

MẪU VỈ

Torapain 50
Topiramate 50mg

Sản xuất tại:
CTCP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Torapain 50
Topiramate 50mg

Đăng ký bởi:
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM HQ

Torapain 50
Topiramate 50mg

Sản xuất tại:
CTCP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Torapain 50
Topiramate 50mg

Đăng ký bởi:
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM HQ



GIÁM ĐỐC
Hoàng Xuân Hoàn

SỐ LÔ SX, HD DƯỢC IN CHÌM TRÊN VỈ

MẪU HỘP
Torapain 50
(Tỷ lệ 90%)



MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT TRƯỚC)

1. TÊN THUỐC:

Rx

Torapain 50

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

ĐẺ XÁ TẮM TAY TRẼM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KHI DÙNG

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Cho 1 viên nén bao phim:

Thành phần hoạt chất: Topiramat 50 mg

Thành phần tá dược: Avicel PH 101, Natri glycolat starch, lactose, lycatab PGS, magnesie stearat, HPMC 15 cps, HPMC 6 cps, PEG 6000, Talc, Titan dioxide.

4. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

5. CHỈ ĐỊNH:

- Đơn trị liệu cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi trong điều trị cơn động kinh cục bộ có kèm hoặc không kèm động kinh toàn thể thứ phát, và cơn động kinh có 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 có 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 các biện pháp điều trị khác). Torapain 50 không dùng để điều trị cơn đau nửa đầu cấp.

6. CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể dùng lúc đói hoặc no, uống thuốc với nhiều nước. Không được bẻ viên thuốc. Với liều 25 mg, chuyển sang dùng viên nén bao phim Torapain 25.

Liều dùng:

Khuyến cáo điều trị được bắt đầu với liều thấp và sau đó là chuẩn độ liều hiệu dụng. Liều lượng và tỷ lệ chuẩn phải được hướng dẫn bằng đáp ứng lâm sàng.

Không cần phải theo dõi nồng độ trong huyết tương topiramat để tối ưu hóa điều trị với TORAPAIN. Trong những trường hợp hiếm, liều dùng 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 của TORAPAIN khi thêm vào hoặc ngừng phenytoin và carbamazepine trong điều trị phối hợp với TORAPAIN.

Ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử động kinh, các thuốc chống động kinh bao gồm topiramat cần được giảm liều từ từ để giảm nguy cơ động kinh hoặc nguy cơ tăng tần số cơn động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng, liều dùng hàng ngày được giảm mỗi tuần khoảng 50-100 mg ở người lớn bị động kinh và 25-50 mg ở người lớn dùng topiramat với liều lên đến 100 mg / ngày để dự phòng điều trị đau nửa đầu. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nh, topiramat đã được giảm từ từ trong khoảng thời gian 2-8 tuần.

Động kinh - Điều trị phối hợp:

Người lớn: Khởi đầu 25-50 mg (bù tối) trong tuần đầu. Sau đó, mỗi 1 hoặc 2 tuần, tăng thêm 25-50 mg/ngày và uống 1-2 lần/ngày. Khoảng liều 200-400 mg/ngày chia 2 lần (có thể tới 1600 mg/ngày).

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên: Tổng liều 5-9 mg/kg/ngày chia 2 lần. Khởi đầu 25 mg hoặc thấp hơn (bù tối) trong tuần đầu tiên, giới hạn 1-3 mg/kg/ngày. Sau đó mỗi 1 hoặc 2 tuần tăng liều trong giới hạn 1-3 mg/kg/ngày, chia 2 lần. Có thể tới 30 mg/kg/ngày.

Động kinh - Đơn trị liệu:

Giảm liều từ từ các thuốc chống động kinh phối hợp khi chuyển sang đơn trị với topiramat, khuyến cáo giảm 1/3 mỗi 2 tuần.

Người lớn:

Khởi đầu 25 mg (bù tối) trong 1 tuần. Sau đó, mỗi 1 hoặc 2 tuần, tăng thêm 25 hoặc 50 mg/ngày và uống 2 lần/ngày.

Liều điều đầu tiên khuyến cáo: 100 - 200 mg/ngày chia 2 lần và tối đa 500 mg/ngày chia 2 lần (có thể tới 1000 mg/ngày ở bệnh nhân động kinh kháng trị dung nạp với topiramat).

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Bắt đầu 0,5-1 mg/kg (bù tối) trong tuần đầu. Sau đó mỗi 1 hoặc 2 tuần, tăng 0,5-1 mg/kg/ngày chia 2 lần.

Liều điều đầu tiên khuyến cáo: từ 100 mg/ngày (động kinh khởi phát cục bộ mới được chẩn đoán: 500 mg/ngày).

Đau nửa đầu:

Người lớn: Khởi đầu 25 mg (bù tối) trong vòng 1 tuần. Sau đó, tăng 25 mg/ngày trong 1 tuần. Tổng liều khuyến cáo: 100 mg/ngày chia 2 lần (có thể 50 mg/ngày hoặc đến 200 mg/ngày).

Các khuyến cáo về liều lượng chung đối với TORAPAIN ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Suy thận:

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (CLcr $\leq$ 70 mL / phút) nên dùng topiramat thận trọng vì sự giảm thải máu của topiramat trong huyết tương và suy thận. Những người bị suy thận được biết có thể cần thời gian dài hơn để đạt trạng thái ổn định ở mỗi liều. Một nửa liều khởi đầu và duy trì thông thường được khuyến cáo.

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, vì topiramat được lấy ra khỏi huyết tương bằng thẩm tách máu, nên dùng liều bổ sung TORAPAIN bằng khoảng một nửa liều hàng ngày vào ngày thẩm tách máu. Liều bổ sung nên được dùng theo liều chia khi bắt đầu và hoàn thành thủ tục thẩm tách máu. Liều bổ sung có thể khác nhau dựa trên đặc điểm của thiết bị lọc máu được sử dụng (xem phần Dược động học).

Suy gan:

Topiramat nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân suy gan (xem phần Dược động học).

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở người già có chức năng thận bình thường.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Dự phòng đau nửa đầu cho phụ nữ có thai và phụ nữ độ tuổi sinh sản không sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Trong trường hợp cần phải cấp cứu y tế, cần giám sát chặt chẽ.

Cùng như các thuốc chống động kinh khác, một số bệnh nhân có thể bị gia tăng tần số cơn động kinh hoặc khi bắt đầu các cơn co giật mới với topiramat. Những hiện tượng này có thể là kết quả của quá liều, giảm nồng độ huyết tương trong tương đương của các thuốc chống động kinh, biến thiên của bệnh hoặc tác động nghịch lý.

Sự hydrat thích hợp trong khi sử dụng topiramat rất quan trọng. Hydrat hóa có thể làm giảm nguy cơ bệnh thận. Sự hydrat hóa thích hợp trước và trong các hoạt động như tập luyện hoặc tiếp xúc với nhiệt độ cao có thể làm giảm nguy cơ phản ứng có hại do nhiệt. Các thuốc chống động kinh, kể cả TORAPAIN, nên ngừng dần dần để giảm thiểu tiềm năng tăng tần suất của cơn động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn, liều dùng được giảm hàng tuần 100 mg/ngày. Ở vài bệnh nhân, việc ngừng đột ngột không xảy ra biến chứng nào.

Đường thải trừ chủ yếu của topiramat dạng không đổi và các chất chuyển hóa của nó là qua thận. Sự thải trừ qua thận phụ thuộc chức năng của thận và không phụ thuộc vào tuổi tác. Những bệnh nhân bị suy thận ở mức độ từ trung bình đến trầm trọng có thể dùng thuốc từ 10 đến 15 ngày để thuốc đạt nồng độ trong huyết tương ở trạng thái bão hòa trong khi ở người bệnh có chức năng thận bình thường có thể dùng thuốc chỉ từ 4 đến 8 ngày. Vì với tất cả các bệnh nhân, thời hạn chuẩn liều nên theo sự hướng dẫn của thầy thuốc chuyên khoa (tức là kiểm tra con động kinh, tránh các tác dụng ngoại ý) nếu người bệnh được biết có suy thận có thể yêu cầu một thời gian dài hơn để thuốc đạt được nồng độ ở trạng thái bão hòa tại mỗi liều.

Ở vài người bệnh, đặc biệt là những người dễ bị sỏi thận, có thể tăng nguy cơ hình thành sỏi thận. Người bệnh nên uống nhiều nước để làm giảm nguy cơ này.

Bệnh sỏi thận:

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 canxi niệu. Các yếu tố nguy cơ này không thể dự đoán đáng tin cậy việc hình thành sỏi là do trong khi điều trị topiramat. Ngoài ra, các bệnh nhân đang dùng thuốc khác có thể gây sỏi thận thì nguy cơ có thể tăng.

Suy giảm chức năng gan:

Ở người suy gan, topiramat nên được dùng thận trọng vì sự thanh thải của topiramat có thể bị giảm.

Cần thi cấp và Glôcôm góc đóng thứ phát:

Một hội chứng bao gồm cận thị cấp có liên quan với Glôcôm góc đóng thứ phát được báo cáo ở vài bệnh nhân uống TORAPAIN. Triệu chứng bao gồm mất thị lực đột ngột và/hoặc đau mắt. Các triệu chứng về 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. Triệu chứng này có thể liên quan với tăng áp lực nội nhãn hệ mi gây lệch thủy tinh thể và mỏng mắt với Glôcôm góc đóng thứ phát. Các triệu chứng điển hình thường xảy ra trong vòng một tháng đầu dùng TORAPAIN. Trái với Glôcôm góc hẹp nguyên phát rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, Glôcôm góc đóng thứ phát liên quan tới topiramat lại gặp ở bệnh nhi cũng như ở người lớn. Điều trị bao gồm ngưng TORAPAIN càng nhanh càng tốt với sự phê chuẩn của bác sĩ điều trị và hạ nhãn áp bằng các biện pháp thích hợp. Việc đánh giá thường dựa trên kết quả của việc hạ nhãn áp.

(Suy tăng nhãn áp với bất kỳ nguyên nhân nào, nếu không được điều trị có thể dẫn đến di chứng nghiêm trọng kể cả mất thị lực vĩnh viễn).

Bổ sung chất dinh dưỡng:

Có thể xem xét việc bổ sung chế độ ăn, nếu bệnh nhân giảm cân trong khi dùng thuốc này. Sản phẩm chứa lactose, do đó các bệnh nhân mắc vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp-lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Theo dõi dấu hiệu y định và hành vi tự tử.

Nếu vẫn đề về thị giác xảy ra, nhiễm toan chuyển hóa xuất hiện và kéo dài: Cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng.

Theo dõi chức năng nhận thức của bệnh nhân, theo dõi cân nặng.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Thời kỳ mang thai:

Như các thuốc chống động kinh khác, topiramat gây quái thai trên chuột nhắt, chuột cống, và trên thỏ. Ở chuột cống, topiramat qua hàng rào nhau thai.

Chưa có nghiên cứu dùng topiramat ở người mang thai. Tuy nhiên, TORAPAIN chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai nếu như lợi ích trị liệu vượt cao hơn nguy cơ xảy ra độc tính.

Thời kỳ cho con bú:

Topiramat bài tiết qua sữa chuột cống đang cho con bú. Sự bài tiết topiramat qua sữa mẹ chưa được đánh giá ở những thử nghiệm có kiểm soát. Ở một số ít bệnh nhân cho thấy sự tiết topiramat vào sữa. Vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên cần quyết định là ngừng dùng thuốc hay ngừng cho con bú, chú ý tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Theo kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường, tương hợp bệnh lý tiêu lệch thấp được báo cáo xảy ra ở một số nam tiếp xúc với topiramat khi còn nằm trong tử cung, có hay không có dùng các thuốc co giật khác. Tuy nhiên, nguyên nhân liên quan đến topiramat chưa được thiết lập.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VĂN HÀNH MÁY MÓC:

Giống như thuốc chống động kinh khác, TORAPAIN tác động trên hệ thần kinh trung ương, có thể gây buồn ngủ, chóng mặt và các triệu chứng liên quan khác. Các tác dụng ngoại ý từ nhẹ đến trung bình 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 trong từng bệnh nhân được thiết lập.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tác động của TORAPAIN với các thuốc chống động kinh khác:

Việc dùng chung TORAPAIN với các thuốc chống động kinh khác (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, primidone) không có tác động trên nồng độ của các thuốc này trong huyết tương ở trạng thái bão hòa. Ngoài trừ ở vài bệnh nhân, việc dùng chung TORAPAIN với phenytoin có thể làm tăng nồng độ của phenytoin trong huyết tương. Điều này có thể là do sự ức chế enzym Cytocrom P450 (loại dưới nhóm CYP 2Cmepph). Vì vậy, bất cứ người bệnh nào đang dùng phenytoin có những dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của độc tính thuốc, thì nên kiểm tra nồng độ của phenytoin.

Tác động của các thuốc chống động kinh khác trên TORAPAIN:

Phenytoin và carbamazepine làm giảm nồng độ huyết tương của TORAPAIN. Cần điều chỉnh liều dùng của TORAPAIN khi ngừng dùng hoặc dùng chung phenytoin hoặc carbamazepine với TORAPAIN khi điều trị. Nên tiến hành chuẩn liều để có được hiệu quả lâm sàng. Dùng chung hoặc ngừng dùng acid valproic không làm thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng nồng độ trong huyết tương của TORAPAIN và do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của TORAPAIN.

Kết quả của những tương tác này được tóm tắt như sau:

* thay đổi dưới 15%.

Các thuốc chống động kinh khác được dùng phối hợp với topiramat	Nồng độ của thuốc chống động kinh	Nồng độ của topiramat
Phenytoin	nhiều chung không ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương*, tăng trong một số trường hợp	nồng độ trong huyết tương giảm
Carbamazepine	không ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương*	nồng độ trong huyết tương giảm
Acid valproic	không ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương*	không ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương*
Phenobarbital	không ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương*	không giảm nồng độ
Primidone	không ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương*	không giảm nồng độ

Các tương tác thuốc khác:

Digoxin: Trong nghiên cứu liều duy nhất, điện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ digoxin trong huyết tương giảm 12% khi dùng đồng thời với TORAPAIN. Tương quan về mặt lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Vì vậy, nếu dùng TORAPAIN hoặc dùng chung TORAPAIN ở những người bệnh đang dùng digoxin, cần chú ý kiểm tra thường kỳ digoxin trong huyết thanh.



MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT SAU)

Các thuốc ngừa thai đường uống: Trong nghiên cứu tương tác được động học với các thuốc ngừa thai đường uống chứa norethindrone uống, thành phần trong huyết tương của thành phần estrogen tăng đáng kể. Do đó, hiệu quả của thuốc ngừa thai đường uống đồng liều thấp (ví dụ: 20 mcg) có thể bị giảm trong trường hợp này, với người bệnh đang dùng thuốc ngừa thai uống, nên thông báo cho thầy thuốc biết về thay đổi này về công thức máu.

Lithium

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, đã có sự giảm đáng kể (18% đối với AUC) trong phơi nhiễm hệ thống đối với lithium trong khi dùng cùng với topiramate 200 mg / ngày. Ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, được động học của lithium không bị ảnh hưởng trong quá trình điều trị với topiramate với liều 200 mg / ngày; tuy nhiên, quan sát thấy có sự gia tăng hệ thống (26% đối với AUC) sau liều topiramate lên đến 600 mg / ngày. Cần theo dõi mức độ lithi khi phối hợp với topiramate.

Risperidon

Nghiên cứu tương tác thuốc và điều trị liều đơn ở những người tình nguyện khỏe mạnh và đa liều ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực cũng có kết quả tương tự. Khi dùng đồng thời với topiramate với liều tăng lên 100, 250 và 400 mg / ngày, risperidone giảm (dùng liều từ 1 đến 6 mg / ngày) (16% và 33% đối với AUC trạng thái ổn định ở liều 250 và 400 mg / ngày). Tuy nhiên, sự khác nhau về AUC trong tổng số thời gian ở dạng giữa điều trị với risperidone đơn thuần và điều trị phối hợp với topiramate không có ý nghĩa thống kê. Sự thay đổi tối thiểu được động học của toàn bộ nhóm hoạt hóa (risperidone và 9-hydroxyrisperidone) và không có thay đổi đối với 9-hydroxyrisperidone đã được quan sát thấy. Không có sự thay đổi đáng kể trong tiếp xúc toàn thân đối với risperidone tổng cộng hoạt tính hoặc topiramate. Khi dùng risperidone (1-6 mg / ngày) khi dùng topiramate, các tác dụng ngoại ý được báo cáo nhiều hơn trước khi dùng topiramate (250-400 mg / ngày) (90% và 54%). Các báo cáo được báo cáo thường xuyên nhất khi dùng trị bằng risperidone khi dùng topiramate là: buồn ngủ (27% và 12%), mất thị lực (22% và 0%) và buồn nôn (18% và 9%).

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

Một nghiên cứu tương tác giữa thuốc và thuốc ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã đánh giá được động học của HCTZ (25 mg mỗi 24 giờ) và topiramate (96 mg mỗi 12 giờ) khi dùng đơn độc và đồng thời. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng Cmax topiramate tăng 27% và AUC tăng 29% khi HCTZ được bổ sung cùng topiramate. Ý nghĩa lâm sàng của sự thay đổi này là không rõ. Việc bổ sung HCTZ cho điều trị topiramate có thể cần phải điều chỉnh liều topiramate. Được động học của trạng thái ổn định ở HCTZ không bị ảnh hưởng đáng kể bởi việc sử dụng cùng với topiramate. Kết quả xét nghiệm lâm sàng cho thấy kali huyết thanh giảm sau khi dùng topiramate hoặc HCTZ, điều này càng lớn khi HCTZ và topiramate được phối hợp.

Metformin: Nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện ở người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá về trạng thái bền vững được động học của metformin và topiramate khi dùng đơn thuần metformin hay dùng cùng một liều metformin và topiramate. Kết quả của nghiên cứu cho thấy nồng độ Cmax và AUC-12h trung bình của metformin tăng lần lượt là 18% và 25% trong khi giá trị CLUF trung bình giảm 20% khi metformin được dùng cùng lúc với topiramate. Topiramate không ảnh hưởng đến tmax của metformin. Tác động đáng kể trên lâm sàng của topiramate lên được động học của metformin là chưa rõ. Khi TORAPAIN được dùng kèm hay ngưng dùng ở bệnh nhân đang uống metformin, phải đặc biệt chú ý theo dõi thường xuyên để kiểm soát tình hình hợp tình trạng bệnh tiểu đường.

Pioglitazone

Một nghiên cứu tương tác giữa thuốc và thuốc ở những người tình nguyện khỏe mạnh đánh giá được động học của topiramate và pioglitazone khi dùng đơn độc và đồng thời. Giảm 15% AUC.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Vì TORAPAIN thường xuyên được dùng với các thuốc động kinh khác, khả năng xảy ra tác dụng thuốc nào gây nên tác dụng ngoại ý.

Điều trị hỗ trợ - Ở người lớn:

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, với thử nghiệm trong số này có giai đoạn chuẩn liều nhanh, các tác dụng ngoại ý xảy ra với tần suất $\geq 5\%$ và xảy ra ở một tỷ lệ cao ở những người lớn điều trị topiramate hơn là trong nhóm dùng giả dược (placebo): buồn ngủ, chóng mặt, lo âu, mất điều hòa, chóng mặt, mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ và các vấn đề liên quan đến ngôn ngữ, chậm tâm thần vận động, thị giác bất thường, khó nhớ, nhầm lẫn, dị cảm, nhìn đôi, chán ăn, rung giật nhãn cầu, buồn nôn, tăng động, buồn ngủ, rối loạn trung / chủ ý, suy nhược cơ thể, đau bụng, các vấn đề về tính tình.

Các tác dụng ngoại ý xảy ra với tần suất thấp, nhưng được xem là có liên quan đến thuốc là: không nhận thức đúng mùi vị, kích động, các vấn đề về nhận thức, dễ xúc động, các vấn đề kết hợp, đáng dè bất thường, vô cảm, các triệu chứng rối loạn tâm thần / chứng loạn thần, hành vi phản ứng hung hăng, giảm bạch cầu, sốt thần. Có gặp một số trường hợp bệnh huyết khối tắc mạch, mặc dù nguyên nhân liên quan đến thuốc chưa được thiết lập.

Điều trị hỗ trợ - Bệnh nhi:

Trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi, các tác dụng phụ xảy ra với tần suất $\geq 5\%$ và xảy ra với một tỷ lệ cao ở những bệnh nhi có điều trị topiramate hơn là ở trong nhóm dùng giả dược (placebo), bao gồm: buồn ngủ, biếng ăn, mệt mỏi, lo âu, rối loạn nhận thức, khó tập trung / chú ý, phản ứng quá khích, giảm cân, dị cảm bất thường, các vấn đề về tâm thần, mất điều hòa, tăng tuyến nước bọt, buồn nôn, khó ngủ, tăng động, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ và các vấn đề liên quan đến ngôn ngữ, dị cảm.

Các tác dụng ngoại ý xảy ra với tần suất thấp, nhưng được xem là có liên quan đến thuốc là: dễ xúc động, kích động, vô cảm, các vấn đề liên quan đến nhận thức, chậm tâm thần vận động, nhầm lẫn, ảo giác, trầm cảm và giảm bạch cầu.

Điều trị đơn độc một thuốc (monotherapy) - Tất cả các bệnh nhân:

Trong thử nghiệm mù đôi, các tác dụng phụ xảy ra với tần suất $\geq 10\%$ trong cả hai nhóm dùng giả dược (placebo) và chỉ dùng topiramate bao gồm: dị cảm, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, buồn ngủ, giảm cân, buồn nôn, và tiêu chảy. Các triệu chứng khi điều trị đơn độc một thuốc (monotherapy) này giống với khi điều trị hỗ trợ.

Ghi nhận trong quá trình sử dụng:

Có báo cáo về sự gia tăng thử nghiệm chức năng gan ở bệnh nhân uống TORAPAIN có hoặc không kèm các thuốc khác được ghi nhận. Một số báo cáo về ghi nhận viêm gan và suy gan xảy ra ở bệnh nhân uống nhiều thuốc trong khi điều trị bằng TORAPAIN.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dấu hiệu và triệu chứng:

Uống với từ 6 - 40 gam topiramate đã được báo cáo ở vài bệnh nhân. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: nhức đầu, kích động, buồn ngủ, ngủ li bì, nhiễm toan chuyển hóa và giảm Kali máu. Kết quả lâm sàng thì không trầm trọng. Một bệnh nhân đã đưa vào viện trong tình trạng hôn mê trong 20-24 giờ, sau đó phục hồi hoàn toàn sau 3-4 ngày.

Điều trị:

Các hỗ trợ tổng quát được chỉ định và nên cố gắng loại thuốc ra khỏi đường tiêu hóa bằng cách rửa dạ dày hay uống than hoạt. Thăm khám máu là phương cách hữu hiệu để loại topiramate ra khỏi cơ thể. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh, co giật.

MS ATC: N03AX11.

Topiramate là một chất mới chống động kinh được phân loại như là monosaccharide được thay thế gốc sulfamate. Các nghiên cứu sinh hóa và điện sinh lý trên các neuron được nuôi cấy có xác định 3 đặc tính có thể góp phần vào hiệu quả chống động kinh của topiramate. Các thể hoạt động được lập đi lập lại bởi sự khử cực kéo dài của neuron bị chặn bởi topiramate trong kiểu lệ thuộc thời gian, dẫn đến các đặc tính động chẹn kênh natri lệ thuộc tính trạng. Topiramate làm tăng tần suất mà tại đó các receptor GABA_A được hoạt hóa bởi g-aminobutyrate (GABA), và làm tăng khả năng của GABA_A để tạo ra dòng ion chloride đến các neuron, cho thấy rằng topiramate làm tăng hoạt tính của các chất trung gian thần kinh ức chế.

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

Vì đặc tính chống động kinh của topiramate khác biệt hoàn toàn với tính chất của các benzodiazepine, nên topiramate có thể điều chỉnh một "dưới nhóm" của thụ thể GABA_A kém nhạy cảm với benzodiazepine.

Ngoài ra, topiramate ức chế một vài isoenzyme của anhydrase carbonic. Tác dụng dược lý này của topiramate yếu hơn nhiều so với tác dụng của acetazolamide, là chất ức chế anhydrase carbonic quen biết, và không được cho là một cơ chế chính của hoạt tính chống động kinh của topiramate.

Nghiên cứu trên súc vật, topiramate có hoạt tính chống co giật ở chuột cống và chuột nhắt trong các thử nghiệm lên cơn bằng sốc điện tối đa (MSE) và có hiệu quả trong các loài gặm nhấm bị chứng động kinh, bao gồm động kinh có và không có tương cơ trong chuột cống bị động kinh tự phát (SER) và các cơn động kinh tonic và clonic trong các chuột cống bởi sự kích thích hạch amidan và bởi sự thiếu máu toàn thể. Topiramate chỉ có tác dụng yếu trong cơn động kinh ức chế clonic do tác động của chất đối kháng của receptor GABA_A là pentyleneetetrazole.

Nghiên cứu trên chuột nhắt dùng đồng thời topiramate và carbamazepine hoặc phenobarbital cho thấy tác dụng chống co giật là hiệp đồng, trong khi kết hợp với phenytoin chỉ cho thấy có hoạt tính chống co giật có tác dụng cộng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, dùng topiramate như hỗ trợ có đối chứng, không có mối tương quan nào giữa nồng độ của topiramate trong huyết tương với hiệu quả lâm sàng của thuốc này. Không có bằng chứng về sự dung nạp ở người.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Đặc tính dược động học của topiramate khi so sánh với các thuốc chống động kinh khác cho thấy topiramate có thời gian bán thải trong huyết tương dài, được động học tuyến tính, phân bố lớn và thanh thải ở thận, không có gắn kết đáng kể với protein và thiếu các chất chuyển hóa có hoạt tính trong đường và lâm sàng.

Topiramate không bị ảnh hưởng bởi các enzyme chuyển hóa thuốc, có thể dùng mà không cần quan tâm đến bữa ăn, và không cần phải kiểm tra định kỳ nồng độ của topiramate trong huyết tương. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có mối quan hệ rõ rệt nào giữa nồng độ của thuốc trong huyết tương với hiệu quả của thuốc hoặc tác dụng phụ. Topiramate hấp thu tốt và nhanh. Sau khi uống 100mg topiramate, người khỏe mạnh có nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) là 1,5 mg/ml đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ (Tmax). Dựa trên sự thu hồi tại hoạt tính phóng xạ từ nước tiểu, thấy phạm vi hấp thu trung bình của 100 mg liều uống của 14C-topiramate là ít nhất 81%. Thước ăn không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên khả năng sinh học của topiramate. Nội dung, có khoảng 13-17% topiramate gắn kết với protein huyết tương. Nhận thấy vị trí gắn kết có khả năng thấp cho topiramate trong trên hồng cầu và có thể bão hòa với nồng độ trong huyết tương 4mg/ml. Thể tích phân bố biến đổi tỷ lệ nghịch với liều dùng. Thể tích biểu kiến trung bình của sự phân bố thuốc là 0,08-0,55 lít/kg khi dùng liều duy nhất từ 100-1200 mg. Người ta phát hiện thấy giới tính tác động đến thể tích phân bố của thuốc, giá trị đối với nữ giới khoảng 50% so với của nam giới. Điều này được cho là do chất béo trong cơ thể của bệnh nhân nữ cao hơn và điều này không có ý nghĩa lâm sàng.

Topiramate không được chuyển hóa mạnh (khoảng 20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramate được chuyển hóa đến 5% ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh là những chất gây cảm ứng các enzyme chuyển hóa thuốc. Sáu chất chuyển hóa, hình thành qua sự hydroxyl hóa, thủy phân và glucuro- liên hợp đã được có lập, định tính từ huyết tương, nước tiểu và phân. Mỗi chất chuyển hóa có mặt dưới 3% của tổng số hoạt tính phóng xạ bài tiết sau khi dùng 14C-topiramate. Hai chất chuyển hóa quan trọng vẫn còn giữ cấu trúc của topiramate được thử nghiệm và nhận thấy còn một ít thay không có hoạt tính chống co giật.

Ở người, đường thải trừ chính của topiramate dạng không đổi và các chất chuyển hóa của nó là qua thận (ít nhất là 81% của liều dùng). Khoảng 66% của liều dùng 14C-topiramate được bài tiết dưới dạng không đổi ở thận trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều 50 mg và 100 mg topiramate 2 lần/ngày, sự thanh thải ở thận trung bình là khoảng 18 ml/phút (dùng liều 50 mg) và 17 ml/phút (dùng liều 100 mg). Công nhận thấy có sự tái hấp thu qua ống thận của topiramate. Điều này được chứng minh bởi nghiên cứu ở chuột cống được dùng đồng thời topiramate và probenecid, và có sự tăng đáng kể sự thanh thải thận của topiramate. Nội dung, sự thanh thải huyết tương khoảng 20-30 ml/phút ở người sau khi uống topiramate. Topiramate cho thấy hay có sự thay đổi nồng độ trong huyết tương tùy theo từng người bệnh và vì vậy có thể đoán trước được được động học. Được động học của topiramate tuyến tính với sự thanh thải của huyết tương duy trì không đổi và diện tích dưới đường cong tăng tỷ lệ với liều trên 100-400 mg giới hạn liều duy nhất ở người khỏe mạnh. Người bệnh có chức năng thận bình thường có thể mất 4-8 ngày để đạt được nồng độ trong huyết tương ở trạng thái bão hòa. Cmax trung bình là 6,76 mg/ml sau khi dùng liều uống gấp đôi 100 mg x 2 lần/ngày ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng liều gấp đôi của 50 mg và 100 mg x 2 lần/ngày, thì thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là khoảng 21 giờ.

Liều dùng gấp đôi của topiramate từ 100-400 mg x 2 lần/ngày dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepine cho thấy nồng độ trong huyết tương của topiramate tăng tỷ lệ với liều.

Sự thanh thải ở thận và huyết tương của topiramate giảm ở những bệnh nhân bị suy thận (thanh thải creatinin ≤ 60 ml/phút) và sự thanh thải trong huyết tương giảm ở những bệnh nhân bị bệnh thận ở giai đoạn cuối. Vì vậy, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái bão hòa của topiramate khi dùng liều như đã cho ở những bệnh nhân suy thận sẽ cao hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Topiramate được bài xuất hoàn toàn khỏi huyết tương bởi thẩm tách máu.

Sự thanh thải trong huyết tương của topiramate giảm ở những bệnh nhân bị suy gan từ trung bình đến nặng.

Sự thanh thải trong huyết tương của topiramate không bị thay đổi ở những người lớn tuổi không có bệnh thận.

Được động học ở trẻ em đến 12 tuổi:

Được động học của topiramate ở trẻ em là tuyến tính giống như ở người lớn khi điều trị hỗ trợ, với sự thanh thải phụ thuộc liều và các nồng độ trong huyết tương ở trạng thái bão hòa tăng tỷ lệ với liều. Tuy nhiên, ở trẻ em có sự thanh thải cao hơn và thời gian bán thải cao hơn ở người lớn. Vì vậy, nồng độ của topiramate trong huyết tương khi dùng cùng một liều theo mg/kg có thể thấp hơn ở trẻ so với ở người lớn. Công nghệ ở người lớn, enzyme gan làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống động kinh.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 06 vỉ x 10 viên nén bao phim.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Không được làm đóng lạnh thuốc.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM HQ

Số 229 C5 khu ĐTM Đại Kim, Q. Hoàng Mai, Hà Nội, Việt Nam

ĐT: 024.36686300/36686301 * FAX: 024.36686302

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Lô 27, KCN Quang Minh - Mê Linh - Hà Nội - Việt Nam

ĐT: 024.39716291 * FAX: 024.35251484

