



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

## **SUNTOPIROL 25**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

### **1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa: Topiramate 25 mg

Thành phần tá dược: microcrystalline cellulose PH 101, lactose monohydrate, pregelatinised starch, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Opadry 12B58956 White

### **2. DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nén bao phim.

*Mô tả dạng bào chế:*

Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn được khắc « TPI » ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

### **3. CHỈ ĐỊNH**

#### **Động kinh**

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.

#### **Đau nửa đầu**

Topiramate được chỉ định điều trị dự phòng đau nửa đầu ở người lớn sau khi đánh giá kỹ lưỡng các biện pháp điều trị khác. Topiramate không được dùng để điều trị cơn đau nửa đầu cấp.

### **4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

#### Liều dùng

Nên khởi đầu liều thấp và chỉnh liều sau đó để đạt được mức liều có hiệu quả. Liều dùng và tốc độ chỉnh liều cần dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Không cần thiết phải kiểm soát nồng độ topiramate trong huyết tương để tối ưu hóa điều trị với topiramate. Trong những trường hợp hiếm, có thể cần điều chỉnh liều phenytoin để đạt được hiệu quả lâm sàng tối ưu khi sử dụng thêm topiramate với phenytoin. Có thể cần điều chỉnh liều topiramate nếu thêm vào hoặc ngừng phenytoin và carbamazepine trong điều trị phối hợp với 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 động kinh, hoặc nguy cơ tăng tần suất cơn động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng, cứ mỗi một tuần lại giảm liều uống hàng ngày 50 tới 100 mg đối với người lớn bị 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.

### **Động kinh - Đơn trị liệu**

#### ***Chung***

Khi ngừng các thuốc chống động kinh phối hợp để đạt được đơn trị liệu bằng topiramate, 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.

Khi ngưng dùng các thuốc gây cảm ứng enzyme, nồng độ của topiramate sẽ tăng. Có thể cần phải giảm liều topiramate nếu có chỉ định lâm sàng.

#### ***Người lớn***

Liều và tốc độ chỉnh liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng. Sự chỉnh liều nên khởi đầu ở liều 25mg dùng mỗi buổi tối trong một tuần. Sau đó, cách mỗi 1 tuần hoặc mỗi 2 tuần, nên tăng liều thêm 25 hoặc 50 mg/ngày và chia làm 2 lần uống một ngày. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với chế độ chỉnh liều như vậy, nên tăng liều ít hơn hoặc kéo dài hơn khoảng thời gian giữa các lần tăng liều.

Liều khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramate ở người lớn trong khoảng 100 mg/ngày 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 topiramate 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***

Liều và tốc độ chỉnh liều ở trẻ em nên dựa trên đáp ứng lâm sàng. 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 tiên. 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 hơn thời gian giữa các lần tăng liều.

Liều khởi đầu khuyến cáo khi đơn trị liệu bằng topiramate ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên là từ 100 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng (khoảng 2 mg/kg/ngày ở trẻ từ 6 – 16 tuổi).

**Động kinh - điều trị phối hợp (cơ động kinh khởi phát cục bộ, có kèm hoặc không kèm động kinh toàn thể thứ phát hoặc cơ động kinh co cứng - co giât toàn thể nguyên phát hoặc cơ động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut)**

***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 điều 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 liều thấp nhất có 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.

***Trẻ em từ 2 tuổi trở lên***

Tổng liều dùng hàng ngày của topiramate khi điều trị phối hợp được khuyến cáo là khoảng 5 đến 9 mg/kg/ngày, chia làm hai lần. Việc chỉnh liều nên được khởi đầu bằng 25mg (hoặc thấp hơn, dựa trên khoảng 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, cách mỗi 1 hoặc 2 tuần nên tăng liều trong giới hạn khoảng 1 đến 3 mg/kg/ngày (chia làm hai lần uống).

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

**Đau nửa đầu:**

***Người lớn***

Tổng liều khuyên dùng mỗi ngày của topiramate trong điều trị dự phòng đau nửa đầu là 100 mg/ngày, chia làm 2 lần. Việc chỉnh liều nên khởi đầu bằng liều 25mg dùng mỗi tối trong một tuần. Sau đó, cách mỗi tuần nên tăng thêm 25mg/ngày. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với chế độ chỉnh liều như vậy, nên kéo dài hơn khoảng thời gian giữa các lần điều chỉnh liều. Một số bệnh nhân có thể đạt hiệu quả điều trị với tổng liều hằng ngày 50 mg/ngày. Bệnh nhân đã sử dụng tổng liều hằng ngày lên đến 200 mg/ngày. Mức liều này có thể có lợi ở một số bệnh nhân, tuy nhiên, cần cẩn trọng do làm tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn.

***Trẻ em***

Topiramate không được khuyến cáo để điều trị hoặc dự phòng đau nửa đầu ở trẻ em do thiếu các dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

**Các khuyến cáo chung về liều topiramate ở những đối tượng đặc biệt**

***Suy thận***

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin  $\leq 70$  ml/phút), nên thận trọng khi uống topiramate bởi độ thanh thải của topiramate ở thận và huyết tương giảm. Bệnh nhân đã biết bị suy thận cần thời gian dài hơn để đạt tới trạng thái ổn 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 topiramate bị loại khỏi huyết tương khi chạy thận nhân tạo, nên bổ sung thêm nửa liều topiramate thường dùng hằng ngày trong những ngày chạy thận. Liều topiramate 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 của thiết bị thẩm tách máu sử dụng.

### ***Suy gan***

Topiramate nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng do độ thanh thải của topiramate bị giảm.

### ***Người cao tuổi***

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

### **Cách dùng**

Topiramate có sẵn ở dạng viên nén bao phim dùng đường uống. Không khuyến cáo bẻ viên topiramate khi dùng.

Có thể uống topiramate kèm hoặc không kèm thức ăn.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Dự phòng đau nửa đầu cho phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nếu không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao.

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Trong những trường hợp buộc phải ngừng topiramate nhanh chóng vì lý do y tế, khuyến cáo phải theo dõi một cách thích hợp.

Giống như các thuốc chống động kinh khác, một số bệnh nhân có thể bị tăng tần suất cơn động kinh hoặc khởi phát các kiểu co giật mới với topiramate. Những hiện tượng này có thể là hậu quả của dùng thuốc quá liều, giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống động kinh được sử dụng đồng thời, sự tiến triển của bệnh hoặc một tác dụng nghịch lý của thuốc.

Bù nước đầy đủ trong khi sử dụng topiramate là rất quan trọng. Việc bù nước có thể làm giảm nguy cơ bị sỏi thận. Bù nước phù hợp trước và trong các hoạt động như luyện tập thể lực hoặc ở nơi có nhiệt độ cao có thể giảm nguy cơ của các phản ứng không mong muốn do nhiệt.

### **Chương trình phòng ngừa trong thai kỳ**

Topiramate có thể gây các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và hạn chế sự tăng trưởng của thai nhi khi sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai.

Một vài dữ liệu gợi ý về sự gia tăng nguy cơ rối loạn về phát triển thần kinh ở trẻ phơi nhiễm với topiramate trong tử cung, trong khi các dữ liệu khác không gợi ý về sự gia tăng nguy cơ này.

Topiramate bị chống chỉ định ở những phụ nữ có khả năng mang thai, ngoại trừ trường hợp đáp ứng các điều kiện của chương trình phòng ngừa trong thai kỳ.

Các điều kiện của chương trình phòng ngừa trong thai kỳ là bác sỹ kê đơn phải đảm bảo rằng:

- Tình trạng của từng bệnh nhân đều được đánh giá riêng. Bệnh nhân cần tham gia thảo luận để hỗ trợ sự tuân thủ của bệnh nhân, thảo luận các lựa chọn điều trị và đảm bảo rằng bệnh nhân hiểu rõ các nguy cơ và biện pháp cần thiết để giảm thiểu nguy cơ.

- Khả năng mang thai được đánh giá cho tất cả bệnh nhân nữ.

- Bệnh nhân hiểu và xác nhận những nguy cơ của các dị tật bẩm sinh, các rối loạn về phát triển thần kinh và hạn chế sự tăng trưởng của thai nhi ở những đứa trẻ phơi nhiễm với topiramate trong tử cung.

- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết của việc thực hiện thử thai trước khi bắt đầu điều trị và trong quá trình điều trị, nếu cần thiết.

- Bệnh nhân được tham vấn về các biện pháp ngừa thai, bệnh nhân có thể tuân thủ việc sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả mà không có bất kỳ sự gián đoạn nào trong suốt quá trình điều trị bằng topiramate và ít nhất là 4 tuần sau khi ngừng điều trị.

- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết của việc tái khám định kỳ (ít nhất là hàng năm).

- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết của việc tham vấn với bác sỹ ngay khi có kế hoạch mang thai để đảm bảo vấn đề được thảo luận đúng lúc và chuyển sang các liệu pháp điều trị thay thế khác trước khi thụ thai và trước khi ngừng các biện pháp tránh thai.

- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết của việc tham vấn với bác sỹ ngay lập tức trong trường hợp có thai.

- Bệnh nhân xác nhận rằng mình đã hiểu các mối nguy và các biện pháp phòng ngừa cần thiết liên quan đến việc sử dụng topiramate.

Những điều kiện này cũng áp dụng cho những phụ nữ hiện không có hoạt động tình dục, ngoại trừ trường hợp bác sỹ kê đơn xét rằng có những lý do thuyết phục rằng bệnh nhân hoàn toàn không có nguy cơ mang thai.

#### Phụ nữ có khả năng mang thai

Trước khi điều trị bằng topiramate ở một phụ nữ có khả năng mang thai, cần thực hiện thử thai.

Bệnh nhân phải được thông báo đầy đủ và hiểu rõ nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thai kỳ. Điều này bao gồm tham vấn với bác sỹ nếu người phụ nữ có kế hoạch mang thai về việc chuyển sang các thuốc điều trị thay thế trước khi ngừng biện pháp tránh thai, và nhanh chóng liên lạc với bác sỹ nếu có thai hoặc nghĩ rằng mình có thể có thai.

Bệnh nhân cũng cần tham vấn với bác sĩ ngay khi có kế hoạch mang thai và nhanh chóng liên lạc với bác sĩ nếu có thai hoặc nghĩ rằng mình có thể có thai mà đang sử dụng topiramate.

#### Bé gái

Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng cha mẹ/ người chăm sóc của bé gái đang sử dụng topiramate hiểu rõ sự cần thiết của việc liên lạc với bác sĩ một khi bé gái có kinh nguyệt lần đầu. Tại thời điểm này, bệnh nhân và cha mẹ/ người chăm sóc nên được cung cấp thông tin đầy đủ về nguy cơ của việc tiếp xúc với topiramate trong tử cung và sự cần thiết của việc sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao ngay khi phù hợp. Sự cần thiết của việc tiếp tục điều trị bằng topiramate và các lựa chọn điều trị thay thế nên được xem xét.

#### Giảm tiết mồ hôi

Giảm 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 là ở trẻ nhỏ trong môi trường nhiệt độ cao.

#### 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 bằng topiramate.

#### Tự sát/có ý định tự sát

Ý định hoặc hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc chống động kinh cho các chỉ định khác nhau. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược của các thuốc chống động kinh cho thấy có sự tăng nhẹ nguy cơ có ý định tự sát hay hành vi tự sát. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này và các dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng topiramate làm tăng nguy cơ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, các biến cố liên quan đến tự sát (ý định tự sát, cố gắng tự sát, và tự sát) xảy ra với tần suất 0,5% ở những bệnh nhân được điều trị với topiramate và cao hơn gần 3 lần so với những người được điều trị bằng giả dược (0,2%).

Vì vậy, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý định và hành vi tự sát và nên cân nhắc điều trị một cách thích hợp. Nên khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) cần được tư vấn y khoa ngay lập tức khi có các dấu hiệu của ý định và hành vi tự sát.

#### Phản ứng nghiêm trọng ở da

Các phản ứng nghiêm trọng ở da (hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng topiramate. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu của các phản ứng nghiêm trọng ở da. Nếu nghi ngờ mắc SJS hoặc TEN, nên ngừng sử dụng topiramate.

#### Sỏi thận

Một số bệnh nhân, đặc biệt là những người có cơ địa dễ mắc sỏi thận, có thể tăng nguy cơ hình thành sỏi thận và có 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 bằng topiramate. Bên cạnh đó, bệnh nhân đang dùng thuốc khác có thể gây sỏi thận thì có thể bị tăng nguy cơ.

#### Suy giảm chức năng thận

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine  $\leq 70$  ml/phút), cần thận trọng khi sử dụng topiramate bởi độ thanh thải của topiramate qua thận và huyết tương giảm. Xem mục Cách dùng, liều dùng để xem các khuyến cáo về liều cụ thể ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

#### Suy giảm chức năng gan

Nên thận trọng khi dùng topiramate ở những bệnh nhân suy gan do độ thanh thải của topiramate 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 dùng topiramate. Các triệu chứng bao gồm cơn giảm thị lực cấp kịch phát và/hoặc đau mắt. Các biểu hiện khi khám mắt bao gồm một số hoặc tất cả các triệu chứng sau: cận thị, giãn đồng tử, tiền phòng nông, xung huyết mắt (đỏ mắt), bong hắc mạc, bong biểu mô sắc tố võng mạc, rạn hoàng điểm và tăng áp lực nội nhãn. Hội chứng này có thể liên quan với tràn dịch trên mi dẫn đến chiếm chỗ phía trước thủy tinh thể và mỏng mắt, kèm glôcôm góc đóng thứ phát. Các triệu chứng điển hình thường xảy ra trong vòng 1 tháng đầu dùng topiramate. Trái với glôcôm góc hẹp nguyên phát rất hiếm gặp ở người dưới 40 tuổi, glôcôm góc đóng thứ phát liên quan tới topiramate đã được báo cáo ở cả bệnh nhân nhi cũng như ở người lớn. Điều trị bao gồm ngừng topiramate càng nhanh càng tốt theo đánh giá của bác sĩ điều trị và giảm áp lực nội nhãn bằng các biện pháp thích hợp. Những biện pháp này thường giúp giảm áp lực nội nhãn.

Tăng áp lực nội nhãn do bất kỳ nguyên nhân nào, nếu không được điều trị đều có thể dẫn đến đi chứng nghiêm trọng bao gồm mất thị lực vĩnh viễn.

Cần xác định liệu bệnh nhân có tiền sử rối loạn mắt hay không trước khi cho sử dụng topiramate.

#### Các khiếm khuyết thị giác

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

#### Nhiễm toan chuyển hóa và di chứng

Nhiễm toan chuyển hóa, không tăng khoảng trống anion, tăng clo máu (ví dụ như giảm bicarbonate huyết tương dưới mức giới hạn bình thường mà không nhiễm kiềm hô hấp) có liên quan đến điều trị bằng topiramate. Giảm bicarbonate huyết thanh là do tác dụng ức chế carbonic anhydrase thận của topiramate. Nhìn chung, tình trạng giảm bicarbonate này xảy ra sớm trong quá trình 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 trở lên ở người lớn và khoảng 6 mg/kg/ngày ở bệnh nhân nhi). Hiếm khi bị giảm đến trị số còn dưới 10mmol/L. Các tình trạng hay việc trị liệu có thể dẫn đến nhiễm toan (như bệnh thận, rối loạn hô hấp nặng, trạng thái động kinh, tiêu chảy, phẫu thuật, chế độ ăn sinh ketone, hoặc sử dụng một số thuốc nhất định) có thể làm tăng thêm tác dụng giảm bicarbonate của topiramate.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính, không được điều trị làm gia tăng nguy cơ sỏi thận và lắng đọng calci ở thận và có thể dẫn đến thiếu xương.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính ở bệnh nhân nhi có thể làm giảm tốc độ tăng trưởng. Ảnh hưởng của topiramate lên những dị tật liên quan đến xương chưa được nghiên cứu một cách hệ thống ở người lớn. Đối với bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 15 tuổi, một nghiên cứu nhãn mở, kéo dài 1 năm đã được thực hiện.

Tùy theo bệnh lý nền, khuyến cáo thực hiện đánh giá thích hợp bao gồm đánh giá nồng độ bicarbonate trong huyết thanh khi điều trị bằng topiramate. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm toan chuyển hóa (như thở Kussmaul, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi quá mức, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim) xuất hiện, khuyến cáo đo nồng độ bicarbonate trong huyết thanh. Nếu nhiễm toan chuyển hóa xuất hiện và kéo dài dai dẳng, cần cân nhắc giảm liều hoặc có thể ngừng sử dụng topiramate (giảm dần liều).

Nên cẩn trọng khi sử dụng topiramate ở những bệnh nhân có các tình trạng hoặc được điều trị bởi các thuốc có nguy cơ gây nhiễm toan chuyển hóa.

#### Suy giảm nhận thức

Suy giảm nhận thức trong bệnh động kinh 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 bằng topiramate 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 amoniac huyết và bệnh não

Tăng amoniac huyết có hay không có liên quan đến bệnh não được báo cáo khi điều trị bằng topiramate. Nguy cơ tăng amoniac huyết khi dùng topiramate xảy ra liên quan đến liều.

Tăng amoniac huyết được báo cáo thường xuyên hơn khi dùng đồng thời topiramate với acid valproic.

Ở những bệnh nhân bị hôn mê không rõ nguyên nhân, hoặc những thay đổi trạng thái tâm thần do điều trị kết hợp hoặc đơn trị liệu với topiramate, nên nghĩ đến bệnh não do tăng amoniac huyết và đo nồng độ amoniac.

#### Bổ sung chất dinh dưỡng

Một số bệnh nhân bị sụt cân trong khi điều trị bằng topiramate. Khuyến cáo theo dõi sự sụt cân ở những bệnh nhân được điều trị bằng topiramate. Có thể xem xét cung cấp thực phẩm bổ sung hoặc tăng chế độ ăn, nếu bệnh nhân sụt cân trong khi dùng thuốc này.

#### Tá dược

Suntopirol có chứa lactose. Các bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Suntopirol chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, và được xem là “không chứa natri.”

### **7. SỬ DỤNG THUỐC Ở 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*

Phụ nữ có khả năng mang thai, đặc biệt là những phụ nữ đang có kế hoạch mang thai và những phụ nữ có thai, cần được tư vấn chuyên môn về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi do co giật và thuốc điều trị động kinh. Sự cần thiết của việc điều trị bằng các thuốc chống động kinh cần được xem xét khi một phụ nữ có kế hoạch mang thai. Ở những phụ nữ đang được điều trị động kinh, cần tránh ngừng đột ngột thuốc chống động kinh do điều này có thể dẫn đến những cơn co giật cấp tính gây hậu quả nghiêm trọng cho người mẹ và thai nhi.

Bất cứ khi có thể, nên ưu tiên sử dụng đơn trị liệu do điều trị bằng nhiều thuốc chống động kinh có nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cao hơn so với dùng đơn trị, tùy thuộc vào thuốc chống động kinh dùng kết hợp.

*Nguy cơ liên quan đến topiramate*

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

Ở người, topiramate qua được nhau thai và có nồng độ giống nhau trong dây rốn và trong máu của người mẹ.

Dữ liệu lâm sàng từ tổ chức kiểm soát thai sản chỉ ra rằng trẻ sơ sinh phơi nhiễm với topiramate đơn trị:

- bị tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (đặc biệt là sứt môi/hở hàm ếch, dị tật lỗ tiểu thấp, và những bất thường liên quan đến các hệ cơ quan khác của cơ thể) sau khi phơi nhiễm trong suốt 3 tháng đầu thai kỳ. Dữ liệu từ Cơ sở dữ liệu về sử dụng thuốc chống động kinh trong thai kỳ Bắc Mỹ chỉ ra rằng tỷ lệ dị tật bẩm sinh của nhóm dùng topiramate đơn trị liệu (4,3%) cao

gấp 3 lần nhóm không dùng thuốc chống động kinh (1,4%). Thêm vào đó, dữ liệu từ các nghiên cứu khác báo cáo rằng so với nhóm đơn trị, nguy cơ quái thai cao hơn khi dùng thuốc chống động kinh trong phác đồ phối hợp thuốc. Nguy cơ được báo cáo phụ thuộc vào liều, ảnh hưởng được ghi nhận ở tất cả các mức liều. Ở phụ nữ được điều trị bằng topiramate đã từng có con bị dị tật bẩm sinh có nguy cơ dị tật bẩm sinh ở thai nhi cao hơn ở những lần mang thai sau đó.

- có tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân (< 2500g) cao hơn so với nhóm đối chứng.

- có tỷ lệ nhẹ cân so với tuổi thai (SGA: được định nghĩa là cân nặng khi sinh dưới mức phân vị 10 phần trăm trên biểu đồ trọng lượng đã hiệu chỉnh theo tuổi thai, được phân tầng theo giới tính). Trong cơ sở dữ liệu về sử dụng thuốc chống động kinh trong thai kỳ Bắc Mỹ, nguy cơ SGA ở trẻ em có mẹ sử dụng topiramate là 18% so với 5% ở trẻ em có mẹ bị động kinh nhưng không sử dụng thuốc chống động kinh. Hậu quả lâu dài của các phát hiện về SGA chưa được xác định.

### ***Rối loạn về phát triển thần kinh***

Dữ liệu từ hai nghiên cứu quan sát về kiểm soát thai sản trong quần thể trong cùng bộ dữ liệu lớn từ các nước Bắc Âu gợi ý rằng tỷ lệ mới mắc các rối loạn phổ tự kỷ, thiếu năng trí tuệ hoặc rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) ở gần 300 trẻ em có mẹ bị động kinh phơi nhiễm với topiramate trong tử cung cao hơn gấp 2 đến 3 lần so với những trẻ em có mẹ bị động kinh nhưng không phơi nhiễm với một thuốc chống động kinh. Một nghiên cứu đoàn hệ quan sát thứ ba từ Hoa Kỳ cũng không gợi ý về tăng tỷ lệ tích lũy của những kết cục này đến khi 8 tuổi ở khoảng 1000 trẻ em có mẹ bị động kinh có phơi nhiễm với topiramate trong tử cung, so với những trẻ em có mẹ bị động kinh nhưng không phơi nhiễm với một thuốc chống động kinh.

### ***Chỉ định động kinh***

- Topiramate bị chống chỉ định ở phụ nữ mang thai ngoại trừ trường hợp không có lựa chọn điều trị thay thế phù hợp nào khác.
- Người phụ nữ phải được thông báo đầy đủ và hiểu nguy cơ của việc sử dụng topiramate trong thời gian mang thai, bao gồm nguy cơ động kinh không kiểm soát đối với phụ nữ mang thai.
- Nếu một phụ nữ đang có kế hoạch mang thai, cần nỗ lực chuyển sang một lựa chọn điều trị phù hợp trước khi ngừng biện pháp tránh thai.
- Nếu một phụ nữ có thai trong khi đang sử dụng topiramate, cô ấy cần nhanh chóng được đánh giá lại việc điều trị bằng topiramate bởi một chuyên gia và xem xét các lựa chọn điều trị khác.
- Nếu topiramate được sử dụng trong thai kỳ, bệnh nhân cần được đánh giá và tham vấn liên quan đến phơi nhiễm với topiramate trong thời gian mang thai. Nên giám sát chặt chẽ trước khi sinh.

### ***Chỉ định dự phòng đau nửa đầu***

Chống chỉ định sử dụng topiramate cho phụ nữ có thai.

### ***Phụ nữ có khả năng mang thai (tất cả các chỉ định)***

Chống chỉ định sử dụng topiramate cho phụ nữ có khả năng mang thai nếu đáp ứng các điều kiện của chương trình phòng ngừa trong thai kỳ.

Nên sử dụng ít nhất một biện pháp tránh thai có hiệu quả cao (như dụng cụ đặt tử cung) hoặc hai hình thức tránh thai bổ sung bao gồm một phương pháp tránh thai rào cản trong quá trình điều trị và trong ít nhất 4 tuần sau khi ngừng điều trị bằng topiramate.

Nên cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế ở những phụ nữ có khả năng mang thai.

Nên thực hiện thử thai trước khi bắt đầu điều trị với topiramate ở những phụ nữ có khả năng mang thai.

Bệnh nhân phải được thông báo đầy đủ và hiểu nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thai kỳ. Điều này bao gồm sự cần thiết của việc tham vấn với bác sĩ ngay khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và nhanh chóng liên lạc với bác sĩ nếu bệnh nhân có thai hoặc nghĩ là mình có thể có thai và đang sử dụng topiramate.

Đối với những phụ nữ bị động kinh, nguy cơ của động kinh không kiểm soát đối với phụ nữ mang thai nên được xem xét.

Đối với bé gái, xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

### **Phụ nữ cho con bú**

Nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng topiramate được bài tiết trong sữa. Sự bài tiết của topiramate vào trong sữa mẹ chưa được đánh giá ở những thử nghiệm có đối chứng, ở một số ít bệnh nhân cho thấy topiramate được tiết nhiều vào sữa mẹ. Các ảnh hưởng đã được báo cáo trên trẻ bú sữa mẹ của những người mẹ được điều trị bao gồm tiêu chảy, ngủ lơ mơ, cáu gắt và thiếu cân. Do đó, cần quyết định ngừng cho bú hoặc ngưng dùng topiramate dựa trên lợi ích của việc bú sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị bằng topiramate đối với người mẹ.

### **Khả năng sinh sản**

Các nghiên cứu trên động vật không phát hiện topiramate làm giảm khả năng sinh sản. Ảnh hưởng của topiramate trên khả năng sinh sản của người chưa được báo cáo.

## **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Topiramate có ảnh hưởng nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Topiramate tác động trên hệ thần kinh trung ương và có thể gây ngủ lơ mơ, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan khác. Thuốc cũng gây rối loạn thị giác và/hoặc nhìn mờ. Những tác dụng ngoại ý này có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân khi lái xe hoặc vận hành máy móc, đặc biệt là cho đến khi biết rõ ảnh hưởng của thuốc đối với bản thân bệnh nhân.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ THUỐC

### Tương tác

#### Ảnh hưởng của topiramate đối với các thuốc chống động kinh khác

Việc phối hợp thêm topiramate vào phác đồ điều trị với các thuốc chống động kinh khác (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, primidone) không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của các thuốc này, ngoại trừ ở một vài bệnh nhân, việc phối hợp thêm topiramate 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 enzyme 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, thì nên kiểm tra nồng độ của phenytoin.

Một nghiên cứu về tương tác dược động học trên bệnh nhân động kinh đã cho thấy nếu đang dùng lamotrigine, khi thêm topiramate với liều 100 – 400 mg/ngày cũng không ảnh hưởng lên nồng độ lamotrigine trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Hơn nữa, cũng không thấy thay đổi về nồng độ topiramate trong huyết tương ở trạng thái ổn định trong khi hoặc sau khi ngừng điều trị với lamotrigine (liều trung bình là 327 mg/ngày).

Topiramate ức chế enzyme CYP2C19 và có thể cản trở các cơ chất khác được chuyển hóa thông qua enzyme này (như diazepam, imipramine, moclobemide, proguanil, omeprazol).

#### Ảnh hưởng của các thuốc chống động kinh khác trên topiramate

Phenytoin và carbamazepine làm giảm nồng độ trong huyết tương của topiramate. Khi phối hợp thêm hoặc ngừng phenytoin hay carbamazepine trong khi đang điều trị với topiramate, có thể cần chỉnh liều dùng của topiramate. Việc chỉnh liều này nên tiến hành dựa trên hiệu quả lâm sàng. Dùng thêm hoặc ngừng acid valproic không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ trong huyết tương của topiramate và do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của topiramate.

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

Các thuốc chống động kinh khác được dùng đồng thời	Nồng độ của các thuốc chống động kinh khác	Nồng độ topiramate
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓
Acid valproic	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS

Primidone	↔	NS
-----------	---	----

↔ = Không ảnh hưởng trên nồng độ huyết tương (thay đổi  $\leq 15\%$ )

\*\* = Nồng độ trong huyết tương gia tăng tùy từng cá nhân

↓ = Nồng độ trong huyết tương giảm

NS = Không có nghiên cứu

### Các tương tác thuốc khác

#### Digoxin

Trong một nghiên cứu đơn liều, diện tích dưới đường cong (AUC) của nồng độ digoxin trong huyết thanh giảm 12% khi dùng đồng thời với topiramate. Tương quan về mặt lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Khi topiramate được phối hợp thêm vào hay ngừng dùng ở những người bệnh đang điều trị bằng digoxin, cần chú ý kiểm tra định kỳ nồng độ của digoxin trong huyết thanh.

#### Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

Việc dùng đồng thời topiramate với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng. Khuyến cáo không dùng đồng thời topiramate với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

#### St John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Nguy cơ giảm nồng độ thuốc trong huyết tương dẫn đến mất hiệu quả khi dùng đồng thời topiramate và *St John's Wort*. Hiện chưa có nghiên cứu lâm sàng đánh giá khả năng tương tác này.

#### Các thuốc tránh thai đường uống

Trong một 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 norethindrone (NET) và 35  $\mu$ g ethinyl estradiol (EE), topiramate được sử dụng đơn độc với liều 50 – 200 mg/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê về mức độ phơi nhiễm trung bình (AUC) với một trong hai thành phần có trong thuốc uống ngừa thai. Trong 1 nghiên cứu khác, mức độ 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 acid valproic. Ở cả 2 nghiên cứu, topiramate (50-200 mg/ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh và 200-800 mg/ngày ở những bệnh nhân động kinh) không ảnh hưởng đáng kể lên mức độ phơi nhiễm với NET. Mặc dù trong khoảng liều topiramate từ 200-800 mg/ngày, phơi nhiễm EE có sự suy giảm phụ thuộc liều, nhưng trong khoảng liều topiramate từ 50 – 200 mg/ngày (ở người tình nguyện khỏe mạnh), không có sự thay đổi đáng kể về mức độ phơi nhiễm EE phụ thuộc liều. Chưa quan sát thấy ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi này. Cần xem xét khả năng làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống và tăng nguy cơ xuất huyết đột ngột

ở bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai đường uống đồng thời với topiramate. Khuyến cáo bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai có chứa estrogen báo cáo bất kỳ sự thay đổi nào trong vấn đề xuất huyết của họ. Hiệu quả của thuốc tránh thai có thể giảm ngay cả khi không có xuất huyết.

### Lithi

Trên người tình nguyện khỏe mạnh, đã quan sát thấy sự giảm phơi nhiễm toàn thân với lithi (18% AUC), khi dùng đồng thời với topiramate 200 mg/ngày. Ở những bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, dược động học của lithi không bị ảnh hưởng trong thời gian điều trị với topiramate 200 mg/ngày; tuy nhiên, đã quan sát thấy sự gia tăng phơi nhiễm toàn thân (26% AUC) sau khi dùng topiramate lên tới 600 mg/ngày. Cần phải theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời với topiramate.

### Risperidone

Các nghiên cứu tương tác giữa thuốc - thuốc được thực hiện trong điều kiện dùng đơn liều trên người tình nguyện khỏe mạnh và trong điều kiện đa liều trên bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực cho kết quả tương tự nhau. Khi dùng đồng thời với topiramate, ở những liều topiramate tăng từng nấc là 100, 250 và 400 mg/ngày, đã ghi nhận có giảm mức độ phơi nhiễm toàn thân (16% và 33% AUC ở trạng thái ổn định, với các liều lần lượt là 250 và 400 mg/ngày) của risperidone (liều từ 1 đến 6 mg/ngày).

Tuy nhiên, sự khác biệt trong AUC của toàn bộ bán phần có hoạt tính giữa nhóm chỉ điều trị bằng risperidone và nhóm điều trị phối hợp với topiramate không có ý nghĩa thống kê. Có sự thay đổi rất nhỏ về dược động học của toàn bộ phần thuốc có hoạt tính (risperidone và 9-hydroxyrisperidone), và không thay đổi về dược động học của 9-hydroxyrisperidone. Không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về mức độ phơi nhiễm toàn thân của toàn bộ phần có hoạt tính của risperidone, hay topiramate. Khi phối hợp topiramate (liều 250 – 400 mg/ngày) vào phác đồ risperidone đang dùng (liều 1-6 mg/ngày), các biến cố bất lợi được báo cáo thường xuyên hơn so với trước khi bổ sung topiramate (tương ứng 90% so với 54%). Các biến cố bất lợi thường gặp nhất khi phối hợp topiramate vào phác đồ risperidone là: buồn ngủ (27% và 12%), dị cảm (22% và 0%) và buồn nôn (18% và 9%).

### Hydrochlorothiazide (HCTZ)

Một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc được thực hiện 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 topiramate (96 mg mỗi 12 giờ), khi dùng đơn độc hay kết hợp với nhau. Kết quả nghiên cứu này cho thấy  $C_{max}$  của topiramate tăng 27% và AUC tăng 29% khi phối hợp với HCTZ. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của thay đổi này. Điều trị phối hợp HCTZ với topiramate có thể cần phải chỉnh liều topiramate. Dược động học ở trạng thái ổn định của HCTZ không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời với topiramate. Kết quả xét nghiệm lâm sàng cho thấy kali huyết

thanh giảm sau khi dùng topiramate hoặc 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 topiramate trong huyết tương khi dùng metformin đơn độc hay kết hợp với topiramate. Kết quả của nghiên cứu này 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 topiramate. Topiramate không ảnh hưởng đến  $t_{max}$  của metformin. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tác động của topiramate lên dược động học của metformin. Độ thanh thải qua huyết tương khi uống topiramate dường như bị giảm khi dùng cùng với metformin. Chưa rõ mức độ thay đổi của độ thanh thải. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tác động của metformin đối với dược động học của topiramate.

Khi topiramate được dùng phối hợp hay ngừng ở bệnh nhân đang điều trị bằng metformin, cần lưu ý theo dõi thường xuyên để kiểm soát tình trạng đái tháo đường một cách thích hợp.

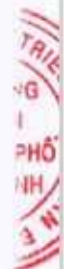
### Pioglitazone

Một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của pioglitazone và topiramate khi dùng đơn độc và dùng đồng thời. Đã ghi nhận sự giảm 15%  $AUC_{\tau,ss}$  của pioglitazone mà không thay đổi về  $C_{max,ss}$ . Kết quả này không có ý nghĩa thống kê. Thêm vào đó, đã ghi nhận sự 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. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này. Khi thêm topiramate vào liệu pháp pioglitazone, hay thêm pioglitazone vào liệu pháp topiramate, cần chú ý theo dõi bệnh nhân thường xuyên để kiểm soát tình trạng đái tháo đường một cách thích hợp.

### Glibenclamide

Một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc được thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2 để đánh giá về dược động học ở trạng thái ổn định của glibenclamide (5mg/ngày) dùng đơn độc hay dùng đồng thời với topiramate (150 mg/ngày).  $AUC_{24h}$  của glibenclamide giảm 25% trong khi dùng topiramate. Mức độ phơi nhiễm toàn thân 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 topiramate không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với glibenclamide.

Khi thêm topiramate vào liệu pháp glibenclamide, hoặc thêm glibenclamide vào liệu pháp topiramate, cần lưu ý theo dõi chặt chẽ bệnh nhân nhằm kiểm soát tình trạng đái tháo đường một cách thích hợp.



## Các loại tương tác khác

### Các thuốc có khả năng gây sỏi thận

Dùng đồng thời topiramate với các thuốc có khả năng gây sỏi thận thì có thể làm tăng nguy cơ bị sỏi thận. Trong khi dùng topiramate, 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.

### Acid valproic

Khi dùng đồng thời topiramate với acid valproic trên bệnh nhân dung nạp với từng thuốc nếu dùng đơn độc, có hiện tượng tăng amoniac máu có thể kèm 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 bất lợi này không phải là do tương tác dược động học.

Giảm thân nhiệt, được định nghĩa là sự giảm bất ngờ nhiệt độ cơ thể xuống dưới 35°C, đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng đồng thời topiramate và acid valproic (VPA) có hoặc không kết hợp với tăng amoniac máu. Phản ứng bất lợi này ở những bệnh nhân dùng đồng thời topiramate và valproate có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị với topiramate hoặc sau khi tăng liều hàng ngày của topiramate.

### Warfarin

Giảm thời gian prothrombin/tỷ số bình thường hóa quốc tế (PT/INR) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng topiramate phối hợp với warfarin. Do đó, INR cần được theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng topiramate và warfarin.

### Các nghiên cứu bổ sung về tương tác dược động học của thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá khả năng xảy ra tương tác dược động học giữa topiramate và các thuốc khác. Sự thay đổi  $C_{max}$  hay AUC do tương tác dược động học tóm tắt dưới đây. Cột thứ hai (nồng độ các thuốc sử dụng đồng thời) mô tả những thay đổi đối với nồng độ của các thuốc được liệt kê trong cột thứ nhất khi dùng kết hợp với topiramate. Cột thứ ba (nồng độ topiramate) mô tả việc dùng đồng thời với các thuốc được liệt kê trong cột đầu tiên sẽ ảnh hưởng đến nồng độ của topiramate như thế nào.

### **Tóm tắt kết quả từ các nghiên cứu bổ sung về tương tác dược động học của thuốc**

<b>Thuốc sử dụng đồng thời</b>	<b>Nồng độ của các thuốc sử dụng đồng thời <sup>a</sup></b>	<b>Nồng độ topiramate<sup>a</sup></b>
Amitriptyline	↔ Tăng 20% $C_{max}$ và AUC của chất chuyển hóa nortriptyline	NS
Dihydroergotamine	↔	↔

(Đường uống và tiêm dưới da)		
Haloperidol	↔ Tăng 31% AUC của chất chuyển hóa bị giảm	NS
Propranolol	↔ Tăng 17% C <sub>max</sub> đối với 4-OH propranolol (topiramate 50 mg mỗi 12 giờ)	Tăng 9% và 16% C <sub>max</sub> , tăng 9% và 17% AUC (tương ứng với 40 mg và 80 mg propranolol mỗi 12 giờ)
Sumatriptan (Đường uống và tiêm dưới da)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Giảm 25% AUC của diltiazem và giảm 18% DEA, và ↔ đối với DEM*	Tăng 20% AUC
Venlafaxine	↔	↔
Flunarizine	Tăng 16% AUC (topiramate 50 mg mỗi 12 giờ) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> Giá trị phần trăm là thay đổi của C<sub>max</sub> hoặc AUC trung bình tương ứng với đơn trị liệu

↔ = Không ảnh hưởng trên C<sub>max</sub> và AUC (thay đổi ≤ 15%) so với hoạt chất gốc

NS = Không có nghiên cứu

\*DEA = des acetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem

<sup>b</sup> AUC của flunarizine tăng 14% ở những bệnh nhân uống flunarizine đơn độc. Việc gia tăng phơi nhiễm có thể do sự tích lũy thuốc trong suốt thời gian đạt được trạng thái ổn định.

### 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

Tính an toàn của topiramate đã được đánh giá qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng gồm 4111 bệnh nhân (3.182 dùng topiramate và 929 dùng giả dược) tham gia vào 20 thử nghiệm mù đôi

với topiramate phối hợp trong điều trị các cơn co cứng – co giật toàn thể nguyên phát, các cơn khởi phát cục bộ, các cơn co giật liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut và 2.847 bệnh nhân tham gia vào 34 thử nghiệm nhãn mở với topiramate đơn trị liệu trong điều trị các thể động kinh mới hoặc vừa mới được chẩn đoán, hoặc dự phòng đau nửa đầu. Đa số các phản ứng có hại ở mức độ nhẹ đến trung bình. Các phản ứng ngoại ý được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường (được đánh dấu "\*\*") được trình bày theo tần suất báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng trong bảng dưới. Tần suất ấn định như sau:

Rất thường gặp	$\geq 1/10$
Thường gặp	$\geq 1/100$ đến $< 1/10$
Ít gặp	$\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$
Hiếm gặp	$\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$
Chưa rõ tần suất	Không thể ước đoán từ các dữ liệu có sẵn

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (có tần suất  $> 5\%$  và cao hơn so với nhóm giả dược ở ít nhất 1 chỉ định trong các nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với topiramate) bao gồm: chán ăn, giảm cảm giác ngon miệng, suy nghĩ chậm, trầm cảm, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, mất ngủ, phối hợp bất thường, rối loạn chú ý, chóng mặt, loạn vận ngôn, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, ngủ lịm, suy giảm trí nhớ, rung giật nhãn cầu, dị cảm, buồn ngủ, run, nhìn đôi, mờ mắt, tiêu chảy, buồn nôn, mệt mỏi, dễ kích thích và sục cân.

**Bảng: Phản ứng bất lợi topiramate**

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	viêm mũi họng*				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		thiếu máu	giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan	giảm bạch cầu trung tính*	

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn hệ thống miễn dịch		quá mẫn			phù do dị ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		chán ăn, giảm cảm giác ngon miệng	nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali máu, tăng cảm giác ngon miệng, khát nhiều	nhiễm toan tăng clo máu, tăng amoniac máu*; bệnh não do tăng amoniac máu*	
Rối loạn tâm thần	trầm cảm	suy nghĩ chậm, mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, lo âu, trạng thái lú lẫn, mất định hướng, gây hấn, thay đổi khí sắc, kích động, tính khí bất thường, khí sắc trầm cảm, giận dữ, hành vi bất thường	ý định tự sát, cố gắng tự sát, ảo giác, rối loạn tâm thần, ảo thanh, ảo thị, thờ ơ, mất khả năng nói lưu loát tự phát, rối loạn giấc ngủ, cảm xúc không ổn định, lãnh đạm, tăng động, hay khóc, chứng khó nói, khí sắc phờ phạc, hoang tưởng, tư duy kiên định, cơn hoảng loạn, dễ khóc, rối loạn đờ, mất ngủ đầu giấc, mất cảm xúc, suy nghĩ bất thường,	hung cảm, rối loạn hoảng sợ, cảm giác tuyệt vọng*, hung cảm nhẹ	

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
			mất ham muốn tình dục, bơ phờ, mất ngủ giữa giấc, khó tập trung, thức giấc vào sáng sớm, phản ứng hoảng loạn, cảm xúc tăng cao		
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	dị cảm, buồn ngủ, choáng váng	rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, chứng quên, rối loạn nhận thức, giảm chức năng tâm thần, giảm kỹ năng tâm thần vận động, co giật, phối hợp vận động bất thường, run, ngủ lịm, giảm cảm giác, rung giật nhãn cầu, rối loạn vị giác, rối loạn thăng bằng, rối loạn vận ngôn, run có chủ ý, an thần	suy giảm ý thức, co giật cơn lớn, rối loạn thị giác, co giật cục bộ phức tạp, rối loạn ngôn ngữ, tăng động do tâm thần vận động, ngất, rối loạn cảm giác, tăng tiết nước bọt, ngủ nhiều, mất ngôn ngữ, lặp lại lời nói nhiều lần, giảm chức năng vận động, rối loạn vận động, choáng váng tư thế, chất lượng giấc ngủ kém, cảm giác nóng bừng, mất cảm giác, rối loạn	mất điều khiển hoạt động chủ ý, rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày, tăng cảm giác khi kích thích, giảm khứu giác, mất khứu giác, run vô căn, mất vận động, không đáp ứng với kích thích	

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
			khứu giác, hội chứng tiểu não, rối loạn cảm giác, giảm vị giác, trạng thái sững sờ, vụng về trong phối hợp hoạt động, tiền triệu (aura), mất vị giác, khó viết, rối loạn ngôn ngữ, bệnh thần kinh ngoại vi, cảm giác sắp ngất, rối loạn trương lực cơ, cảm giác kiến bò		
<b>Rối loạn mắt</b>		nhìn mờ, nhìn đôi, rối loạn thị giác	giảm thị lực kịch phát, điểm mù, cận thị*, dị cảm ở mắt*, khô mắt, sợ ánh sáng, co thắt mi mắt, tăng tiết nước mắt, hoa mắt, giãn đồng tử, viễn thị	mù một bên, mù thoáng qua, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết, thay đổi khả năng cảm nhận chiều sâu, điểm mù nhấp nháy, phù mí mắt*, quáng gà, giảm thị lực	tăng nhãn áp góc đóng*, bệnh lý hoàng điểm*, rối loạn cử động mắt* , phù kết mạc*, viêm màng bồ đào

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn tai và mê đạo		chóng mặt, ù tai, đau tai	điếc, điếc một bên, điếc thần kinh, khó chịu ở tai, giảm thính lực		
Rối loạn tim			nhịp tim chậm, nhịp xoang chậm, đánh trống ngực		
Rối loạn mạch			hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đỏ bừng, nóng bừng	hiện tượng Raynaud	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		khó thở, chảy máu cam, sung huyết mũi, sổ mũi, ho*	khó thở khi gắng sức, tăng tiết dịch xoang mũi, chứng khó phát âm		
Rối loạn hệ tiêu hóa	buồn nôn, tiêu chảy	nôn, táo bón, đau vùng bụng trên, khó tiêu, đau bụng, khô miệng, khó chịu ở dạ dày, dị cảm ở miệng, viêm dạ dày, khó chịu ở bụng	viêm tụy, đầy hơi, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, đau bụng dưới, giảm cảm giác ở miệng, chảy máu nướu răng, chướng bụng, khó chịu ở thượng vị, đau bụng âm ỉ, tăng tiết nước bọt, đau trong miệng,		

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
			hơi thở có mùi, đau lưỡi		
Rối loạn gan mật				viêm gan, suy gan	
Rối loạn da và mô dưới da		rụng tóc, phát ban, ngứa	giảm tiết mồ hôi, giảm cảm giác ở mặt, mày đay, hồng ban, ngứa toàn thân, ban dát phẳng, da đổi màu, viêm da dị ứng, sung mắt	hội chứng Steven-Johnson*, hồng ban đa dạng*, da có mùi bất thường, phù quanh hốc mắt*, mày đay khu trú	hoại tử thượng bì nhiễm độc*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		đau khớp, cơ cơ, đau cơ, cơ rút cơ, yếu cơ, đau cơ xương vùng ngực	sung khớp*, cơ cứng cơ xương, đau bên hông, mô cơ	Khó chịu ở chi*	
Rối loạn thận và hệ tiết niệu		sỏi thận, tiểu lát nhất, tiểu khó, lắng đọng calci ở thận*	tiểu ra sỏi, tiểu không tự chủ, tiểu ra máu, tiểu tiện không tự chủ, tiểu gắp, cơn đau quặn thận, đau vùng thận	sỏi niệu quản, nhiễm toan ống thận*	
Rối loạn hệ sinh sản và vú			rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tình dục		

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	mệt mỏi	sốt, suy nhược, dễ kích thích, rối loạn dáng đi, cảm giác bất thường, cảm giác khó chịu	tăng thân nhiệt, khát, bệnh giống cúm*, uể oải, lạnh ngoại vi, cảm giác say, cảm giác bồn chồn	phù mắt	
Các xét nghiệm	sụt cân	tăng cân*	có tinh thể trong nước tiểu, bất thường dáng đi khi đi đường thẳng chân nổi gót, giảm số lượng bạch cầu, tăng enzyme gan	giảm bicarbonate máu	
Các hoạt động xã hội			Mất khả năng học tập		
* được xác định như một phản ứng ngoại ý từ các báo cáo tự phát sau khi lưu hành thuốc trên thị trường. Tần suất được tính toán dựa trên tỷ lệ mới mắc trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc được tính nếu biến cố không xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng.					

Dị tật bẩm sinh và hạn chế sự phát triển của thai nhi.

#### Trẻ em

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ em ( $\geq 2$  lần) so với người lớn trong các nghiên cứu mù đôi có đối chứng, bao gồm:

- Giảm cảm giác thèm ăn
- Tăng cảm giác thèm ăn
- Nhiễm toan tăng clo máu
- Giảm ka-li máu
- Hành vi bất thường
- Kích động
- Thờ ơ
- Mất ngủ đầu giấc

- Ý định tự sát
- Rối loạn chú ý
- Ngủ lịm
- Rối loạn nhịp thức ngủ trong ngày
- Chất lượng giấc ngủ kém
- Tăng tiết nước mắt
- Nhịp xoang chậm
- Cảm giác bất thường
- Rối loạn dáng đi

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

- Tăng bạch cầu ái toan
- Tăng động do tâm thần vận động
- Chóng mặt
- Nôn
- Tăng thân nhiệt
- Sốt
- Mất khả năng học tập

*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**

### **Dấu hiệu và triệu chứng**

Đã ghi nhận các trường hợp quá liều topiramate. Dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: co giật, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, nhìn đôi, sa sút tinh thần, ngủ lịm, bất thường phối hợp, sưng sờ, hạ huyết áp, đau bụng, kích động, choáng váng và trầm cảm. Hậu quả lâm sàng không trầm trọng trong hầu hết các trường hợp, ngoại trừ những trường hợp tử vong được báo cáo sau khi sử dụng quá liều với nhiều thuốc kể cả topiramate.

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

### **Điều trị**

Trong trường hợp quá liều, nên ngừng topiramate và điều trị hỗ trợ toàn thân cho đến khi giảm bớt hoặc hết độc tính trên lâm sàng. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ. Lọc máu là phương cách hữu hiệu để loại topiramate ra khỏi cơ thể. Các biện pháp khác có thể thực hiện tùy theo quyết định của bác sỹ.

## **12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm điều trị:* Thuốc chống động kinh, thuốc chống động kinh khác.

*Mã ATC:* N03AX11

Topiramate được phân loại là một monosaccharide được thay thế gốc sulfamate. Cơ chế chính xác giúp topiramate có hiệu quả trong chống co giật và dự phòng đau nửa đầu chưa được biết rõ. Các nghiên cứu sinh hoá và điện sinh lý trên các nơron được nuôi cấy đã xác định ba đặc tính có thể góp phần vào hiệu quả chống động kinh của topiramate.

Các điện thế hoạt động được lặp đi lặp lại bởi sự khử cực kéo dài của nơron bị ức chế bởi topiramate theo kiểu phụ thuộc thời gian, dẫn đến tác động chẹn kênh natri tùy thuộc trạng thái. Topiramate làm tăng tần suất mà tại đó các thụ thể GABA<sub>A</sub> được hoạt hoá bởi  $\gamma$ -aminobutyrate (GABA), và làm tăng khả năng của GABA để tạo ra luồng ion clorid đi vào trong các nơron, cho thấy rằng topiramate làm tăng hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh ức chế này.

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, phân biệt giữa topiramate và các barbiturat điều chỉnh thụ thể GABA<sub>A</sub>.

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 phân nhóm của thụ thể GABA<sub>A</sub> kém nhạy cảm với benzodiazepine. Topiramate làm mất khả năng của kainate gây hoạt hóa kainate/AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5 methyl-isoxazole-4-propionic acid), là một phân nhóm của thụ thể amino acid (glutamate) kích thích, nhưng lại không có tác dụng rõ ràng trên hoạt tính của N-methyl-D-aspartate (NMDA) tại nhóm phụ của thụ thể NMDA. Những tác dụng này của topiramate phụ thuộc nồng độ, trong khoảng nồng độ từ 1  $\mu$ M tới 200  $\mu$ M, với hoạt tính tối thiểu quan sát được là ở nồng độ 1  $\mu$ M tới 10  $\mu$ M.

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

Trong các nghiên cứu trên động vật, topiramate thể hiện hoạt tính chống co giật ở chuột cống và chuột nhắt trong các thử nghiệm lên cơn co giật bằng sốc điện tối đa (MES) và có hiệu quả ở các loài gặm nhấm bị động kinh, bao gồm động kinh co cứng và động kinh giống cơn vắng ý thức ở chuột cống bị động kinh tự phát (SER) và các cơn động kinh co cứng co giật ở chuột cống bởi sự kích thích vùng hạch hạnh nhân hoặc bởi sự thiếu máu cục bộ toàn thể. Topiramate chỉ có hiệu quả yếu trong việc ức chế cơn động kinh co giật do tác động của chất đối kháng của thụ thể GABA<sub>A</sub>, pentylentetrazol.

Các 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 cho thấy hoạt tính chống co giật bổ sung. Trong các thử nghiệm có đối chứng dùng topiramate như thuốc phối hợp, không có mối tương quan giữa nồng độ đáy của topiramate trong huyết tương với hiệu quả lâm sàng của thuốc này. Không có bằng chứng về sự dung nạp ở người.

### **Co giật vắng ý thức**

Hai nghiên cứu nhỏ, một nhánh đã được thực hiện ở trẻ em từ 4 đến 11 tuổi. Một nghiên cứu bao gồm 5 trẻ em và nghiên cứu còn lại trên 12 trẻ em trước khi kết thúc sớm thiếu đáp ứng với thuốc điều trị. Các liều đã được sử dụng ở những nghiên cứu này là đến khoảng 12 mg/kg trong một nghiên cứu và tối đa là dưới 9 mg/kg/ngày hoặc 400 mg/ngày trong nghiên cứu còn lại. Những nghiên cứu này không cung cấp đủ bằng chứng để có thể đưa ra kết luận về hiệu quả hoặc tính an toàn ở trẻ em.

### **Đơn trị liệu ở trẻ em từ 6 đến 15 tuổi mới mắc hoặc mới bị động kinh gần đây**

Một nghiên cứu mở nhãn, kéo dài 1 năm ở những bệnh nhân trẻ em từ 6 đến 15 tuổi, bao gồm 63 bệnh nhân mới khởi phát hoặc mới bị động kinh gần đây đã được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của topiramate (28 đối tượng) so với levetiracetam trên sự sinh trưởng, phát triển và khoáng hóa xương. Sự tăng trưởng tiếp tục được ghi nhận ở cả hai nhóm nhưng nhóm topiramate cho thấy có sự giảm có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi trung bình hàng năm so với thời điểm ban đầu về cân nặng và mật độ xương so với nhóm levetiracetam. Xu hướng tương tự cũng đã được ghi nhận về chiều cao và tốc độ tăng chiều cao nhưng không có ý nghĩa thống kê. Những thay đổi về sự tăng trưởng không có ý nghĩa lâm sàng và không làm giới hạn việc điều trị. Không thể loại trừ các yếu tố gây nhiễu khác.

## **12. 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, dược động học tuyến tính, phần lớn là thanh thải ở thận, không gắn kết đáng kể với protein và không có các chất chuyển hóa có hoạt tính liên quan trên lâm sàng.

Topiramate không phải là một chất cảm ứng mạnh với các enzyme chuyển hóa thuốc, không bị ảnh hưởng bởi 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 nhất quán nào giữa nồng độ của thuốc trong huyết tương với hiệu quả hoặc biến cố bất lợi của thuốc.

### **Hấp thu**

Topiramate hấp thu tốt và nhanh. Sau khi người khỏe mạnh uống 100 mg topiramate, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ( $C_{max}$ ) là 1,5  $\mu\text{g/ml}$  đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ ( $T_{max}$ ).

Dựa trên sự thu hồi lại hoạt tính phóng xạ từ nước tiểu, mức độ hấp thu trung bình của liều uống 100 mg  $^{14}\text{C}$ -topiramate ít nhất là 81%. Thức ăn không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với sinh khả dụng của topiramate.

### **Phân bố**

Nói chung, có khoảng 13 - 17% topiramate gắn kết với protein huyết tương. Một vị trí có khả năng gắn kết thấp đối với topiramate trong/trên hồng cầu, có thể bão hòa với nồng độ trong

IND  
PH  
DAI D  
THAN  
CHÍ  
7 \*

huyết tương  $4\mu\text{g/ml}$  đã được ghi nhận. Thể tích phân bố thay đổi tỉ lệ nghịch với liều dùng. Thể tích phân bố biểu kiến trung bình là  $0,08 - 0,55 \text{ L/kg}$  khi dùng đơn liều từ  $100 - 1200 \text{ mg}$ . Giới tính được phát hiện là có ảnh hưởng đến thể tích phân bố của thuốc, các giá trị ở nữ giới bằng 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

Topiramate không được chuyển hóa nhiều ( $\approx 20\%$ ) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramate 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 enzyme chuyển hóa thuốc. Sáu chất chuyển hóa, được hình thành qua sự hydroxyl hóa, thủy phân và glucuronide hóa đã được phân lập, định tính và nhận diện từ huyết tương, nước tiểu và phân. Mỗi chất chuyển hoá chiếm dưới  $3\%$  của tổng hoạt tính phóng xạ bài tiết sau khi dùng  $^{14}\text{C}$ -topiramate. Hai chất chuyển hoá, gần như vẫn còn giữ cấu trúc của topiramate, 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 topiramate ở 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  $^{14}\text{C}$ -topiramate được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều  $50 \text{ mg}$  và  $100 \text{ mg}$  topiramate 2 lần/ngày, độ thanh thải trung bình ở thận tương ứng khoảng  $18 \text{ ml/phút}$  và  $17 \text{ ml/phút}$ . Có bằng chứng về sự tái hấp thu qua ống thận của topiramate. Bằng chứng này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu ở chuột cống được dùng đồng thời topiramate và probenecid, và quan sát thấy có sự gia tăng đáng kể độ thanh thải thận của topiramate. Nói chung, độ thanh thải qua huyết tương khoảng  $20 - 30 \text{ ml/phút}$  ở người sau khi uống topiramate.

#### Tính tuyến tính / không tuyến tính

Topiramate ít có sự thay đổi nồng độ trong huyết tương giữa những cá thể khác nhau và vì vậy có thể dự đoán được dược động học. Dược động học của topiramate tuyến tính với độ thanh thải qua huyết tương duy trì không đổi và diện tích dưới đường cong của nồng độ trong huyết tương tăng tỉ lệ với liều đơn trong khoảng  $100$  đến  $400 \text{ mg}$  ở người khỏe mạnh. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường có thể mất 4 đến 8 ngày để đạt được nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định.  $C_{\text{max}}$  trung bình là  $6,76 \text{ mg/ml}$ , sau khi dùng đa liều  $100 \text{ mg}$  2 lần/ngày ở người khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều  $50 \text{ mg}$  và  $100 \text{ mg}$  2 lần/ngày, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là khoảng 21 giờ.

#### **Sử dụng đồng thời với thuốc chống động kinh khác**

Dùng nhiều liều topiramate từ  $100$  đến  $400 \text{ mg}$  2 lần/ngày đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepine cho thấy nồng độ trong huyết tương của topiramate tăng tỉ lệ với liều.

#### **Suy thận**

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

Topiramate được bài xuất một cách có hiệu quả khỏi huyết tương bởi thẩm tách máu. Chạy thận kéo dài có thể làm giảm nồng độ của topiramate dưới mức cần thiết để duy trì hiệu quả chống co giật. Có thể cần bổ sung thêm liều của topiramate trong lúc chạy thận để tránh việc giảm quá nhanh nồng độ topiramate trong huyết tương. Việc chỉnh liều nên dựa trên: 1) thời gian chạy thận, 2) tỉ lệ thanh thải của hệ thống thẩm phân được sử dụng, và 3) hiệu quả thanh thải qua thận của topiramate trên bệnh nhân đang được chạy thận.

### **Suy gan**

Độ 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, nên thận trọng khi dùng topiramate cho bệnh nhân suy gan.

### **Người cao tuổi**

Độ thanh thải trong huyết tương của topiramate không thay đổi ở những người cao tuổi nếu không có bệnh nền về thận.

### **Trẻ em (về dược động học, trẻ đến 12 tuổi)**

Dược động học của topiramate ở trẻ em là tuyến tính giống như ở người lớn khi điều trị phối hợp, với độ thanh thải không phụ thuộc liều và các nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng tỉ lệ với liều. Tuy nhiên, trẻ em có độ thanh thải cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Vì vậy, nồng độ của topiramate trong huyết tương khi dùng cùng một liều tính theo mg/kg ở trẻ em có thể thấp hơn 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 ổn định.

**13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 5 vỉ x 10 viên.

**14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nơi khô mát dưới 30<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng.

**15. HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất

**16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** USP + NSX

**17. CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Sun Pharmaceutical Industries Limited**

Industrial Area No. 3, A.B. Road, Dewas – 455 001, (M.P.), Ấn Độ.

