm ứng enzym, nồng độ topiramate sẽ tăng. Có thể cần phải giảm liều topiramate nếu khám lâm sàng thấy cần thiết.

##### Người lớn

Liều dùng và tăng liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng. Nên bắt đầu với liều 25 mg/ ngày uống vào buổi tối trong 1 tuần. Sau đó nên tăng liều chu kỳ 1 hoặc 2 tuần với khoảng tăng liều là 25 hoặc 50 mg/ ngày, chia 2 lần uống. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với chế độ tăng liều, có thể tăng liều ít hơn hoặc khoảng thời gian giữa mỗi lần tăng liều dài hơn.

Liều mục tiêu khởi đầu khuyến cáo của topiramate đơn trị ở người lớn là 100 - 200 mg/ ngày chia 2 lần uống. Liều tối đa hàng ngày khuyến cáo là 500 mg/ ngày, chia 2 lần uống. Một số bệnh nhân động kinh kháng thuốc dung nạp với topiramate đơn trị ở liều 1.000 mg/ ngày. Khuyến cáo liều này được áp dụng cho tất cả người lớn bao gồm người cao tuổi không có bệnh thận.

##### Trẻ em (trẻ em trên 6 tuổi)

Liều dùng và tốc độ tăng liều ở trẻ em nên dựa trên đáp ứng lâm sàng. Điều trị ở trẻ em trên 6 tuổi nên bắt đầu với liều 0,5 - 1 mg/ kg /ngày uống buổi tối trong tuần đầu tiên. Nên tăng liều theo chu kỳ 1 - 2 tuần và khoảng tăng liều từ 0,5 - 1 mg/ kg/ ngày, chia 2 lần uống. Nếu trẻ không thể dung nạp với chế độ tăng liều, có thể tăng liều ít hơn hoặc khoảng thời gian giữa mỗi lần tăng liều dài hơn.

Liều khởi đầu mục tiêu khuyến cáo của topiramate đơn trị ở trẻ em trên 6 tuổi là 100 mg/ ngày, tùy vào đáp ứng lâm sàng, (khoảng 2 mg/ kg/ ngày ở trẻ em từ 6 - 16 tuổi).

**Điều trị hỗ trợ động kinh (co giật khởi phát cục bộ kèm hoặc không kèm cơn động kinh co cứng - co giật toàn thân thứ phát hoặc toàn thân nguyên phát, hoặc co giật liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut)**

##### Người lớn



Nên khởi đầu điều trị với liều 25 - 50 mg/ ngày uống buổi tối trong 1 tuần. Sử dụng liều khởi đầu thấp hơn đã được báo cáo, nhưng chưa có nghiên cứu hệ thống. Sau đó, nên tăng liều theo chu kỳ 1 - 2 lần/ tuần với khoảng liều tăng 25 - 50 mg/ ngày chia 2 lần uống. Một số bệnh nhân có thể đạt được hiệu quả với liều 1 lần/ ngày.

Trong thử nghiệm lâm sàng điều trị hỗ trợ, 200 mg là liều thấp nhất có hiệu quả. Liều hàng ngày thường dùng là 200 - 400 mg chia 2 lần uống.

Liều khuyến cáo này áp dụng cho người lớn, bao gồm người cao tuổi không có bệnh thận.

*Trẻ em (trẻ em  $\geq 2$  tuổi)*

Tổng liều hàng ngày khuyến cáo của topiramate sử dụng điều trị hỗ trợ là khoảng 5 - 9 mg / kg/ ngày chia 2 lần uống. Nên bắt đầu tăng liều từ 25 mg/ngày uống buổi tối (hoặc thấp hơn, dựa trên khoảng liều từ 1 - 3 mg/ kg/ ngày) trong tuần đầu tiên. Nên tăng liều theo chu kỳ 1 - 2 lần/ tuần với khoảng liều tăng 1 - 3 mg/ kg/ ngày (chia làm 2 lần dùng), để đạt đáp ứng lâm sàng tối ưu.

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

### ***Đau nửa đầu***

*Người lớn*

Tổng liều hàng ngày khuyến cáo của topiramate trong dự phòng đau nửa đầu là 100 mg/ ngày chia 2 lần uống. Nên khởi đầu với liều 25 mg/ ngày uống vào buổi tối trong 1 tuần. Liều có thể được tăng theo chu kỳ 1 tuần với khoảng tăng liều là 25 mg/ ngày. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với chế độ tăng liều, có thể tăng liều ít hơn hoặc khoảng thời gian giữa mỗi lần tăng liều dài hơn.

Một số bệnh nhân có thể có lợi khi sử dụng tổng liều 50 mg/ ngày. Liều 200 mg/ ngày có thể có lợi ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, nên thận trọng do có thể tăng tỷ lệ tác dụng không mong muốn.

*Trẻ em*

Không khuyến cáo sử dụng topiramate trong điều trị hoặc phòng ngừa đau nửa đầu ở trẻ em do chưa đủ thông tin về an toàn và hiệu quả.

### ***Liều khuyến cáo chung của topiramate ở các đối tượng đặc biệt***

*Bệnh nhân suy thận*

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ( $Cl_{Cr} \leq 70$  mL/ phút) nên thận trọng khi dùng topiramate vì độ thanh thải huyết tương và độ thanh thải qua thận của topiramate giảm. Bệnh nhân suy thận có thể cần thời gian lâu hơn để đạt đến trạng thái ổn định của mỗi liều. Khuyến cáo nên giảm liều khởi đầu và liều duy trì đi một nửa.

Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì topiramate bị loại bỏ từ huyết tương bằng thẩm phân máu, nên dùng một liều topiramate bổ sung tương đương với khoảng 1/2 liều hàng ngày vào ngày thẩm phân máu. Liều bổ sung nên được chia làm 2 lần dùng trước khi thẩm phân máu và sau khi hoàn thành thẩm phân máu. Liều bổ sung có thể thay đổi dựa trên tính chất của thiết bị chạy thận được sử dụng.

*Bệnh nhân suy gan*

Ở bệnh nhân suy gan vừa đến nặng, nên thận trọng khi sử dụng topiramate vì độ thanh thải của topiramate giảm.

*Người cao tuổi*

Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường.

### ***Cách dùng:***

Thuốc được dùng bằng đường uống, nên nuốt nguyên viên cùng hoặc không cùng với thức ăn. Không nên bẻ viên.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với topiramate hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dự phòng đau nửa đầu ở phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai nếu không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.

## 6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trong trường hợp cần thiết phải ngừng sử dụng topiramate đột ngột, khuyến cáo có theo dõi phù hợp.

Như với các thuốc chống động kinh khác, một số bệnh nhân có thể bị tăng tần suất động kinh hoặc khởi phát dạng động kinh mới khi dùng topiramate. Triệu chứng này có thể là hậu quả của quá liều, giảm nồng độ trong huyết tương của thuốc chống động kinh sử dụng đồng thời, tiến triển của bệnh, hoặc tác dụng nghịch lý.

Cần đảm bảo cung cấp đủ nước khi dùng topiramate. Cung cấp đủ nước có thể làm giảm nguy cơ sỏi thận. Đảm bảo đầy đủ nước trước và trong khi hoạt động như tập thể dục hoặc khi nhiệt độ ẩm có thể giảm nguy cơ các tác dụng không mong muốn liên quan đến nhiệt.

### *Oligohydrosis (giảm tiết mồ hôi)*

Giảm tiết mồ hôi đã được báo cáo liên quan đến sử dụng topiramate. Giảm tiết mồ hôi và sốt (tăng nhiệt độ cơ thể) có thể xảy ra đặc biệt ở trẻ em phơi nhiễm với điều kiện nhiệt độ cao.

### *Rối loạn cảm xúc/ trầm cảm*

Đã có báo cáo gia tăng rối loạn cảm xúc và trầm cảm trong khi sử dụng topiramate.

### *Tự tử/ ý tưởng tự tử*

Ý tưởng và hành vi tự tử đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với thuốc chống động kinh trong nhiều chỉ định khác nhau. Có sự gia tăng nhỏ nguy cơ ý tưởng và hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này vẫn chưa rõ và thông tin hiện có không cho phép loại trừ khả năng topiramate cũng làm gia tăng nguy cơ.

Vì vậy nên theo dõi các dấu hiệu của ý tưởng và hành vi tự tử ở bệnh nhân và cân nhắc có điều trị thích hợp. Nên hướng dẫn bệnh nhân (và người chăm sóc) đến các trung tâm y tế nếu có dấu hiệu của ý tưởng hoặc hành vi tự tử.

### *Sỏi thận*

Một số bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ sỏi thận từ trước, có thể có sự tăng nguy cơ hình thành sỏi thận và các dấu hiệu và triệu chứng liên quan như đau quặn thận, đau thận hoặc đau mạn sườn.

Nguy cơ sỏi thận bao gồm sự hình thành sỏi thận từ trước, tiền sử gia đình bị sỏi thận và tăng calci niệu. Không có nguy cơ nào trong các nguy cơ trên có thể được dùng để dự đoán một cách đáng tin cậy sự hình thành sỏi trong khi dùng topiramate. Nguy cơ có thể tăng lên khi dùng chung với các thuốc khác cũng gây sỏi thận.

### *Suy giảm chức năng thận*

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ( $Cl_{Cr} \leq 70$  mL/ phút), nên thận trọng khi sử dụng topiramate vì độ thanh thải huyết tương và độ thanh thải qua thận của topiramate bị giảm.

### *Suy giảm chức năng gan*

Ở bệnh nhân suy gan, nên thận trọng khi sử dụng topiramate vì độ thanh thải topiramate có thể bị giảm.

### *Cận thị cấp và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát*

Một hội chứng gây cận thị cấp tính liên quan đến tăng nhãn áp góc đóng thứ phát đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng topiramate. Triệu chứng bao gồm khởi phát cơn giảm thị lực và/ hoặc đau mắt cấp tính. Các triệu chứng về mắt bao gồm: Cận thị, tiền phòng nông, sung huyết mắt (đỏ mắt) và tăng áp lực nội nhãn. Có thể xuất hiện gián đoạn từ hoặc không. Hội chứng này có thể liên quan đến tràn máu hệ thống mạch thể mi gây lệch thủy tinh thể và mỏng mắt, kèm tăng nhãn áp góc đóng thứ phát. Triệu chứng thường xảy ra trong vòng 1 tháng sau khi khởi đầu dùng topiramate. Ngược lại với bệnh tăng nhãn áp góc hẹp nguyên phát rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, tăng nhãn áp góc đóng thứ phát liên quan đến topiramate đã được báo cáo ở trẻ em cũng như người lớn. Điều trị bao gồm ngừng topiramate, càng nhanh càng tốt theo đánh giá của bác sĩ, và biện pháp thích hợp để giảm áp lực nội nhãn.

Tăng áp lực nội nhãn vì bất cứ nguyên nhân gì, nếu không được điều trị, có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng bao gồm mất thị lực vĩnh viễn.

Cần có quyết định bệnh nhân có tiền sử rối loạn thị giác có nên điều trị với topiramate hay không.

Giảm thị trường đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng topiramate không phụ thuộc vào sự tăng áp lực nội nhãn. Trong thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các trường hợp có thể hồi phục sau khi ngừng topiramate. Nếu xảy ra giảm thị trường trong khi dùng topiramate, nên cân nhắc ngừng thuốc.

#### *Nhiễm toan chuyển hóa*

Nhiễm toan chuyển hóa tăng clorid huyết, không tăng khoảng trống anion (giảm bicarbonat huyết thanh xuống dưới mức bình thường khi không nhiễm kiềm hô hấp) có thể xảy ra khi điều trị bằng topiramate. Sự giảm bicarbonat này là do tác dụng ức chế carbonic anhydrase ở thận của topiramate. Nói chung, sự giảm bicarbonat xảy ra trong giai đoạn đầu điều trị mặc dù có thể xảy ra vào bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị. Sự giảm bicarbonat này thường từ nhẹ đến vừa (trung bình giảm 4 mmol/ L ở liều 100 mg/ ngày hoặc hơn ở người lớn và khoảng 6 mg/ kg/ ngày ở trẻ em). Hiếm khi bệnh nhân bị giảm bicarbonat dưới 10 mmol/ L. Các tình trạng hoặc điều trị có thể gây nhiễm toan (như bệnh thận, rối loạn hô hấp nặng, tình trạng động kinh, tiêu chảy, phẫu thuật, chế độ ăn kiêng nhiều acid hoặc một số thuốc nhất định) có thể tăng tác dụng hạ bicarbonat của topiramate.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính làm tăng nguy cơ hình thành sỏi thận và có thể dẫn đến thiếu xương.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính ở trẻ em có thể làm giảm tốc độ tăng trưởng. Tác dụng của topiramate lên xương chưa được nghiên cứu hệ thống ở trẻ em hoặc người lớn.

Tùy vào tình trạng, khuyến cáo nên có đánh giá phù hợp khi dùng topiramate bao gồm đánh giá nồng độ bicarbonat huyết thanh. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng (như thở sâu Kussmaul, khó thở, biếng ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi kéo dài, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim), dấu hiệu của nhiễm toan chuyển hóa, nên kiểm tra bicarbonat huyết thanh. Nếu nhiễm toan chuyển hóa tiến triển và dai dẳng, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng topiramate (giảm liều từ từ).

Nên thận trọng khi sử dụng topiramate ở bệnh nhân có tình trạng hoặc đang dùng thuốc có yếu tố nguy cơ gây nhiễm toan chuyển hóa.

#### *Suy giảm chức năng nhận thức*

Suy giảm nhận thức trong động kinh phụ thuộc vào nhiều yếu tố và có thể do các nguyên nhân tiềm ẩn, do động kinh hoặc do thuốc chống động kinh. Đã có báo cáo suy giảm chức năng nhận thức ở người lớn khi điều trị với topiramate và cần phải giảm liều hoặc ngừng điều trị. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ về ảnh hưởng của topiramate lên nhận thức ở trẻ em và ảnh hưởng này vẫn cần được làm sáng tỏ.

#### *Thực phẩm bổ sung dinh dưỡng*

Một số bệnh nhân có thể bị giảm cân trong khi dùng topiramate. Khuyến cáo theo dõi cân nặng ở những bệnh nhân dùng topiramate. Nên cân nhắc một chế độ ăn uống bổ sung hoặc tăng lượng thức ăn nếu bệnh nhân bị giảm cân trong khi dùng topiramate.

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

### **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

#### ***Phụ nữ có thai***

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

Bệnh nhân có khả năng mang thai nên được tư vấn bởi chuyên gia. Sự cần thiết của việc điều trị với thuốc chống động kinh nên được xem xét lại ở phụ nữ có ý định mang thai. Ở phụ nữ đang được điều trị với thuốc chống động kinh, nên tránh ngừng thuốc đột ngột vì có thể dẫn đến co giật vượt ngưỡng gây hậu quả nghiêm trọng cho người mẹ và thai nhi.

Tốt nhất nên đơn trị khi có thể vì điều trị với nhiều thuốc chống động kinh có thể gây tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với đơn trị, phụ thuộc vào thuốc chống động kinh.

##### *Nguy cơ liên quan đến topiramate*

Topiramate gây độc cho thai nhi ở chuột và thỏ. Ở chuột, topiramate qua được nhau thai.



Thông tin lâm sàng cho thấy trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với topiramate đơn trị có:

- Sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (đặc biệt là sứt môi/ hở hàm ếch, lỗ tiểu lệch thấp và bất thường ở nhiều nơi trên cơ thể) sau khi phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- Tỷ lệ cân nặng thấp khi sinh (< 2500 g) cao hơn.
- Tăng tỷ lệ bị nhỏ so với tuổi thai (SGA: Được định nghĩa là cân nặng khi sinh dưới 10% hiệu chỉnh theo tuổi thai, phân chia theo giới tính). Hậu quả lâu dài của SGA chưa được xác định.

Nên khuyến nghị phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao và cân nhắc thay đổi điều trị.

#### *Chỉ định động kinh*

Khuyến cáo nên cân nhắc thay đổi điều trị ở phụ nữ có khả năng mang thai. Nếu sử dụng topiramate ở phụ nữ có khả năng mang thai, nên sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao, nên cho bệnh nhân biết đầy đủ các nguy cơ của bệnh động kinh không được kiểm soát đến phụ nữ mang thai và nguy cơ có thể có của thuốc cho thai nhi. Nếu bệnh nhân có ý định mang thai, khuyến nghị bệnh nhân gặp bác sĩ trước đó để đánh giá lại điều trị và cân nhắc các lựa chọn điều trị khác. Trong trường hợp sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên theo dõi cẩn thận trước khi sinh.

#### *Chỉ định dự phòng đau nửa đầu*

Chống chỉ định dùng topiramate ở phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai nếu không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.

#### *Phụ nữ cho con bú*

Nghiên cứu trên động vật cho thấy topiramate tiết qua sữa. Sự bài tiết topiramate qua sữa mẹ chưa được đánh giá ở những thử nghiệm có kiểm chứng. Ở một số ít bệnh nhân cho thấy sự tiết topiramate nhiều vào sữa. Vì có nhiều thuốc có thể tiết qua sữa, cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/ hạn chế sử dụng topiramate dựa trên sự quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

#### *Khả năng sinh sản*

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy sự suy giảm khả năng sinh sản do topiramate. Ảnh hưởng của topiramate trên khả năng sinh sản ở người chưa được đánh giá.

#### **Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, người đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):**

Topiramate ảnh hưởng nhẹ đến vừa đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Topiramate có tác động trên hệ thần kinh trung ương và có thể gây buồn ngủ, chóng mặt hoặc các triệu chứng có liên quan khác. Thuốc cũng có thể gây rối loạn thị giác và/ hoặc nhìn mờ. Những tác dụng không mong muốn này có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân lái xe hoặc vận hành máy móc đặc biệt là cho đến khi ảnh hưởng của thuốc lên từng bệnh nhân được thiết lập.

#### **7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC**

##### *Ảnh hưởng của topiramate lên các thuốc chống động kinh khác*

Sử dụng thêm topiramate cùng với các thuốc chống động kinh khác (phenytoin, carbamazepin, acid valproic, phenobarbital, primidon) không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của những thuốc này, ngoại trừ một số trường hợp, khi sử dụng thêm topiramate cùng với phenytoin có thể làm tăng nồng độ huyết tương của phenytoin. Ảnh hưởng này có thể là do sự ức chế một isoform enzym đa hình cụ thể (CYP2C19). Nên theo dõi nồng độ phenytoin ở các bệnh nhân sử dụng phenytoin có dấu hiệu hoặc triệu chứng độc tính.

Trong một nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân động kinh sử dụng thêm topiramate liều 100 - 400 mg/ ngày cùng với lamotrigin, không thấy có ảnh hưởng lên nồng độ huyết tương trạng thái ổn định của lamotrigin. Ngoài ra, không có sự thay đổi nồng độ huyết tương trạng thái ổn định của topiramate trong và sau khi ngừng lamotrigin (liều trung bình 327 mg/ ngày).

Topiramate ức chế enzym CYP2C19 và có thể ảnh hưởng đến các thuốc chuyển hóa qua enzym này (như diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Ảnh hưởng của các thuốc chống động kinh khác lên topiramate

Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ huyết tương của topiramate. Sử dụng thêm hoặc ngừng phenytoin hoặc carbamazepin khi đang dùng topiramate có thể cần phải hiệu chỉnh liều sau đó, theo tác dụng lâm sàng. Sử dụng thêm hoặc ngừng acid valproic không gây thay đổi đáng kể trên lâm sàng nồng độ huyết tương của topiramate và vì vậy, không cần phải hiệu chỉnh liều topiramate.

Tương tác với các thuốc khác

*Digoxin*

AUC nồng độ huyết tương của digoxin huyết thanh giảm 12% khi sử dụng chung với topiramate. Ảnh hưởng trên lâm sàng của tương tác này chưa được thiết lập. Nên chú ý theo dõi định kỳ digoxin huyết thanh khi sử dụng thêm hoặc ngừng topiramate ở bệnh nhân đang dùng digoxin.

*Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương*

Chưa có đánh giá việc sử dụng chung topiramate với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác trong nghiên cứu lâm sàng. Khuyến cáo không nên sử dụng chung topiramate với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

*Cỏ St. John (Hypericum perforatum)*

Có nguy cơ giảm nồng độ huyết tương dẫn đến mất tác dụng khi sử dụng chung topiramate với cỏ St. John. Chưa có nghiên cứu lâm sàng đánh giá khả năng tương tác này.

*Thuốc tránh thai đường uống*

Topiramate đơn trị không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của norethindron và ethinyl estradiol. Topiramate dùng chung với valproic không ảnh hưởng đáng kể đến phơi nhiễm norethindron, tuy nhiên lại làm giảm phơi nhiễm của ethinyl estradiol. Khả năng giảm hiệu quả thuốc tránh thai và tăng chảy máu ngoài kỳ kinh nên được cân nhắc ở bệnh nhân sử dụng chung thuốc tránh thai đường uống và topiramate. Nên khuyên bệnh nhân dùng thuốc tránh thai chứa estrogen, thông báo bất kỳ thay đổi nào trong chu kỳ chảy máu. Hiệu quả tránh thai có thể giảm kể cả khi không có chảy máu ngoài kỳ kinh.

*Lithi*

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, AUC toàn thân của lithi giảm 18% khi sử dụng chung với topiramate 200 mg/ ngày. Ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, dược động học của lithi không bị ảnh hưởng khi dùng topiramate ở liều 200 mg/ ngày. Tuy nhiên, AUC toàn thân lithi tăng 26% sau khi dùng topiramate liều 600 mg/ ngày. Nên theo dõi nồng độ lithi khi sử dụng chung với topiramate.

*Risperidon*

Có sự giảm AUC của risperidon khi sử dụng phối hợp với topiramate. Tuy nhiên, khác biệt về tác dụng của risperidon đơn trị và phối hợp với topiramate không đáng kể về thống kê. Không có sự thay đổi đáng kể về AUC toàn thân của risperidon hay topiramate. Khi dùng thêm topiramate cùng với risperidon, tần suất tác dụng không mong muốn tăng so với khi chưa dùng topiramate. Tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều nhất khi dùng thêm topiramate cùng với risperidon là: Buồn ngủ, dị cảm và buồn nôn.

*Hydrochlorothiazid (HCTZ)*

$C_{max}$  topiramate tăng 27% và AUC topiramate tăng 29% khi sử dụng chung với HCTZ. Chưa rõ ảnh hưởng của tương tác trên lâm sàng. Có thể cần phải hiệu chỉnh liều topiramate khi dùng chung với HCTZ. Dược động học trạng thái ổn định của HCTZ bị ảnh hưởng không đáng kể khi dùng chung với topiramate. Xét nghiệm lâm sàng cho thấy kali huyết thanh giảm sau khi dùng topiramate hoặc HCTZ và giảm nhiều hơn khi dùng chung topiramate và HCTZ.

*Metformin*

Khi sử dụng chung metformin và topiramate,  $C_{max}$  và AUC của metformin tăng 18% và 25% tương ứng, và CL/F giảm 20%. Topiramate không ảnh hưởng đến  $t_{max}$  của metformin. Chưa rõ ảnh hưởng trên lâm sàng.

Thanh thải huyết thanh của topiramate đường uống bị giảm khi dùng chung với metformin. Mức độ giảm chưa rõ. Chưa rõ ảnh hưởng trên lâm sàng.



Nên theo dõi định kì việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đang dùng metformin khi dùng thêm topiramate.

#### *Pioglitazon*

Khi sử dụng chung pioglitazon và topiramate, AUC pioglitazon giảm 15% và  $C_{max,ss}$  không thay đổi. Sự thay đổi này không đáng kể về thống kê. Ngoài ra có sự giảm  $C_{max,ss}$  và AUC chất chuyển hóa hydroxy có hoạt tính 13% và 16% tương ứng cũng như giảm  $C_{max,ss}$  và AUC chất chuyển hóa keto có hoạt tính 60%. Ảnh hưởng trên lâm sàng của ảnh hưởng này vẫn chưa rõ. Nên thận trọng theo dõi định kì việc kiểm soát đường huyết của bệnh nhân khi dùng thêm topiramate cùng với pioglitazon hoặc khi dùng thêm pioglitazon cùng với topiramate.

#### *Glyburid*

AUC glyburid giảm 25% khi dùng chung với topiramate. AUC toàn thân của chất chuyển hóa có hoạt tính, 4-*trans*-hydroxy-glyburid và 3-*cis*-hydroxyglyburid, giảm 13% và 15% tương ứng. Dược động học ở trạng thái ổn định của topiramate không bị ảnh hưởng khi dùng chung với glyburid.

Dùng thêm topiramate khi đang điều trị với glyburid hoặc dùng thêm glyburid khi đang điều trị với topiramate, nên cẩn thận theo dõi định kì việc kiểm soát đường huyết của bệnh nhân.

#### Các dạng tương tác khác

##### *Các tác nhân có thể gây sỏi thận*

Khi sử dụng chung topiramate với các tác nhân có thể gây sỏi thận có thể làm tăng nguy cơ sỏi thận. Nên tránh sử dụng các tác nhân này khi đang dùng topiramate vì có thể tạo môi trường sinh lý làm tăng nguy cơ hình thành sỏi thận.

##### *Acid valproic*

Sử dụng topiramate chung với acid valproic gây tăng amoniac huyết kèm hoặc không kèm bệnh não ở bệnh nhân dung nạp với một trong hai thuốc đơn độc. Trong hầu hết trường hợp, dấu hiệu và triệu chứng giảm khi ngừng một trong hai thuốc. Phản ứng không mong muốn này không phải do tương tác dược động học. Mỗi liên hệ giữa tăng amoniac huyết và sử dụng topiramate đơn trị hoặc dùng chung với các thuốc chống động kinh khác chưa được thiết lập.

Hạ thân nhiệt, được định nghĩa là giảm nhiệt độ cơ thể không chủ ý xuống  $< 35^{\circ}\text{C}$ , đã được báo cáo khi sử dụng phối hợp topiramate và acid valproic, kèm hoặc không kèm với tăng amoniac huyết. Tác dụng không mong muốn này có thể xảy ra sau khi bắt đầu sử dụng topiramate hoặc sau khi tăng liều topiramate.

## **8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### **Các tác dụng không mong muốn phân theo tần suất và hệ cơ quan**

#### *Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$*

Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng: Viêm mũi họng.

Tâm thần: Trầm cảm.

Thần kinh: Dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy.

Toàn thân và đường sử dụng: Mệt mỏi.

Xét nghiệm: Sụt cân.

#### *Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$*

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Miễn dịch: Quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Biếng ăn, giảm cảm giác ngon miệng.

Tâm thần: Chậm suy nghĩ, mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ biểu cảm, lo âu, trạng thái lú lẫn, mất phương hướng, kích động, thay đổi cảm xúc, hung hăng, thay đổi tâm trạng, cảm giác chán nản, giận dữ, hành vi bất thường.

Thần kinh: Mất tập trung, suy giảm trí nhớ, mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, suy giảm tinh thần, co giật, bất thường phối hợp, run, hôn mê, giảm cảm giác, rung giật nhãn cầu, loạn vị giác, rối loạn thăng bằng, loạn cận ngôn, run có chủ ý, an thần.



Thị giác: Nhìn mờ, nhìn đôi, giảm thị lực.

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

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, chảy máu cam, nghẹt mũi, chảy mũi, ho.

Tiêu hóa: Nôn, táo bón, đau vùng thượng vị, khô miệng, khó chịu dạ dày, dị cảm ở miệng, viêm dạ dày, khó chịu ở bụng.

Da và các mô dưới da: Rụng tóc, phát ban, ngứa.

Cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, co thắt cơ, đau cơ, co giật cơ, yếu cơ, đau cơ xương ngực.

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

Toàn thân và đường sử dụng: Sốt, suy nhược, khó chịu, dáng đi bất thường cảm giác bất thường, khó chịu.

Xét nghiệm: Tăng cân.

Ít gặp,  $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan chuyển hóa, hạ kali huyết, tăng cảm giác ngon miệng, uống nhiều.

Tâm thần: Ý tưởng tự tử, cố gắng tự tử, ảo giác, rối loạn tâm thần, ảo giác thính giác, ảo giác thị giác, thờ ơ, thiếu tự chủ lời nói, rối loạn giấc ngủ, rối loạn cảm xúc, giảm ham muốn tình dục, không thể nghỉ ngơi, khóc, nói lắp, cảm giác hưng phấn, hoang tưởng, hành động lặp đi lặp lại, cơn hoảng loạn, hay khóc, rối loạn đọc, khó đi vào giấc ngủ, thiếu biểu cảm cảm xúc, suy nghĩ bất thường, mất ham muốn tình dục, thiếu sức sống, tỉnh giấc giữa đêm, phân tâm, thức sớm, phản ứng hoảng loạn, tâm trạng tăng cao.

Thần kinh: Giảm mức độ nhận thức, cơn co giật nặng, giảm thị trường, co giật cục bộ phức tạp, rối loạn ngôn ngữ, tăng động, ngất xỉu, rối loạn cảm giác, chảy nước dãi, ngủ lịm, mất ngôn ngữ, lời nói lặp đi lặp lại, giảm chức năng vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, chất lượng giấc ngủ thấp, cảm giác bông, mất cảm giác, rối loạn khứu giác, hội chứng tiểu não, cảm giác bất thường, giảm vị giác, tê mê, vụng về, tiền triệu, mất vị giác, mất khả năng viết, mất khả năng giao tiếp, bệnh thần kinh ngoại biên, gằn ngất xỉu, rối loạn trương lực cơ, cảm giác kiến bò.

Thị giác: Giảm thị lực, điếm mù, cận thị, cảm giác bất thường ở mắt, khô mắt, sợ ánh sáng, co thắt mi, tăng tiết nước mắt, hoa mắt, giãn đồng tử, viễn thị.

Tai và mê đạo (tai trong): Mất thính giác, mất thính giác một bên, mất thính giác do thần kinh giác quan, khó chịu ở tai, giảm thính giác.

Tim: Chậm nhịp tim, nhịp xoang chậm, đánh trống ngực.

Mạch máu: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đỏ bừng, nóng bừng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở gắng sức, tăng tiết cạnh xoang mũi, rối loạn giọng nói.

Tiêu hóa: Viêm tụy, đầy hơi, bệnh trào ngược dạ dày, đau vùng hạ vị, giảm vị giác, chảy máu nước, đầy bụng, khó chịu thượng vị, đau bụng, tăng tiết nước bọt, đau miệng, hơi thở có mùi, đau lưỡi.

Da và các mô dưới da: Giảm tiết mồ hôi, giảm cảm giác ở mặt, nổi mẩn ngứa, hồng ban, ngứa toàn thân, phát ban điếm vàng, mất màu da, viêm da dị ứng, sưng mắt.

Cơ xương và mô liên kết: Sưng khớp, cứng cơ xương, đau sườn, mỏi cơ.

Thận và tiết niệu: Sỏi đường tiết niệu, tiểu không tự chủ, tiểu ra máu, tiểu gấp, đau quặn thận, đau thận.

Hệ sinh dục và tuyến vú: Rối loạn chức năng cương dương, rối loạn chức năng tình dục.

Toàn thân và đường sử dụng: Tăng thân nhiệt, khát nước, bệnh giống cúm, uể oải, lạnh ngoại biên, cảm giác say rượu, bồn chồn.

Xét nghiệm: Xuất hiện tinh thể trong nước tiểu, thử nghiệm dáng đi tandem bất thường, giảm số lượng bạch cầu, tăng enzym gan.

Giao tiếp xã hội: Giảm khả năng học hỏi.

Hiếm gặp,  $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan tăng clorid huyết.

Tâm thần: Hưng cảm, rối loạn hoang loạn, cảm giác tuyệt vọng, hưng cảm nhẹ.

Thần kinh: Mất phối hợp động tác, rối loạn nhịp ngủ sinh học, tăng cảm giác, giảm khứu giác, mất khứu giác, run vô căn, mất vận động, không đáp ứng với các tác nhân kích thích.

Thị giác: Mất thị lực một bên, mất thị lực thoáng qua, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết mắt, thay đổi nhận thức chiều sâu của thị giác, ám điểm nhấp nháy, phù mi mắt, mất thị giác về đêm, giảm thị lực.

Mạch máu: Hiện tượng Raynaud.

Gan - mật: Viêm gan, suy gan.

Da và các mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, da có mùi bất thường, phù quanh mắt, nổi mày đay cục bộ.

Cơ xương và mô liên kết: Khó chịu ở chi.

Thận và tiết niệu: Sỏi niệu quản, nhiễm toan ống thận.

Toàn thân và đường sử dụng: Phù mạch, nhiễm calci.

Xét nghiệm: Giảm bicarbonat huyết.

*Chưa rõ tần suất*

Miễn dịch: Phù dị ứng.

Thị giác: Tăng nhãn áp góc đóng, bệnh lý điểm vàng, rối loạn chuyển động mắt, phù kết mạc.

Da và các mô dưới da: Hoại tử thượng bì nhiễm độc.

### **Trẻ em**

Những tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất cao hơn (gấp 2 lần) ở trẻ em so với người lớn: Giảm cảm giác ngon miệng, tăng cảm giác ngon miệng, nhiễm toan tăng clorid huyết, hạ kali huyết, hành vi bất thường, hưng hăng, thờ ơ, khó đi vào giấc ngủ, ý tưởng tự tử, giảm tập trung, hôn mê, rối loạn nhịp giấc ngủ sinh học, chất lượng giấc ngủ thấp, tăng tiết nước mắt, nhịp xoang chậm, cảm giác bất thường, rối loạn dáng đi.

Những tác dụng không mong muốn được báo cáo ở trẻ em mà không gặp ở người lớn: Tăng bạch cầu ái toan, tăng động, chóng mặt, nôn, tăng thân nhiệt, sốt, giảm khả năng học hỏi.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.*

## **9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

*Triệu chứng:*

Đã có báo cáo quá liều topiramate. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm co giật, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, nhìn đôi, suy giảm tinh thần, hôn mê, bất thường phối hợp, mất ý thức, hạ huyết áp, đau bụng, kích động, chóng mặt, và trầm cảm. Hậu quả lâm sàng thường không nặng trong hầu hết trường hợp, nhưng đã có báo cáo tử vong khi quá liều nhiều thuốc khác nhau bao gồm topiramate.

Quá liều topiramate có thể gây nhiễm toan chuyển hóa nặng.

*Xử trí:*

Trong trường hợp quá liều cấp tính topiramate, nếu vừa mới quá liều, nên làm rỗng dạ dày ngay bằng cách rửa dạ dày hoặc gây nôn. Than hoạt tính cho thấy tác dụng hấp phụ topiramate *in vitro*. Nên điều trị hỗ trợ và giữ ẩm đầy đủ cho bệnh nhân. Thẩm phân máu cũng cho thấy hiệu quả trong việc loại bỏ topiramate.

## **10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:** Không dùng quá liều chỉ định.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

 **DAVIPHARM**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ  
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



**PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC  
Nguyễn Xuân Phương**



**CỤC TRƯỞNG  
TRƯỜNG PHÒNG  
Nguyễn Huy Hùng**

