

động, lú lẫn, sưng sờ, hôn mê), tăng thân nhiệt, rối loạn hệ thần kinh thực vật (thay đổi huyết áp, nhịp tim nhanh), tăng creatinin phosphokinase huyết thanh. Nếu xuất hiện các triệu chứng trên cần ngừng thuốc và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Bệnh nhân và người chăm sóc nên được cảnh báo về các hành vi rối loạn kiểm soát ham muốn bao gồm tăng ham muốn tình dục, ám ảnh tình dục, nghiện mua sắm, cờ bạc bệnh lý, ăn vô độ liên quan đến việc sử dụng các thuốc chủ vận dopamin hoặc các thuốc tác dụng trên hệ dopaminergic như tolcapon trong điều trị phối hợp với levodopa. Xem xét lại điều trị nếu các triệu chứng gia tăng.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân loạn trương lực cơ và rối loạn vận động, bệnh nhân suy thận nặng.

Thuốc có thể gây ảo giác và ngủ gà, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Tính an toàn của thuốc với trẻ sơ sinh chưa được nghiên cứu. Không nên cho trẻ bú mẹ trong thời gian người mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

TKTW: rối loạn giấc ngủ, hay mơ, lú lẫn, ảo giác, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà, các rối loạn tư thế đứng.

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Chuyển hóa: chán ăn.

Thường gặp

Nhiễm trùng: nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Thần kinh: giảm chức năng vận động, ngất.

Tiêu hóa: nôn, táo bón, khô miệng, đau bụng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: tăng tiết mồ hôi.

Thận - tiết niệu: nước tiểu đổi màu.

Toàn thân: đau ngực, bệnh giống cúm.

Khác: tăng ALT.

Ít gặp

Gan: tổn thương tế bào gan, một số trường hợp có thể tử vong.

Hiếm gặp

Tâm thần: rối loạn kiểm soát ham muốn.

Thần kinh: phức hợp triệu chứng hội chứng an thần kinh ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều levodopa trên các bệnh nhân có rối loạn vận động, buồn nôn và các ADR khác liên quan đến levodopa. Ngừng thuốc nếu các triệu chứng trầm trọng hơn. Thuốc có thể gây hạ huyết áp tư thế có hoặc không có triệu chứng như chóng mặt, buồn nôn, vã mồ hôi, ngất. Bệnh nhân cần tránh đứng lên đột ngột sau 1 thời gian ngồi hoặc nằm kéo dài đặc biệt trong các tuần đầu dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Nên nuốt toàn bộ viên thuốc vì tolcapon hơi đắng. Liều đầu tiên trong ngày nên được uống cùng liều đầu của chế phẩm levodopa, các liều sau nên đưa cách 6 và 12 giờ sau đó. Có thể uống vào bữa ăn hoặc không. Nên kiểm tra chức năng gan trước điều trị và sau đó định kỳ mỗi 2 tuần trong năm đầu, mỗi 4 tuần trong 6 tháng tiếp theo và mỗi 8 tuần sau đó. Nếu tăng liều lên 200 mg, nên kiểm tra chức năng gan trước khi tăng liều và định kỳ tương tự như trên. Ngừng thuốc nếu ALT và/hoặc AST vượt quá mức giới hạn trên thông thường hoặc nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng cho thấy suy gan.

Để tối đa hóa đáp ứng trên bệnh nhân, hầu hết các bệnh nhân (70%) đang điều trị levodopa với liều > 600 mg/ngày hoặc bệnh nhân có rối loạn vận động từ trung bình đến nặng được yêu cầu giảm liều hàng ngày levodopa 30% trước khi khởi đầu điều trị với tolcapon.

Liều dùng

Người lớn và người cao tuổi: Thuốc sử dụng theo đường uống, 100 mg/lần, 3 lần/ngày. Có thể tăng liều đến 200 mg/lần, 3 lần/ngày nếu cần (tăng liều đi kèm tăng nguy cơ tăng ALT), chỉ tăng liều nếu lợi ích lâm sàng cái thiện. Nếu các triệu chứng không cải thiện sau 3 tuần, nên ngừng điều trị với tolcapon.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình ($Cl_{cr} \geq 30$ ml/phút), tuy nhiên nên sử dụng thận trọng với bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan: Chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân có các bệnh lý về gan hoặc tăng enzym gan. Ngừng thuốc nếu xuất hiện các dấu hiệu/triệu chứng suy gan.

Trẻ em: Do còn thiếu dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc, không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp

Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc: Phối hợp với tolcapon có thể ức chế các con đường liên quan đến chuyển hóa catecholamin, do vậy tránh phối hợp.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Các catechol và các thuốc bị chuyển hóa bởi COMT (benserazid, alpha-methyldopa, dobutamin, apomorphin, adrenalin, isoprenalin): Tolcapon có thể ảnh hưởng đến dược động học các thuốc bị chuyển hóa bởi COMT. Cần theo dõi ADR do sự tăng nồng độ các chất này trong huyết tương khi phối hợp với tolcapon. Cần nhắc giảm liều các thuốc này nếu cần.

Các thuốc làm tăng nồng độ catecholamin: Tolcapon ảnh hưởng đến chuyển hóa của các catecholamin, do vậy có thể tương tác với các thuốc ảnh hưởng đến catecholamin. Cần thận trọng khi phối hợp tolcapon với các thuốc ức chế tái thu hồi noradrenalin mạnh như desipramin, maprotilin hoặc venlafaxin. Phối hợp có thể làm tăng ADR đã biết.

Thuốc chống đông: Tolcapon có ái lực với CYP2C9, isoenzym liên quan đến chuyển hóa S-warfarin. Phối hợp với tolcapon có thể làm tăng nồng độ thuốc chống đông. Do warfarin có khoảng điều trị hẹp, cần theo dõi chỉ số INR và hiệu chỉnh liều nếu cần.

Các thuốc ức chế TKTW: Phối hợp có thể làm tăng tác dụng an thần.

Các thuốc khác tác dụng trên hệ TKTW hoặc hệ cholinergic: Thận trọng khi phối hợp với các thuốc tác dụng lên hệ monoaminergic trên não (chống trầm cảm 3 vòng, thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin), các thuốc kháng cholinergic do có thể gây hội chứng an thần kinh ác tính.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: buồn nôn, nôn, chóng mặt đặc biệt khi dùng phối hợp với levodopa.

Xử trí: Nếu quá liều, bệnh nhân cần được nhập viện và điều trị hỗ trợ. Thăm phân máu ít có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2019.

TOPIRAMATE

Tên chung quốc tế: Topiramate.

Mã ATC: N03AX11.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh/thuốc điều trị đau nửa đầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang cứng: 15 mg, 25 mg.

Viên nén bao phim: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Dược lực học

Topiramát là thuốc chống động kinh thể hệ mới. Cơ chế chính xác cho tác dụng chống động kinh và điều trị đau nửa đầu của thuốc còn chưa được sáng tỏ. Thuốc có tác dụng chống động kinh có thể theo 4 cơ chế: 1/ Ức chế kênh Na⁺ phụ thuộc hiệu điện thế, do vậy chậm khử cực tế bào, giảm dẫn truyền xung động thần kinh loại kích thích. 2/ Tăng các chất trung gian hóa học loại ức chế, thuốc làm tăng tác dụng của GABA trên thụ thể GABA_A, tăng mở kênh Cl⁻ do vậy giảm dẫn truyền xung động thần kinh, giảm tần suất và mức độ nặng cơn động kinh. 3/ Ức chế các chất trung gian hóa học loại kích thích, thuốc đối kháng thụ thể glutamat loại AMPA/kainat. 4/ Ức chế enzym carbonic anhydrase (đặc biệt loại CA-II và CA-IV). Các tác dụng này tạo ra hiệu quả chống động kinh của thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, topiramát hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong máu sau uống 2 - 3 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố: Thuốc liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 15 - 41%. Thể tích phân bố của thuốc là 0,55 - 0,8 lít/kg khi uống liều đơn dao động 100 - 1 200 mg. Thuốc qua được nhau thai và vào được sữa mẹ.

Chuyển hóa: Thuốc ít được chuyển hóa ở gan, chỉ 20% thuốc được chuyển hóa ở người tình nguyện khỏe mạnh thông qua phản ứng thủy phân, phản ứng liên hợp và phản ứng hydroxy hóa.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận: 70% dưới dạng chưa chuyển hóa và một phần dưới dạng chuyển hóa. Thuốc được tái hấp thu ở ống thận, do vậy việc phối hợp với probenecid làm tăng có ý nghĩa độ thanh thải qua thận của thuốc. Độ thanh thải của thuốc xấp xỉ 20 - 30 ml/phút. Nửa đời thải trừ của thuốc là 21 giờ. Độ thanh thải của topiramát giảm 42 - 54% ở bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 70 ml/phút.

Chỉ định

Điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật hoặc động kinh cục bộ có kèm động kinh toàn bộ thứ phát hoặc không.

Phối hợp điều trị cơn động kinh trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Dự phòng đau nửa đầu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Uống rượu trong vòng 6 giờ trước và sau khi uống thuốc.

Phụ nữ mang thai hoặc đối tượng đang trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao.

Tình trạng toan chuyển hóa khi dùng đồng thời metformin.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Thuốc có thể gây quái thai và chậm phát triển bào thai. Cần kiểm tra khả năng có thai trước khi điều trị và sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ nhỏ đang có sốt do thuốc có thể làm giảm tiết mồ hôi và tăng thân nhiệt.

Thuốc làm tăng ý tưởng và hành vi tự sát. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu cho hành vi tự sát và có biện pháp điều trị phù hợp.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ sỏi thận, tiền sử gia đình có người bị sỏi thận và tăng calci niệu. Thuốc làm tăng nguy cơ hình thành sỏi thận đi kèm các dấu hiệu, triệu chứng như đau quặn thận, đau thận hoặc đau hông.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận (Cl_{cr} ≤ 70 ml/phút), suy gan, do độ thanh thải của topiramát bị giảm.

Thuốc gây cận thị cấp đi kèm tăng nhãn áp góc đóng, thay đổi tầm nhìn. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 1 tháng bắt đầu điều trị với topiramát. Trái lại với tăng nhãn áp góc đóng nguyên phát, hiếm khi gặp dưới 40 tuổi, tăng nhãn áp góc đóng thứ phát đã được ghi nhận ở cả trẻ em và người lớn. Cần ngừng thuốc ngay khi có thể theo hướng dẫn của nhân viên y tế, sử dụng các biện pháp phù hợp để giảm nhãn áp. Tăng nhãn áp dù bất cứ nguyên nhân nào, nếu không được điều trị có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng như mất thị lực. Cần thận trọng khi sử dụng topiramát cho các bệnh nhân có tiền sử các bệnh lý về mắt.

Thuốc gây ức chế carbonic anhydrase ở ống thận do vậy làm giảm bicarbonat huyết dẫn đến tăng clor huyết và nhiễm toan chuyển hóa. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa như bệnh thận, rối loạn hô hấp nặng, trạng thái động kinh, tiêu chảy, phẫu thuật, chế độ ăn kiêng ketogenic hoặc sử dụng các thuốc có nguy cơ trên, do có thể làm tăng nguy cơ giảm bicarbonat huyết của topiramát. Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính làm tăng nguy cơ sỏi thận và có thể dẫn đến loãng xương, giảm tốc độ phát triển ở trẻ.

Tình trạng suy giảm nhận thức đã được ghi nhận trên các bệnh nhân điều trị với topiramát. Cần giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu cần.

Thận trọng khi sử dụng thuốc, do thuốc có thể gây tăng amoniác huyết đi kèm hoặc không kèm bệnh não. Tình trạng này thường gặp hơn khi phối hợp với acid valproic.

Thời kỳ mang thai

Khi sử dụng với mục đích điều trị động kinh

Ảnh hưởng của động kinh với phụ nữ mang thai: Theo lời khuyên của các chuyên gia y tế, các phụ nữ động kinh trong độ tuổi sinh đẻ có kế hoạch mang thai cần được xem xét việc sử dụng các thuốc chống động kinh. Tránh ngừng thuốc đột ngột nếu mẹ đang điều trị với các thuốc chống động kinh do có thể gây hậu quả nghiêm trọng với cả mẹ và thai nhi. Liệu pháp đơn trị liệu thường được ưu tiên do ít nguy cơ gây quái thai hơn liệu pháp phối hợp nhiều thuốc.

Ảnh hưởng của topiramát: Các nghiên cứu trên động vật cho thấy: Thuốc qua được nhau thai và có thể gây quái thai. Ở người, sử dụng thuốc cho mẹ trong 3 tháng đầu thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ khuyết tật bẩm sinh (đặc biệt sứt môi/hở hàm ếch, tật lỗ tiêu thấp, bất thường trên các hệ cơ quan khác). Cần nhắc lựa chọn phương pháp điều trị động kinh khác đối với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ. Nếu đã sử dụng topiramát, tất cả các phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả. Cần thông báo cho họ về nguy cơ của động kinh nếu không được điều trị và nguy cơ của thuốc chống động kinh với sự phát triển của thai nhi. Nếu có kế hoạch mang thai, việc thăm khám trước thời kỳ mang thai nên được khuyến cáo để đánh giá lại phương pháp điều trị, xem xét các phương pháp điều trị khác an toàn hơn.

Khi sử dụng với mục đích dự phòng đau nửa đầu: Chống chỉ định dùng thuốc trong thời kỳ mang thai và trên các phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nếu không sử dụng phương pháp tránh thai có hiệu quả.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Sử dụng thuốc cho mẹ trong thời kỳ cho con bú có thể gây tiêu chảy, ngủ lơ mơ, kích thích và chậm tăng cân cho trẻ. Thận trọng khi dùng thuốc cho mẹ trong thời kỳ cho con bú, việc quyết định ngừng cho trẻ bú mẹ hay ngừng điều trị với mẹ cần dựa trên tầm quan trọng của thuốc với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Rất thường gặp**

Nhiễm trùng: viêm mũi họng.

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

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Toàn thân: mệt mỏi.

Thường gặp

Máu: thiếu máu.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn.

Tâm thần: mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ, lo âu, lú lẫn, mất định hướng, hưng hăng, thay đổi tính khí, kích động, tâm trạng thất thường, trầm cảm, giận dữ, hành vi bất thường, suy nhược.

Thần kinh: rối loạn tập trung, suy giảm trí nhớ, rối loạn nhận thức, sa sút tinh thần, suy giảm các kỹ năng liên quan đến tâm thần vận động, co giật, mất phối hợp động tác, run, hôn mê, giảm nhận cảm, rung giật nhãn cầu, rối loạn vị giác, rối loạn thăng bằng, rối loạn ngôn ngữ, an thần.

Mắt: rối loạn tầm nhìn, nhìn mờ, song thị.

Tai: chóng mặt, ù tai, đau tai.

Hô hấp: khó thở, chảy máu cam, nghẹt mũi, chảy nước mũi, ho.

Tiêu hóa: nôn, táo bón, đau bụng, khó tiêu, khô miệng, trướng bụng, đầy hơi, giảm cảm giác ăn uống.

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

Cơ, xương khớp: đau khớp, co cứng cơ, giật cơ, yếu cơ, đau cơ - xương - khớp ở vùng ngực.

Thận, tiết niệu: sỏi thận, đái dầm, bí tiểu.

Toàn thân: sốt, suy nhược, dễ bị kích thích, rối loạn dáng đi, bất thường về cảm giác, khó chịu.

Ít gặp

Máu: giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid, bệnh bạch bạch huyết có giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan chuyển hóa, hạ kali huyết, tăng thèm ăn, khát nhiều.

Tâm thần: ý tưởng và hành vi tự sát, hoang tưởng, rối loạn tâm thần, ảo giác, ảo thanh, lãnh đạm, rối loạn giấc ngủ, cảm xúc không ổn định, giảm ham muốn tình dục, bồn chồn, khó nói, tâm trạng sáng khoái, bảo thủ, cơn hoang loạn, dễ khóc, khó đọc, mất ngủ, giảm thể hiện cảm xúc, ý nghĩ bất thường, bợ phờ, mất tập trung.

Thần kinh: giảm tinh táo, động kinh cơn lớn, suy giảm tầm nhìn, động kinh cục bộ phức tạp, rối loạn ngôn ngữ, tăng động, ngất, rối loạn cảm giác, chảy nước dãi, ngủ nhiều, mất ngôn ngữ, nói lắp, giảm khả năng vận động, rối loạn vận động, chóng mặt, ngủ không sâu, cảm giác bóng râm, mất cảm giác, rối loạn khứu giác, hội chứng tiểu não, giảm vị giác, lơ mơ, lóng ngóng, mất vị giác, khó đọc, khó viết, bệnh thần kinh ngoại vi, choáng váng, loạn trương lực cơ, cảm giác kiến bò.

Mắt: giảm thị giác, mắt hoặc giảm tầm nhìn (ám điểm), tật cận thị, cảm giác bất thường trong mắt, khô mắt, sợ ánh sáng, co giật mi mắt, chảy nước mắt, hoa mắt, giãn đồng tử, lão thị.

Tai: điếc, điếc một bên tai, khó chịu ở tai, giảm thính lực.

Tim mạch: nhịp chậm, nhịp xoang chậm, hồi hộp, tụt huyết áp, tụt huyết áp thể đứng, đỏ bừng mặt.

Hô hấp: khó thở khi gắng sức, tăng tiết dịch xoang mũi, khàn tiếng.

Tiêu hóa: viêm tụy, đầy hơi, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, đau bụng dưới, chảy máu chân răng, căng cứng bụng, khó chịu vùng thượng vị, bụng mềm, tăng tiết nước bọt, đau miệng, hơi thở có mùi, đau lưỡi.

Da và mô dưới da: giảm tiết mồ hôi, giảm cảm giác trên mặt, mày đay, ban đỏ, ngứa toàn thân, ban dạng phẳng, da đổi màu, viêm da dị ứng, sưng mắt.

Cơ, xương khớp: sưng khớp, cứng khớp, mỏi cơ, đau hông.

Thận, tiết niệu: sỏi tiết niệu, tiểu không tự chủ, đái ra máu, tiểu gắp, cơn đau quặn thận, đau thận.

Sinh dục: rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tinh dục.

Toàn thân: sốt, khát, triệu chứng giống cúm, chậm chạp, lơ đờ, cảm giác say, bồn chồn lo sợ, lạnh.

Hiếm gặp

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: nhiễm toan tăng clo huyết, tăng amoniác huyết, bệnh não.

Tâm thần: hưng cảm, cơn hoang loạn, cảm giác tuyệt vọng.

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

Mắt: mù một bên, mù tạm thời, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết, thay đổi tầm nhìn, ám điểm nhấp nháy, sưng mí mắt, quáng gà, nhược thị.

Tim mạch: hiện tượng Raynaud.

Gan, mật: viêm gan, suy gan.

Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, da đổi màu bất thường, phù quanh hốc mắt, mày đay tại chỗ.

Cơ, xương khớp: khó chịu ở các chi.

Thận, tiết niệu: sỏi niệu quản, nhiễm toan ống thận.

Toàn thân: phù mắt, calci hóa.

Chưa xác định được tần suất

Hệ miễn dịch: phù do dị ứng.

Mắt: tăng nhãn áp góc đóng, phù hoàng điểm, rối loạn nháy mắt, sưng kết mạc.

Da và mô dưới da: hoại tử thượng bì do nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện các dấu hiệu, triệu chứng cho tình trạng nhiễm toan chuyển hóa như khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp, cần theo dõi nồng độ bicarbonat trong máu. Nếu triệu chứng tiến triển, dai dẳng cần giảm liều hoặc ngừng topiramát.

Cần xem xét nguy cơ tăng amoniác huyết và bệnh não cũng như xác định nồng độ amoniác huyết trên các bệnh nhân có dấu hiệu hôn mê hoặc thay đổi trạng thái tâm thần khi điều trị với topiramát.

Thuốc gây giảm cân. Cần kiểm soát cân nặng trong quá trình sử dụng thuốc. Bổ sung dinh dưỡng hoặc khẩu phần ăn với các bệnh nhân có dấu hiệu giảm cân trong quá trình sử dụng thuốc.

Nếu xuất hiện tăng nhãn áp, bệnh nhân cần ngừng thuốc ngay khi có thể theo hướng dẫn của nhân viên y tế, sử dụng các biện pháp phù hợp để giảm nhãn áp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống vào buổi tối. Thuốc có thể được uống vào bữa ăn hoặc không, thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Với viên nén bao phim, không được làm vỡ viên. Viên nang: Nuốt toàn bộ viên thuốc, không được nhai, làm vỡ viên, tránh uống rượu ít nhất 6 giờ trước và sau khi uống thuốc.

Liều dùng

Đơn trị liệu trong điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật hoặc động kinh cục bộ có kèm động kinh toàn bộ thứ phát hoặc không.

Trẻ em 6 - 17 tuổi: Liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg, ngày một lần, trong tuần đầu. Sau đó tăng liều từng bậc 250 - 500 microgam/kg, 2 lần một ngày, tối đa 25 mg/ngày, trong từng khoảng 1 - 2 tuần. Liều duy trì 50 mg, ngày 2 lần (tối đa 7,5 mg/kg, 2 lần một ngày). Nếu trẻ không dung nạp với chế độ liều khuyến cáo, có thể tăng liều thành từng bậc nhỏ hơn với khoảng cách dài hơn giữa các lần tăng.

Người lớn: Liều khởi đầu 25 mg, ngày một lần trong tuần đầu, sau đó tăng liều từng bậc 25 - 50 mg, mỗi 1 - 2 tuần, chia làm 2 liều mỗi ngày. Liều duy trì thông thường 100 - 200 mg/ngày, chia làm 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa 500 mg/ngày.

Phối hợp trong điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật hoặc động kinh cục bộ có kèm động kinh toàn bộ thứ phát hoặc không: phối hợp điều trị cơn động kinh trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Trẻ em 2 - 17 tuổi: Liều khởi đầu 1 - 3 mg/kg, ngày một lần, trong tuần đầu. Sau đó tăng liều từng bậc 0,5 - 1,5 mg/kg, 2 lần một ngày, tối đa 25 mg/ngày, trong mỗi 1 - 2 tuần. Liều duy trì khuyến cáo 2,5 - 4,5 mg/kg, ngày 2 lần (tối đa 7,5 mg/kg, 2 lần một ngày). Nếu trẻ không dung nạp với chế độ liều khuyến cáo, có thể tăng liều thành từng bậc nhỏ hơn với khoảng cách dài hơn giữa các lần tăng, tối đa 400 mg/ngày.

Người lớn: Liều khởi đầu 25 - 50 mg, ngày một lần trong tuần đầu, sau đó tăng liều từng bậc 25 - 50 mg, mỗi 1 - 2 tuần, chia làm 2 liều mỗi ngày. Liều duy trì thông thường 200 - 400 mg/ngày, chia làm 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa 400 mg/ngày.

Dự phòng đau nửa đầu.

Người lớn: Liều khởi đầu 25 mg, ngày 1 lần trong tuần đầu, sau đó tăng liều từng bậc 25 mg mỗi tuần. Liều duy trì thông thường 50 - 100 mg/ngày, chia làm 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa 200 mg/ngày.

Trẻ em: Thuốc không được cấp phép trong dự phòng đau nửa đầu ở trẻ em.

Hiệu chỉnh liều

Bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} < 70$ ml/phút): Dùng liều bằng 50% liều thông thường ở người lớn.

Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối: Do topiramát được thải trừ ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu, cần dùng liều bổ sung cho bệnh nhân vào thời điểm bắt đầu và kết thúc quá trình thẩm phân. Mức liều bổ sung phụ thuộc đặc tính của phương pháp thẩm phân.

Bệnh nhân suy gan: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan trung bình và nặng do độ thanh thải của topiramát giảm trên các bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp

Các thuốc ức chế TKTW: Tránh phối hợp topiramát với rượu và các thuốc ức chế TKTW.

Các thuốc làm tăng nguy cơ sỏi thận: Tránh phối hợp do việc phối hợp với topiramát làm tăng nguy cơ sỏi thận.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Ảnh hưởng của topiramát trên các thuốc chống động kinh khác:

Phenytoin: Do tác dụng ức chế enzym CYP2C19 của topiramát, phối hợp làm tăng nồng độ phenytoin trong máu, tăng tác dụng và độc tính của phenytoin.

Ảnh hưởng của các thuốc chống động kinh khác lên topiramát: Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ topiramát trong huyết tương. Cần hiệu chỉnh liều topiramát khi phối hợp.

Các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19: Do tác dụng ức chế enzym CYP2C19, topiramát có thể ảnh hưởng đến tác dụng của một số thuốc khác bị chuyển hóa thông qua enzym này như diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol.

Digoxin: Trong một nghiên cứu, sử dụng phối hợp topiramát với digoxin làm giảm nồng độ digoxin trong máu và AUC của digoxin 12%. Cần thận trọng khi phối hợp topiramát trên các bệnh nhân đang được điều trị với digoxin, theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Các thuốc tránh thai đường uống: Sử dụng phối hợp làm giảm hiệu quả tránh thai và tăng nguy cơ chảy máu giữa chu kỳ. Thận trọng

khi phối hợp.

Lithi: Sử dụng phối hợp làm tăng hấp thu toàn thân (26% AUC) khi sử dụng topiramát với mức liều 600 mg/ngày trên các bệnh nhân rối loạn lưỡng cực. Cần theo dõi nồng độ lithi trong máu khi phối hợp với topiramát.

Risperidon: Sử dụng phối hợp với topiramát làm tăng tần suất gặp ADR so với trước khi phối hợp. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Cần hiệu chỉnh liều topiramát nếu phối hợp.

Metformin: Phối hợp làm tăng C_{max} , AUC_{0-12 giờ} của metformin lần lượt 18% và 25%, trong khi CL/F giảm 20%. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng cho ảnh hưởng của topiramát trên dược động học của metformin, cũng như ảnh hưởng của metformin trên dược động học của topiramát. Cần thận trọng khi phối hợp, kiểm soát thường

qui đường huyết để đánh giá mức độ kiểm soát đái tháo đường. Pioglitazon, glyburid: Topiramát làm giảm AUC của pioglitazon và glyburid lần lượt là 15% và 27% do vậy cần thận trọng khi phối hợp, kiểm soát thường qui đường huyết để đánh giá mức độ kiểm soát đái tháo đường.

Acid valproic: Sử dụng phối hợp làm tăng amoniac huyết có thể kèm hoặc không kèm bệnh não, hạ thân nhiệt. ADR thường xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị với topiramát hoặc sau khi tăng liều.

Hydrochlorothiazid: Làm tăng C_{max} và AUC của topiramát lần lượt 27% và 29%. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tương tác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các trường hợp quá liều đã được ghi nhận. Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều bao gồm co giật, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, song thị, giảm tâm trạng, hôn mê, mất phối hợp động tác, tụt huyết áp, đau bụng, kích động, chóng mặt và trầm cảm. Hậu quả lâm sàng thường không nghiêm trọng trong hầu hết các trường hợp. Tuy nhiên các trường hợp tử vong cũng đã được ghi nhận sau khi quá liều các sản phẩm phối hợp nhiều thuốc trong đó có topiramát. Quá liều topiramát có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa nặng.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày và gây nôn ngay lập tức để loại bỏ phần thuốc vừa uống. Cho uống than hoạt để ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa sau khi quá liều. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có thể hiệu quả trong điều trị ngộ độc cấp topiramát.

Cập nhật lần cuối: 2018.

TRAMADOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Tramadol hydrochloride.

Mã ATC: N02AX02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nang: 25 mg, 50 mg.

Viên nén hòa tan: 50 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài 2 pha: 100 mg (giải phóng ngay 25 mg, giải phóng kéo dài 75 mg), 200 mg (giải phóng ngay 50 mg,