



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TOPIRYNA 25
TOPIRYNA 100

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc

Viên nén bao phim **TOPIRYNA 25** chứa:

Topiramate	Hai mươi lăm miligam	25,0 mg
Tá dược	vừa đủ	1 viên
Mannitol dạng hạt (<i>Pearlitol (R) SD 200</i> , Starch 1500, Cellulose vi tinh thể 101, Natri croscarmellose, Silica dạng keo khan, Magnesi stearat, Hydroxypropyl Methyl Cellulose 6cps, Polyethylene glycol 6000, Bột Talc, Titan dioxide, Oxid sắt vàng)		

Viên nén bao phim **TOPIRYNA 100** chứa:

Topiramate	Một trăm miligam	100,0 mg
Tá dược	vừa đủ	1 viên
Mannitol dạng hạt (<i>Pearlitol (R) SD 200</i> , Starch 1500, Cellulose vi tinh thể 101, Natri croscarmellose, Silica dạng keo khan, Magnesi stearat, Hydroxypropyl Methyl Cellulose 6cps, Polyethylene glycol 6000, Bột Talc, Titan dioxide, Oxid sắt vàng)		

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả:

TOPIRYNA 25: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

TOPIRYNA 100: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

3. Chỉ định

Đơn trị liệu ở những bệnh nhân là người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 6 tuổi bị động kinh cục bộ có hoặc không có cơn động kinh toàn thể thứ phát và cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát.

Điều trị bổ trợ ở những bệnh nhân là trẻ em từ 2 tuổi trở lên, thanh thiếu niên và người lớn bị động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có cơn toàn thể thứ phát hoặc cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát và để điều trị các cơn động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut.

Topiramate được chỉ định ở những bệnh nhân là người lớn để dự phòng chứng đau nửa đầu sau khi đánh giá cẩn thận các lựa chọn điều trị thay thế có thể. Topiramate không dùng để điều trị cấp tính.

4. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Thuốc này có sẵn ở dạng viên nén bao phim để dùng qua đường uống. Bệnh nhân nên uống nguyên viên thuốc, không nên bẻ vỡ viên nén bao phim để uống.

Bệnh nhân có thể dùng thuốc này cùng thức ăn hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng

Nên bắt đầu điều trị bằng thuốc này với liều thấp, sau đó điều chỉnh tăng dần đến liều thuốc có hiệu quả. Liều lượng thuốc dùng và tốc độ tăng dần liều dùng thuốc cho bệnh nhân nên được bác sĩ điều trị hướng dẫn tùy theo đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân.

Bác sĩ điều trị không cần thiết phải theo dõi nồng độ topiramate trong huyết tương bệnh nhân để tối ưu hóa liệu pháp điều trị bằng topiramate. Trong một số trường hợp hiếm gặp, việc bổ sung topiramate vào phenytoin trong điều trị bệnh có thể cần điều chỉnh liều dùng phenytoin để đạt được kết quả lâm sàng tối ưu trên bệnh nhân. Việc bổ sung hoặc ngừng dùng phenytoin và carbamazepin trong liệu pháp bổ trợ với topiramate có thể cần phải điều chỉnh liều dùng của topiramate.

Ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bị co giật hoặc động kinh, bác sĩ điều trị nên ngừng thuốc chống động kinh (AED) bao gồm topiramate một cách dần dần để giảm thiểu khả năng bệnh nhân bị co giật hoặc tăng tần suất co giật. Trong các thử nghiệm lâm sàng, liều dùng thuốc hàng ngày đã giảm 50-100 mg ở những bệnh nhân là người lớn bị động kinh và 25-50 mg ở những bệnh nhân là người lớn dùng topiramate với liều tới 100 mg/ngày để điều trị dự phòng chứng đau nửa đầu. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân là trẻ em, topiramate được ngừng sử dụng dần dần trong khoảng thời gian 2-8 tuần.

Đơn trị liệu bệnh động kinh

Tổng quan

Khi ngừng sử dụng đồng thời các thuốc chống động kinh (AED) để chuyển sang sử dụng biện pháp đơn trị liệu bằng topiramate, bác sĩ điều trị cần xem xét những tác động có thể có của topiramate đối với việc kiểm soát cơn động kinh. Trừ khi lo ngại về an toàn cho bệnh nhân mà phải ngừng một cách đột ngột thuốc chống động kinh (AED) được dùng điều trị đồng thời, bác sĩ điều trị nên ngừng dùng thuốc chống động kinh (AED) dần dần với tỷ lệ khoảng 1/3 liều thuốc chống động kinh (AED) dùng đồng thời mỗi 2 tuần.

Không ngừng sử dụng các thuốc gây cảm ứng enzym, nồng độ topiramate trong huyết tương bệnh nhân sẽ tăng lên. Bác sĩ điều trị có thể cần giảm liều topiramate nếu có chỉ định lâm sàng.

Bệnh nhân là người lớn

Liều lượng thuốc dùng và mức độ tăng dần liều thuốc điều trị nên được bác sĩ điều trị hướng dẫn tùy theo đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Việc tăng dần liều thuốc điều trị cho bệnh nhân nên bắt đầu ở mức 25 mg mỗi ngày trong 1 tuần. Sau đó nên tăng liều dùng thuốc cách nhau 1 hoặc 2 tuần với mức tăng 25 hoặc 50 mg/ngày, chia làm hai lần. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp chế độ tăng dần liều thuốc điều trị, bác sĩ điều trị có thể sử dụng các mức tăng liều dùng thuốc nhỏ hơn hoặc dùng khoảng cách thời gian dài hơn giữa các mức tăng lên liều thuốc điều trị.

Liều dùng thuốc mục tiêu ban đầu được khuyến cáo khi dùng biện pháp đơn trị liệu bằng topiramate ở bệnh nhân là người lớn từ 100 mg/ngày đến 200 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Một số bệnh nhân mắc các dạng động kinh kháng trị dung nạp được biện pháp đơn trị liệu bằng topiramate với liều 1000 mg/ngày. Những khuyến nghị về liều lượng này áp dụng cho tất cả bệnh nhân là người lớn kể cả người cao tuổi không bị bệnh thận tiềm ẩn.

Bệnh nhân là trẻ em (trẻ trên 6 tuổi)

Liều lượng và tốc độ tăng dần liều dùng thuốc ở bệnh nhân là trẻ em nên được bác sĩ điều trị hướng dẫn tùy theo kết quả lâm sàng của bệnh nhân. Điều trị cho bệnh nhân là trẻ em trên 6 tuổi nên bắt đầu ở liều dao động trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 1 mg/kg mỗi ngày trong tuần đầu tiên. Sau đó nên tăng dần liều dùng thuốc cách nhau 1 hoặc 2 tuần với mức tăng từ 0,5 đến 1 mg/kg/ngày, chia làm hai lần. Nếu trẻ không thể dung nạp chế độ tăng dần liều dùng thuốc nói trên, bác sĩ điều trị có thể sử dụng mức tăng dần liều dùng thuốc nhỏ hơn hoặc dùng khoảng cách thời gian dài hơn giữa các lần tăng liều dùng thuốc.

Khoảng liều dùng thuốc ban đầu được khuyến cáo đối với biện pháp đơn trị liệu bằng topiramate ở bệnh nhân là trẻ em trên 6 tuổi là dùng 100 mg/ngày tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân (khoảng 2,0 mg/kg/ngày ở bệnh nhân là trẻ em trong khoảng tuổi 6-16 tuổi).

Điều trị bổ trợ (động kinh khởi phát cục bộ hoặc không có toàn thể hóa thứ phát, động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát hoặc động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut).

Đối với liều dùng tính theo cân nặng nên chọn dạng bào chế thích hợp khác.

Bệnh nhân là người lớn

Việc điều trị nên bắt đầu với liều 25-50 mg mỗi ngày trong một tuần. Việc sử dụng thuốc với liều ban đầu thấp hơn đã được báo cáo nhưng chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống. Sau đó, cách nhau hàng tuần hoặc hai tuần, bác sĩ điều trị nên tăng liều dùng thuốc thêm trong khoảng 25-50 mg/ngày và chia làm hai lần. Một số bệnh nhân có thể đạt được hiệu quả với liều dùng thuốc một lần một ngày.

Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng thuốc này như liệu pháp bổ trợ, 200 mg là liều thuốc thấp nhất có hiệu quả. Liều dùng thuốc thông thường hàng ngày dao động trong khoảng 200-400 mg chia làm hai lần.

Những khuyến nghị về liều lượng này áp dụng cho tất cả bệnh nhân là người lớn, kể cả người cao tuổi, trong trường hợp bệnh nhân không có bệnh thận tiềm ẩn.

Bệnh nhân là trẻ em (trẻ từ 2 tuổi trở lên)

Tổng liều topiramate hàng ngày được khuyến cáo là liệu pháp bổ trợ từ 5 đến 9 mg/kg/ngày chia làm hai lần. Việc tăng dần liều dùng topiramate nên bắt đầu ở mức 25 mg (hoặc ít hơn, dựa trên khoảng từ 1 đến 3 mg/kg/ngày) mỗi ngày trong tuần đầu tiên. Sau đó bác sĩ điều trị nên tăng liều dùng thuốc cách nhau 1 hoặc 2 tuần với mức tăng từ 1 đến 3 mg/kg/ngày (chia làm 2 lần) để bệnh nhân đạt được đáp ứng lâm sàng tối ưu.

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

Đối với liều dùng tính theo cân nặng nên chọn dạng bào chế thích hợp khác.

Chứng đau nửa đầu

Bệnh nhân là người lớn

Tổng liều dùng thuốc khuyến cáo hàng ngày của Topiramate để dự phòng chứng đau nửa đầu là 100 mg/ngày chia làm hai lần. Việc tăng dần liều dùng thuốc nên bắt đầu ở mức 25 mg mỗi ngày trong 1 tuần. Liều lượng thuốc dùng sau đó nên được tăng lên theo từng mức 25 mg/ngày trong khoảng thời gian 1 tuần. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp chế độ tăng dần liều dùng thuốc, bác sĩ điều trị có thể sử dụng khoảng thời gian dài hơn giữa các lần điều chỉnh liều dùng thuốc.

Một số bệnh nhân có thể nhận được lợi ích khi dùng tổng liều dùng thuốc hàng ngày là 50 mg/ngày. Một số bệnh nhân đã nhận được tổng liều dùng thuốc hàng ngày lên tới 200 mg/ngày. Liều này có thể có lợi ở một số bệnh nhân, tuy nhiên, bác sĩ điều trị nên thận trọng khi làm điều này, vì liều này sẽ làm tăng tỷ lệ xuất hiện các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân.

Bệnh nhân là trẻ em

Topiramate không được khuyến cáo để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau nửa đầu ở bệnh nhân là trẻ em vì cho đến nay vẫn chưa đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc này trên những bệnh nhân là trẻ em.

Khuyến cáo chung về liều lượng dùng của topiramate ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân bị suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút), bác sĩ điều trị nên thận trọng khi dùng topiramate vì độ thanh thải trong huyết tương và qua thận của topiramate bị giảm. Những bệnh nhân bị suy thận có thể cần thời gian lâu hơn để đạt được trạng thái ổn định của thuốc ở mỗi liều thuốc. Bác sĩ điều trị nên dùng một nửa liều dùng thuốc khởi đầu và liều dùng thuốc duy trì thông thường.

Ở những bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối, vì topiramate được loại bỏ khỏi huyết tương bằng quá trình thẩm tách máu, bác sĩ điều trị nên dùng một liều bổ sung topiramate bằng khoảng một nửa liều dùng thuốc hàng ngày vào những ngày thẩm

tách máu. Liệu thuốc bổ sung này nên được chia làm nhiều lần khi bắt đầu và kết thúc quá trình chạy thận nhân tạo. Liệu bổ sung của thuốc có thể khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm của thiết bị lọc máu đang được sử dụng trên bệnh nhân.



Bệnh nhân bị suy gan

Có những bệnh nhân bị suy gan từ trung bình đến nặng, bác sĩ điều trị nên thận trọng khi dùng topiramate vì độ thanh thải của topiramate bị giảm.

Bệnh nhân là người cao tuổi

Bác sĩ điều trị không cần điều chỉnh liều dùng thuốc ở bệnh nhân là người cao tuổi nếu chức năng thận của bệnh nhân còn nguyên vẹn.

5. Chống chỉ định: Không dùng thuốc này:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào có trong thành phần công thức thuốc.

Phòng ngừa chứng đau nửa đầu: trong thời kỳ mang thai; ở phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi các điều kiện của Chương trình Phòng ngừa Thai kỳ được đáp ứng.

Trong điều trị bệnh Động kinh: trong thời kỳ mang thai trừ khi không có biện pháp thay thế phù hợp; ở phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi các điều kiện của Chương trình Phòng ngừa Thai kỳ được đáp ứng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Trong trường hợp cần phải nhanh chóng ngừng dùng topiramate vì lý do y tế, bác sĩ điều trị nên theo dõi các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân để kịp thời đưa ra những chỉ định thích hợp.

Giống như các thuốc chống động kinh (AED) khác, một số bệnh nhân có thể bị tăng tần suất động kinh hoặc xuất hiện các loại động kinh mới khi dùng topiramate. Những hiện tượng này có thể là hậu quả của việc dùng thuốc quá liều, giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống động kinh (AED) được sử dụng đồng thời với thuốc này, tiến triển của bệnh hoặc do tác dụng nghịch lý.

Việc bệnh nhân uống đầy đủ nước trong khi sử dụng topiramate rất quan trọng. Uống nước đầy đủ giúp giảm nguy cơ mắc bệnh sỏi thận khi bệnh nhân dùng thuốc này. Uống nước nhiều một cách thích hợp trước và trong các hoạt động như tập thể dục hoặc tiếp xúc với nhiệt độ cao có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện các phản ứng không mong muốn liên quan đến nhiệt độ.

Chương trình ngừa thai

Topiramate có thể gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng cho thai nhi và hạn chế sự phát triển của thai nhi khi dùng cho bệnh nhân là phụ nữ mang thai.

Một số dữ liệu cho thấy nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh tăng lên ở trẻ em khi những trẻ này còn là thai nhi tiếp xúc với topiramate trong tử cung, trong khi các dữ liệu khác không cho thấy nguy cơ này gia tăng.

Không dùng Topiramate ở những bệnh nhân là phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi phụ nữ đó đáp ứng được đầy đủ các điều kiện của “Chương trình ngừa thai”.

Điều kiện của “Chương trình ngừa thai” yêu cầu:

- Hoàn cảnh cá nhân của bệnh nhân nữ đã được bác sĩ điều trị đánh giá trong từng trường hợp. Bệnh nhân nữ được khuyến khích tham gia vào cuộc thảo luận, thảo luận về các lựa chọn điều trị và bệnh nhân nữ ấy cần hiểu về các rủi ro cũng như các biện pháp cần thiết để giảm thiểu rủi ro.
 - Khả năng mang thai được đánh giá ở tất cả bệnh nhân nữ.
 - Bệnh nhân nữ đã hiểu và thừa nhận nguy cơ dị tật bẩm sinh, rối loạn phát triển thần kinh và thai chậm phát triển ở trẻ bị phơi nhiễm topiramate trong tử cung.
 - Bệnh nhân nữ hiểu sự cần thiết phải thử thai trước khi bắt đầu dùng topiramate để điều trị và trong quá trình điều trị, nếu cần.
 - Bệnh nhân nữ được tư vấn về các biện pháp tránh thai và bệnh nhân nữ có khả năng tuân thủ nhu cầu sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả mà không bị gián đoạn trong suốt thời gian điều trị bằng topiramate và ít nhất 4 tuần sau khi ngừng điều trị bằng topiramate.
 - Bệnh nhân nữ hiểu sự cần thiết phải xem xét lại việc điều trị thường xuyên (ít nhất là hàng năm) của bản thân.
 - Bệnh nhân nữ hiểu sự cần thiết phải tham khảo ý kiến bác sĩ điều trị ngay khi bệnh nhân nữ dự định mang thai để đảm bảo thảo luận kịp thời và chuyển sang các lựa chọn điều trị thay thế trước khi bệnh nhân nữ thụ thai và trước khi bệnh nhân nữ ngừng sử dụng biện pháp tránh thai.
 - Bệnh nhân nữ hiểu sự cần thiết phải nhanh chóng tham khảo ý kiến bác sĩ điều trị trong trường hợp bản thân có thai.
 - Bệnh nhân nữ đã nhận được tài liệu “Hướng dẫn dành cho bệnh nhân.”
 - Bệnh nhân nữ hiểu rõ các mối nguy hiểm và biện pháp phòng ngừa cần thiết liên quan đến việc sử dụng topiramate.
- Những tình trạng này cũng liên quan đến những phụ nữ hiện không hoạt động tình dục trừ khi người kê đơn cho rằng có lý do thuyết phục để chỉ ra rằng họ không có nguy cơ mang thai.

Phụ nữ có khả năng sinh con

Bệnh nhân là phụ nữ có khả năng sinh sản nên thử thai trước khi bắt đầu được điều trị bằng topiramate.

Bệnh nhân nữ phải được thông báo đầy đủ và hiểu rõ những rủi ro liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thời kỳ mang thai. Điều này bao gồm nhu cầu tham khảo ý kiến bác sĩ nếu bệnh nhân là người phụ nữ đang có kế hoạch mang thai để thảo luận về việc chuyển sang phương pháp điều trị thay thế trước khi ngừng biện pháp tránh thai và liên hệ ngay với bác sĩ nếu bệnh nhân có thai hoặc nghĩ rằng mình có thể mang thai.



Điều này bao gồm nhu cầu tham khảo ý kiến bác sĩ ngay khi bệnh nhân nữ dự định mang thai và liên hệ ngay với bác sĩ nếu bệnh nhân có thai hoặc nghĩ rằng mình có thể mang thai và đang dùng topiramate.

Bệnh nhân là bé gái

Bác sĩ điều trị khi kê đơn cho bệnh nhân là bé gái phải đảm bảo rằng cha mẹ/người chăm sóc của bé gái khi bé gái sử dụng topiramate phải hiểu được sự cần thiết phải liên hệ ngay với bác sĩ chuyên khoa khi bé gái có kinh nguyệt. Vào thời điểm đó, bệnh nhân và cha mẹ/người chăm sóc cần được cung cấp thông tin toàn diện về các nguy cơ do phơi nhiễm topiramate trong tử cung và nhu cầu sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao ngay khi có liên quan. Bác sĩ điều trị cần đánh giá lại nhu cầu tiếp tục điều trị bằng topiramate của bệnh nhân là bé gái và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế.

Tài liệu giáo dục về các biện pháp này phải có sẵn cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe và bệnh nhân là bé gái (hoặc cha mẹ/người chăm sóc). Hướng dẫn dành cho bệnh nhân phải được cung cấp cho tất cả phụ nữ có khả năng sinh sản sử dụng topiramate và cha mẹ/người chăm sóc trẻ em nữ. Thẻ bệnh nhân được cung cấp cùng với hộp thuốc chứa topiramate.

Chứng giảm tiết mồ hôi

Chứng giảm tiết mồ hôi đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng topiramate. Giảm tiết mồ hôi và tăng nhiệt độ cơ thể có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân là trẻ nhỏ tiếp xúc với nhiệt độ cao của môi trường.

Rối loạn tâm trạng/trầm cảm

Đã quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ rối loạn tâm trạng và trầm cảm trong quá trình bệnh nhân được điều trị bằng topiramate.

Tự tử/có ý định tự sát

Ý tưởng và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược về thuốc chống động kinh (AED) đã cho thấy bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh xuất hiện nguy cơ có ý tưởng và hành vi tự tử tăng lên một chút. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ và dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng làm tăng nguy cơ này đối với topiramate.

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, các biến cố liên quan đến tự tử (SRE) (ý tưởng tự tử, nỗ lực tự tử và tự sát) xảy ra với tần suất 0,5% ở những bệnh nhân được điều trị bằng topiramate (46 trong số 8.652 bệnh nhân được điều trị) và với tỷ lệ cao hơn gần 3 lần so với những người được điều trị bằng giả dược (0,2%; 8 trên 4.045 bệnh nhân được điều trị).

Do đó, bệnh nhân khi được điều trị bằng topiramate cần được theo dõi về các dấu hiệu của ý tưởng và hành vi tự tử và bác sĩ điều trị nên xem xét để có biện pháp điều trị thích hợp cho bệnh nhân được điều trị bằng topiramate. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được khuyến khích tìm tư vấn y tế ngay khi bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu của ý tưởng hoặc hành vi tự tử.

Phản ứng da nghiêm trọng

Phản ứng da nghiêm trọng (Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng topiramate. Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu của các phản ứng da nghiêm trọng. Nếu bệnh nhân nghi ngờ bản thân đang có các triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng (Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)), nên ngừng sử dụng topiramate.

Sỏi thận

Một số bệnh nhân, đặc biệt là những người có khuynh hướng mắc bệnh sỏi thận, có thể tăng nguy cơ hình thành sỏi thận và các dấu hiệu cũng như triệu chứng liên quan như đau quặn thận, đau thận hoặc đau sườn.

Các yếu tố nguy cơ của bệnh sỏi thận bao gồm việc hình thành sỏi trước đó, có tiền sử gia đình mắc bệnh sỏi thận và tăng canxi niệu. Không có yếu tố nguy cơ nào trong số này có thể dự đoán một cách đáng tin cậy sự hình thành sỏi trong quá trình điều trị bằng topiramate. Ngoài ra, những bệnh nhân dùng các thuốc khác có liên quan đến bệnh sỏi thận có thể có nguy cơ cao hơn.

Suy giảm chức năng thận

Những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút) nên thận trọng khi dùng topiramate. Vì độ thanh thải trong huyết tương và qua thận của topiramate bị giảm, do đó cần có khuyến nghị về liều lượng dùng cụ thể của topiramate đối với những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Suy giảm chức năng gan

Ở những bệnh nhân bị suy gan, bệnh nhân nên thận trọng khi dùng topiramate vì độ thanh thải của topiramate có thể bị giảm đối với những bệnh nhân bị suy gan.

Cận thị cấp tính và hội chứng tăng nhãn áp góc đóng thứ phát

Hội chứng bao gồm tình trạng cận thị cấp tính liên quan đến bệnh tăng nhãn áp góc đóng thứ phát đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng topiramate. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính tình trạng giảm thị lực và/hoặc đau mắt. Các dấu hiệu nhãn khoa có thể bao gồm một số hoặc tất cả các dấu hiệu sau: cận thị, giãn đồng tử, nông tiền phòng, sung huyết mắt, bong màng đệm, bong biểu mô sắc tố võng mạc, sọc hoàng điểm và tăng áp lực nội nhãn. Hội chứng này có thể liên quan đến tình trạng tràn dịch trên mủ dẫn đến thể thủy tinh và mông mắt bị dịch chuyển về phía trước, gây ra bệnh tăng nhãn áp góc đóng thứ phát. Các triệu chứng thường xảy ra trong vòng 1 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị bằng topiramate. Ngược lại với bệnh tăng nhãn áp góc hẹp nguyên phát, hiếm gặp ở độ tuổi dưới 40, bệnh tăng nhãn áp góc đóng thứ phát liên quan đến topiramate đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhi cũng như người lớn. Điều trị bao gồm ngừng sử dụng topiramate càng nhanh càng tốt theo quyết định của bác sĩ điều trị và dùng các biện pháp thích hợp để giảm áp lực nội nhãn. Những biện pháp này thường dẫn đến giảm áp lực nội nhãn.

Áp lực nội nhãn tăng cao do bất kỳ nguyên nhân nào, nếu không được điều trị, có thể dẫn đến di chứng nghiêm trọng bao gồm mất thị lực vĩnh viễn.



Bác sĩ điều trị cần xác định xem bệnh nhân có tiền sử rối loạn về mắt có nên điều trị bằng topiramate hay không.

Khiếm khuyết trường thị giác

Khiếm khuyết trường thị giác đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng topiramate mà không bị tăng áp lực nội nhãn. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các tác dụng phụ này đều có thể hồi phục sau khi ngừng sử dụng topiramate. Nếu khiếm khuyết thị giác xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị bằng topiramate, bác sĩ điều trị nên cân nhắc chỉ định bệnh nhân ngừng dùng thuốc.

Nhiễm toan chuyển hóa và di chứng

Tăng clo huyết, khoảng trống không anion, nhiễm toan chuyển hóa (tức là giảm bicarbonat huyết thanh dưới mức tham chiếu bình thường trong trường hợp không có nhiễm kiềm hô hấp) có liên quan đến việc điều trị bằng topiramate. Sự giảm bicarbonat huyết thanh này là do tác dụng ức chế của topiramate đối với anhydrase carbonic ở thận. Nói chung, tình trạng giảm bicarbonat xảy ra sớm trong quá trình điều trị mặc dù tình trạng giảm bicarbonat có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Sự giảm này thường ở mức độ từ nhẹ đến trung bình (giảm trung bình 4 mmol/l ở liều 100 mg/ngày hoặc cao hơn ở người lớn và khoảng 6 mg/kg/ngày ở bệnh nhi). Hiếm khi bệnh nhân bị giảm giá trị xuống dưới 10 mmol/l. Các tình trạng hoặc liệu pháp có xu hướng gây nhiễm toan (như bệnh thận, rối loạn hô hấp nghiêm trọng, trạng thái động kinh, tiêu chảy, phẫu thuật, chế độ ăn ketogen hoặc một số sản phẩm thuốc) có thể cộng thêm vào tác dụng hạ bicarbonat của topiramate.

Tình trạng nhiễm toan chuyển hóa mãn tính và không được điều trị sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện sỏi thận và canxi hóa thận, và có thể dẫn đến chứng loãng xương trên những bệnh nhân dùng topiramate.

Nhiễm toan chuyển hóa mãn tính ở bệnh nhi có thể làm giảm tốc độ tăng trưởng. Tác dụng của topiramate trên các di chứng liên quan đến xương chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống ở bệnh nhân là người trưởng thành. Đối với bệnh nhi từ 6 đến 15 tuổi, nghiên cứu nhãn mở đã được tiến hành một năm một lần.

Tùy thuộc vào tình trạng cơ bản của bệnh nhân, bác sĩ điều trị nên thực hiện các đánh giá thích hợp bao gồm đo nồng độ bicarbonat huyết thanh bệnh nhân khi bệnh nhân được điều trị bằng topiramate. Nếu bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng (ví dụ: thở sâu, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi quá mức, nhịp tim nhanh hoặc rối loạn nhịp tim) cho thấy bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa, bác sĩ điều trị nên đo nồng độ bicarbonat huyết thanh của bệnh nhân. Nếu tình trạng nhiễm toan chuyển hóa của bệnh nhân phát triển và kéo dài, bác sĩ điều trị cần cân nhắc việc giảm liều dùng topiramate hoặc ngừng sử dụng topiramate trên bệnh nhân.

Topiramate nên được sử dụng một cách thận trọng ở những bệnh nhân mắc các tình trạng hoặc phương pháp điều trị có các yếu tố nguy cơ làm xuất hiện tình trạng nhiễm toan chuyển hóa.

Suy giảm chức năng nhận thức

Suy giảm nhận thức trong bệnh động kinh có nhiều yếu tố và có thể do nguyên nhân cơ bản, do bệnh động kinh hoặc do điều trị chống động kinh. Đã có báo cáo trong y văn về tình trạng suy giảm chức năng nhận thức ở những bệnh nhân là người lớn được điều trị bằng topiramate và cần phải giảm liều dùng topiramate hoặc ngừng điều trị bằng topiramate. Tuy nhiên, các nghiên cứu về kết quả nhận thức ở trẻ em được điều trị bằng topiramate vẫn chưa đầy đủ và tác dụng của topiramate trong vấn đề này vẫn cần được làm rõ.

Tăng amoniac máu và bệnh não

Tăng amoniac máu có hoặc không có bệnh não đã được báo cáo khi bệnh nhân được điều trị bằng topiramate. Nguy cơ tăng amoniac máu khi dùng topiramate có liên quan đến liều dùng thuốc. Tăng amoniac máu đã được báo cáo thường xuyên hơn khi topiramate được sử dụng đồng thời với acid valproic.

Ở những bệnh nhân xuất hiện tình trạng hôn mê không rõ nguyên nhân hoặc thay đổi trạng thái tâm thần liên quan đến liệu pháp đơn trị liệu hoặc điều trị hỗ trợ bằng topiramate, bác sĩ điều trị nên xem xét bệnh não tăng amoniac máu và đo nồng độ amoniac.

Bổ sung dinh dưỡng

Một số bệnh nhân có thể bị sụt cân khi được điều trị bằng topiramate. Những bệnh nhân đang được điều trị bằng topiramate nên được theo dõi tình trạng sụt cân. Có thể xem xét bổ sung chế độ ăn uống hoặc tăng lượng thức ăn ăn vào của bệnh nhân nếu bệnh nhân bị sụt cân khi dùng topiramate.

Cảnh báo về tá dược

Natri: Mỗi viên chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) và về cơ bản là 'không chứa natri'.

Manitol: Mỗi viên chứa 152,40 mg manitol (nhỏ hơn 10 g) do đó về cơ bản là 'không chứa manitol'.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Mang thai

Rủi ro liên quan đến bệnh động kinh và thuốc chống động kinh (AED) nói chung

Lời khuyên của chuyên gia về những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi (không những bắt nguồn từ con động kinh mà còn bắt nguồn từ thuốc chống động kinh gây ra) nên được đưa ra cho những bệnh nhân là phụ nữ có khả năng sinh đẻ và đặc biệt là phụ nữ dự định mang thai và phụ nữ đang mang thai. Bác sĩ điều trị cần xem xét nhu cầu điều trị bằng thuốc chống động kinh (AED) khi phụ nữ dự định mang thai. Ở phụ nữ đang được điều trị bệnh động kinh, nên tránh việc ngừng điều trị bằng thuốc chống động kinh (AED) một cách đột ngột vì điều này có thể dẫn đến các cơn động kinh đột ngột có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho phụ nữ và thai nhi.



Chế độ đơn trị liệu nên được ưu tiên sử dụng bất cứ khi nào có thể vì việc điều trị bằng nhiều thuốc chống động kinh (AED) có thể liên quan đến nguy cơ xuất hiện dị tật bẩm sinh cao hơn so với chế độ đơn trị liệu, tùy thuộc vào thuốc chống động kinh đi kèm.

Rối loạn liên quan đến topiramate

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

Ở người, topiramate đi qua nhau thai và nồng độ tương tự đã được báo cáo ở dây rốn và ở máu mẹ.

Dữ liệu lâm sàng từ cơ quan đăng ký mang thai chỉ ra rằng nếu thai nhi tiếp xúc với chế độ đơn trị liệu bằng topiramate trong tử cung của mẹ sẽ có:

Dị tật bẩm sinh nặng và tăng trưởng của thai nhi bị hạn chế

- Tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (đặc biệt là sứt môi/hở hàm ếch, lỗ lệch thấp và các dị tật liên quan đến nhiều hệ thống cơ thể khác nhau) sau khi tiếp xúc với thuốc topiramate trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ. Dữ liệu đăng ký thuốc chống động kinh khi mang thai ở Bắc Mỹ đối với chế độ đơn trị liệu bằng topiramate cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh nặng đã xuất hiện cao hơn khoảng 3 lần (4,3%), so với nhóm tham chiếu không dùng thuốc chống động kinh (AED) (1,4%). Dữ liệu từ một nghiên cứu đăng ký quan sát dựa trên dân số từ các quốc gia Bắc Âu cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở nhóm dùng thuốc chống động kinh (AED) để điều trị cao gấp 2 đến 3 lần (lên tới 9,5%) so với nhóm tham chiếu không dùng thuốc chống động kinh (AED) (3,0%). Ngoài ra, dữ liệu từ các nghiên cứu khác chỉ ra rằng, so với chế độ đơn trị liệu áp dụng trên bệnh nhân, nguy cơ gây quái thai liên quan đến việc sử dụng thuốc chống động kinh (AED) khi bệnh nhân dùng liệu pháp phối hợp thuốc cũng tăng lên. Nguy cơ đã được báo cáo có phụ thuộc vào liều dùng thuốc điều trị; tác dụng đã được quan sát thấy ở tất cả các liều lượng thuốc dùng để điều trị. Ở những phụ nữ được điều trị bằng topiramate và có con bị dị tật bẩm sinh, dường như có sự gia tăng nguy cơ dị tật ở những lần mang thai tiếp theo khi tiếp xúc với topiramate.
- Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân (thể trọng nhẹ hơn 2500 gram) ở nhóm dùng thuốc cao hơn so với nhóm đối chứng.
- Tỷ lệ trẻ nhỏ so với tuổi thai tăng lên (SGA; được định nghĩa là cân nặng khi sinh dưới bách phân vị thứ 10 được điều chỉnh theo tuổi thai, phân tầng theo giới tính). Trong cơ quan đăng ký thuốc chống động kinh ở Bắc Mỹ khi mang thai, nguy cơ SGA ở trẻ em của những phụ nữ dùng topiramate là 18% so với 5% ở trẻ em của những phụ nữ bị động kinh nhưng không dùng thuốc chống động kinh (AED). Cho đến nay cần chưa thể xác định được hậu quả lâu dài của những trẻ em bị phát hiện có tình trạng trẻ nhỏ so với tuổi thai (SGA).

Rối loạn phát triển thần kinh

- Dữ liệu từ hai nghiên cứu quan sát đăng ký mang thai dựa trên dân số trong cùng một bộ dữ liệu từ các quốc gia Bắc Âu cho thấy tỷ lệ mắc chứng rối loạn phổ tự kỷ, khuyết tật trí tuệ hoặc rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) có thể cao gấp 2 đến 3 lần ở gần 300 con của những bà mẹ bị động kinh có thai nhi tiếp xúc với topiramate trong tử cung, so với con của những bà mẹ bị động kinh nhưng thai nhi không tiếp xúc với thuốc chống động kinh (AED). Một nghiên cứu đoàn hệ quan sát thứ ba từ Hoa Kỳ không cho thấy tỷ lệ tích lũy của những kết quả này tăng lên lúc trẻ được 8 tuổi ở khoảng 1000 trẻ của những bà mẹ bị động kinh có thai nhi đã tiếp xúc với topiramate trong tử cung, so với trẻ của những bà mẹ bị động kinh nhưng thai nhi không tiếp xúc với thuốc chống động kinh (AED).

Điều trị bệnh động kinh

- Chống chỉ định dùng topiramate cho bệnh nhân nữ trong thời kỳ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp.
- Bệnh nhân là phụ nữ phải được thông báo đầy đủ và hiểu rõ những rủi ro khi sử dụng topiramate trong thời kỳ mang thai. Điều này bao gồm việc thảo luận về những nguy cơ của bệnh động kinh không kiểm soát được đối với thai kỳ.
- Nếu bệnh nhân là phụ nữ dự định có thai, bác sĩ điều trị cần chuyển sang phương pháp điều trị thay thế khác thích hợp cho bệnh nhân này trước khi bệnh nhân này ngừng sử dụng biện pháp tránh thai.
- Nếu bệnh nhân là một phụ nữ có thai trong khi đang dùng topiramate, bệnh nhân nữ này nên được chuyển ngay đến bác sĩ chuyên khoa để đánh giá lại việc điều trị bằng topiramate và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế thích hợp hơn.
- Nếu topiramate được sử dụng trong thời kỳ bệnh nhân nữ mang thai, bệnh nhân nên được giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa để đánh giá và tư vấn về vấn đề thai nhi bị phơi nhiễm thuốc. Bệnh nhân nữ và thai nhi cần được theo dõi cẩn thận trước khi sinh.

Phụ nữ có khả năng mang thai

Ít nhất một phương pháp tránh thai hiệu quả cao (như dụng cụ tử cung) hoặc hai hình thức tránh thai bổ sung bao gồm một phương pháp rào cản nên được sử dụng trong suốt quá trình bệnh nhân nữ được điều trị và ít nhất 4 tuần sau khi ngừng điều trị với topamax.

Các lựa chọn điều trị thay thế nên được xem xét cho phụ nữ có khả năng mang thai.

Cần thực hiện xét nghiệm thai trước khi bắt đầu điều trị với topiramate ở phụ nữ có khả năng mang thai.

Bệnh nhân nữ phải được thông báo đầy đủ và hiểu rõ các rủi ro liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thai kỳ. Điều này bao gồm việc bệnh nhân nữ cần tham khảo ý kiến bác sĩ ngay khi cô ấy có kế hoạch mang thai, và liên hệ ngay với bác sĩ nếu cô ấy mang thai hoặc nghĩ rằng có thể mình đang mang thai.

Chỉ định dự phòng chứng đau nửa đầu

Không được sử dụng topiramate nếu bệnh nhân nữ đang mang thai.

Phụ nữ có khả năng sinh con (tất cả các chỉ định)

Không được dùng Topiramate ở phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi đáp ứng được các điều kiện của “Chương trình ngừa thai”.



ít nhất một phương pháp tránh thai hiệu quả cao (như dụng cụ tử cung) hoặc hai hình thức tránh thai bổ sung bao gồm một phương pháp rào cản nên được sử dụng trong suốt quá trình điều trị và ít nhất 4 tuần sau khi ngừng điều trị với Topamax.

Các lựa chọn điều trị thay thế nên được xem xét đối với phụ nữ có khả năng sinh sản.

Việc thử thai nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng topiramate ở phụ nữ có khả năng sinh sản.

Bệnh nhân nữ phải được thông báo đầy đủ và hiểu rõ các rủi ro liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thời kỳ mang thai. Điều này bao gồm việc cần tham khảo ý kiến bác sĩ ngay khi cô ấy có kế hoạch mang thai, và liên hệ ngay với bác sĩ nếu cô ấy mang thai hoặc nghĩ rằng mình có thể mang thai và đang sử dụng topiramate.

Đối với phụ nữ bị động kinh, các rủi ro của động kinh không kiểm soát đối với thai kỳ cũng cần được xem xét.

Bé gái

Các bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng cha mẹ/người chăm sóc của bé gái sử dụng topiramate hiểu rằng cần liên hệ với bác sĩ điều trị khi bé gái bắt đầu có kinh nguyệt. Vào thời điểm đó, bệnh nhân nữ và cha mẹ/người chăm sóc cho bé gái nên được cung cấp các thông tin đầy đủ về các rủi ro do bé gái tiếp xúc với topiramate trong thai kỳ, và bé gái cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao ngay khi có thể. Bác sĩ điều trị cần đánh giá lại nhu cầu tiếp tục điều trị bằng topiramate của bé gái và cũng nên xem xét các lựa chọn điều trị thay thế.

Tài liệu giáo dục liên quan đến các biện pháp này phải có sẵn cho các chuyên gia y tế và bệnh nhân nữ (hoặc cha mẹ/người chăm sóc). Hướng dẫn cho bệnh nhân nữ phải được cung cấp cho tất cả phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng topiramate và cho cha mẹ/người chăm sóc của bé gái. Thẻ bệnh nhân được cung cấp kèm theo gói Topamax.

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú sữa mẹ

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy topiramate bài tiết qua sữa. Sự bài tiết của topiramate qua sữa mẹ chưa được đánh giá trong các nghiên cứu có kiểm soát. Các biểu hiện đã được quan sát ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú mẹ của những bà mẹ được điều trị bằng topiramate bao gồm tiêu chảy, buồn ngủ, cáu kỉnh và tăng cân không đủ. Do đó, bác sĩ điều trị cần phải đưa ra quyết định xem bệnh nhân nữ trong thời kỳ cho con bú sữa mẹ có nên ngừng cho con bú sữa mẹ hay ngừng/kiêng thuốc topiramate, bác sĩ điều trị phải cân nhắc lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của liệu pháp topiramate đối với phụ nữ trong thời kỳ cho con bú sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy topiramate làm suy giảm khả năng sinh sản. Tác dụng của topiramate đối với khả năng sinh sản ở người vẫn chưa được xác định.

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

Topiramate có ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa phải đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Topiramate tác động lên hệ thần kinh trung ương và có thể gây buồn ngủ, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan khác. Topiramate cũng có thể gây rối loạn thị giác và/hoặc nhìn mờ. Những phản ứng bất lợi này có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân khi lái xe hoặc vận hành máy móc, đặc biệt là cho đến khi kinh nghiệm của từng bệnh nhân với thuốc này được xác định.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tác dụng của topiramate đối với các thuốc chống động kinh khác

Việc dùng bổ sung topiramate với các thuốc chống động kinh (AED) khác (phenytoin, carbamazepin, acid valproic, phenobarbital, primidon) không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của chúng, ngoại trừ ở một số bệnh nhân, trong đó việc bổ sung topiramate vào phenytoin có thể dẫn đến tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Điều này có thể là do sự ức chế của một dạng đồng phân đa hình enzym cụ thể (CYP2C19). Do đó, bất kỳ bệnh nhân nào dùng phenytoin mà có dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng ngộ độc đều phải được theo dõi về nồng độ phenytoin trong máu bệnh nhân.

Một nghiên cứu về tương tác dược động học ở những bệnh nhân động kinh cho thấy việc bổ sung topiramate ở liều topiramate từ 100 đến 400 mg/ngày vào lamotrigin không ảnh hưởng đến nồng độ của lamotrigin trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Ngoài ra, không có sự thay đổi về nồng độ topiramate trong huyết tương ở trạng thái ổn định trong khi điều trị hoặc sau khi ngừng điều trị bằng lamotrigin (liều trung bình 327 mg/ngày).

Topiramate ức chế enzym CYP2C19 và có thể ảnh hưởng đến các chất khác được chuyển hóa qua enzym này (ví dụ: diazepam, imipramin, moclobemide, proguanil, omeprazol).

Tác dụng của các thuốc chống động kinh khác trên topiramate

Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ topiramate trong huyết tương. Việc bổ sung hoặc ngừng sử dụng phenytoin hoặc carbamazepin trong liệu pháp topiramate có thể cần phải điều chỉnh liều lượng của thuốc này. Điều này nên được thực hiện dần dần theo hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân. Việc bổ sung hoặc ngừng sử dụng acid valproic không tạo ra những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về nồng độ topiramate trong huyết tương bệnh nhân và do đó không đảm bảo phải điều chỉnh liều topiramate. Kết quả của những tương tác này được tóm tắt dưới đây:

Thuốc chống động kinh cùng sử dụng	Nồng độ của thuốc chống động kinh	Nồng độ của topiramate
Phenytoin	↔ **	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproic acid	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS



Không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương (thay đổi ít hơn 15%).

Nồng độ trong huyết tương tăng ở từng bệnh nhân.

Nồng độ trong huyết tương bị giảm.

NS không nghiên cứu.

ABD thuốc chống động kinh.

Tương tác với thuốc khác

Digoxin

Trong một nghiên cứu dùng liều đơn, diện tích digoxin trong huyết thanh dưới đường cong nồng độ trong huyết tương (AUC) giảm 12% vì dùng đồng thời với topiramate. Sự liên quan lâm sàng của quan sát này chưa được thiết lập. Khi dùng thêm topiramate hoặc ngừng dùng topiramate ở bệnh nhân đang được điều trị bằng digoxin, bác sĩ điều trị cần chú ý cẩn thận đến việc theo dõi thường xuyên nồng độ digoxin trong huyết thanh của bệnh nhân được điều trị.

Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

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

St John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Nguy cơ giảm nồng độ trong huyết tương dẫn đến mất hiệu quả có thể được quan sát thấy khi sử dụng đồng thời topiramate và St John's Wort. Cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu lâm sàng nào đánh giá khả năng của tương tác này.

Thuốc tránh thai nội tiết tố toàn thân

Trong một nghiên cứu về tương tác dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng đồng thời một sản phẩm tránh thai đường uống kết hợp (có chứa 1 mg norethindrone (NET) cộng với 35 µg ethinyl estradiol (EE)) và topiramate được dùng với liều từ 50 đến 200 mg/ngày mà không dùng với các thuốc khác, đã cho thấy việc sử dụng topiramate không liên quan đến những thay đổi có ý nghĩa thống kê của sự phơi nhiễm trung bình (AUC) của một trong hai thành phần của thuốc tránh thai đường uống. Trong một nghiên cứu khác, mức độ tiếp xúc với ethinyl estradiol đã giảm đáng kể về mặt thống kê ở các liều 200 mg/ngày, 400 mg/ngày và 800 mg/ngày (lần lượt là 18%, 21% và 30%) khi dùng dưới dạng liệu pháp bổ trợ ở bệnh nhân bị động kinh dùng acid valproic. Trong cả hai nghiên cứu, topiramate (50-200 mg/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh và 200-800 mg/ngày ở bệnh nhân bị động kinh) không ảnh hưởng đáng kể đến việc tiếp xúc với norethindrone. Mặc dù có sự giảm phụ thuộc vào liều dùng thuốc trong mức tiếp xúc với ethinyl estradiol đối với liều từ 200-800 mg/ngày (ở bệnh nhân bị động kinh), sẽ không có sự thay đổi đáng kể phụ thuộc vào liều dùng thuốc trong mức tiếp xúc với ethinyl estradiol đối với liều 50-200 mg/ngày (ở người tình nguyện khỏe mạnh). Ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi quan sát được vẫn chưa được biết. Bác sĩ điều trị nên xem xét khả năng giảm hiệu quả tránh thai và tăng chảy máu đột ngột ở những bệnh nhân dùng các sản phẩm tránh thai nội tiết tố toàn thân cùng với topiramate. Bệnh nhân dùng liệu pháp này nên được yêu cầu báo cáo bất kỳ thay đổi nào về kiểu chảy máu của họ cho bác sĩ điều trị hoặc cho dược sĩ. Hiệu quả tránh thai có thể giảm ngay cả khi bệnh nhân dùng liệu pháp này không bị chảy máu đột ngột.

Phụ nữ sử dụng biện pháp tránh thai nội tiết tố toàn thân cũng nên được khuyến nghị sử dụng phương pháp màng chắn để ngừa thai.

Lithium

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, đã quan sát thấy có sự giảm (18% đối với AUC) nồng độ lithium toàn thân khi dùng đồng thời lithium với topiramate 200 mg/ngày. Ở những bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, được động học của lithium không bị ảnh hưởng khi bệnh nhân được điều trị bằng topiramate ở liều 200 mg/ngày; tuy nhiên, đã quan sát thấy sự gia tăng nồng độ toàn thân của lithium (26% đối với AUC) sau khi bệnh nhân dùng liều topiramate lên tới 600 mg/ngày. Bác sĩ điều trị nên theo dõi nồng độ lithium trong máu bệnh nhân khi bệnh nhân dùng chung lithium với topiramate.

Risperidon

Các nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc được thực hiện trong điều kiện dùng liệu pháp liều đơn ở người tình nguyện khỏe mạnh và điều kiện dùng liệu pháp đa liều ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, đã cho kết quả tương tự. Khi dùng đồng thời risperidon với topiramate với các liều tăng dần 100, 250 và 400 mg/ngày, đã có sự giảm nồng độ toàn thân của risperidon (dùng ở các liều từ 1 đến 6 mg/ngày) (16% và 33% đối với AUC ở trạng thái ổn định ở mức liều 250 và 400 mg/ngày tương ứng). Tuy nhiên, sự khác biệt về AUC của toàn bộ phần hoạt tính giữa liệu pháp điều trị bằng risperidon đơn thuần và liệu pháp điều trị kết hợp với topiramate không có ý nghĩa thống kê. Đã quan sát thấy có sự thay đổi tối thiểu về dược động học của toàn bộ phần có hoạt tính (risperidon cộng với 9-hydroxy risperidon) và không có sự thay đổi nào đối với 9-hydroxy risperidon. Không có thay đổi đáng kể về nồng độ toàn thân của toàn bộ hoạt chất risperidon hoặc của topiramate. Khi thêm topiramate vào liệu trình điều trị bằng risperidon (1-6 mg/ngày) hiện tại, các tác dụng phụ đã được báo cáo thường xuyên hơn so với trước khi dùng topiramate (250-400 mg/ngày) (tương ứng là 90% và 54%). Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất khi topiramate được thêm vào liệu pháp điều trị bằng risperidon là: buồn ngủ (27% và 12%), dị cảm (22% và 0%) và buồn nôn (lần lượt là 18% và 9%).

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của hydrochlorothiazid (dùng 25 mg mỗi 24 giờ) và topiramate (dùng 96 mg mỗi 12 giờ) khi dùng thuốc đơn độc và khi dùng đồng thời các thuốc. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy C_{max} của topiramate tăng 27% và AUC tăng 29% khi thêm hydrochlorothiazid vào topiramate. Ý nghĩa lâm sàng của sự thay đổi này vẫn chưa được biết.



Việc bổ sung hydrochlorothiazid vào liệu pháp topiramate có thể cần phải điều chỉnh liều dùng topiramate. Dược động học ở trạng thái ổn định của hydrochlorothiazid không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng đồng thời hydrochlorothiazid với topiramate. Kết quả xét nghiệm lâm sàng cho thấy nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân giảm sau khi dùng topiramate hoặc hydrochlorothiazid, mức giảm này lớn hơn khi dùng phối hợp hydrochlorothiazid và topiramate.

Metformin

Một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của metformin và topiramate trong huyết tương bệnh nhân khi bệnh nhân dùng metformin đơn độc và khi bệnh nhân dùng đồng thời metformin và topiramate. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng C_{max} trung bình của metformin và AUC_{0-12h} trung bình tăng lần lượt là 18% và 25%, trong khi CL/F trung bình giảm 20% khi dùng metformin đồng thời với topiramate. Topiramate không ảnh hưởng đến t_{max} của metformin. Ý nghĩa lâm sàng của tác động của topiramate lên dược động học của metformin vẫn chưa rõ ràng. Độ thanh thải huyết tương qua đường uống của topiramate dường như bị giảm khi dùng topiramate cùng với metformin. Mức độ thay đổi trong việc giải trừ thuốc vẫn chưa rõ. Ý nghĩa lâm sàng của tác dụng của metformin đối với dược động học của topiramate vẫn chưa rõ ràng.

Khi thêm topiramate hoặc ngừng dùng topiramate ở bệnh nhân đang được điều trị bằng metformin, bác sĩ điều trị cần chú ý cẩn thận đến việc theo dõi thường quy để kiểm soát đầy đủ tình trạng bệnh đái tháo đường của bệnh nhân.

Pioglitazon

Một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của topiramate và pioglitazon khi dùng các thuốc một cách đơn độc và khi dùng đồng thời các thuốc. Đã quan sát thấy AUC_{ss} của pioglitazon giảm 15% mà không có sự thay đổi về C_{max,ss}. Phát hiện này không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, đã ghi nhận mức giảm tương ứng 13% và 16% về C_{max,ss} và AUC_{ss} của chất chuyển hóa hydroxy có hoạt tính cũng như mức giảm 60% về C_{max,ss} và AUC_{ss} của chất chuyển hóa keto có hoạt tính. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này chưa được biết.

Khi topiramate được thêm vào liệu pháp pioglitazon đơn độc hoặc pioglitazon được thêm vào liệu pháp topiramate, bác sĩ điều trị cần chú ý cẩn thận đến việc theo dõi thường xuyên bệnh nhân để kiểm soát đầy đủ tình trạng bệnh đái tháo đường của họ.

Glibenclamid

Một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc được tiến hành ở bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường type 2 đã đánh giá dược động học ở trạng thái ổn định của glibenclamid (5 mg/ngày) đơn thuần và dùng đồng thời glibenclamid với topiramate (150 mg/ngày). AUC₂₄ của glibenclamid giảm 25% khi dùng topiramate. Sự tiếp xúc toàn thân của các chất chuyển hóa có hoạt tính, 4-trans-hydroxy-glyburid (M1) và 3-cis-hydroxyglyburid (M2), cũng 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 topiramate với glibenclamid.

Khi topiramate được thêm vào liệu pháp glibenclamid hoặc glibenclamid được thêm vào liệu pháp topiramate, bác sĩ điều trị cần chú ý cẩn thận đến việc theo dõi thường xuyên bệnh nhân để kiểm soát đầy đủ tình trạng bệnh đái tháo đường của họ.

Các hình thức tương tác khác

Các tác nhân dễ gây sỏi thận

Topiramate, khi sử dụng đồng thời với các thuốc khác có nguy cơ gây sỏi thận, có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh sỏi thận ở bệnh nhân. Trong khi sử dụng topiramate, nên tránh những chất như thế này vì chúng có thể tạo ra môi trường sinh lý làm tăng nguy cơ hình thành sỏi thận ở bệnh nhân.

Acid valproic

Dùng đồng thời topiramate và acid valproic có thể gây tăng amonioc máu có hoặc không có bệnh não ở những bệnh nhân chỉ dùng một trong hai thuốc nói trên. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng và dấu hiệu giảm đi khi ngừng sử dụng một trong hai loại thuốc nói trên. Phản ứng bất lợi này không phải do tương tác dược động học.

Hạ thân nhiệt, được định nghĩa là sự giảm nhiệt độ lõi cơ thể một cách không chủ ý xuống < 35° C, đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng đồng thời topiramate và acid valproic (VPA) cùng với tình trạng tăng amonioc máu và không có tăng amonioc máu. Tác dụng phụ này ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời topiramate và valproat có thể xảy ra sau khi bệnh nhân bắt đầu được điều trị bằng topiramate hoặc sau khi bệnh nhân tăng liều topiramate hàng ngày.

Warfarin

Kết quả giảm thời gian protrombin/Tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (PT/INR) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng topiramate kết hợp với warfarin. Do đó, cần theo dõi cẩn thận INR ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng topiramate và warfarin.

Các nghiên cứu tương tác dược động học bổ sung

Các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành để đánh giá khả năng tương tác dược động học giữa topiramate và các thuốc khác. Những thay đổi về C_{max} hoặc AUC do tương tác được tóm tắt dưới đây.

Cột thứ hai (nồng độ thuốc dùng đồng thời) mô tả điều gì xảy ra với nồng độ của thuốc dùng đồng thời được liệt kê ở cột đầu tiên khi topiramate được thêm vào. Cột thứ ba (nồng độ topiramate) mô tả việc sử dụng đồng thời một loại thuốc được liệt kê trong cột đầu tiên sẽ làm thay đổi nồng độ của topiramate như thế nào.

Tóm tắt kết quả từ các nghiên cứu tương tác thuốc dược động học lâm sàng bổ sung		
Thuốc dùng đồng thời	Nồng độ thuốc dùng đồng thời ^a	Nồng độ topiramate ^a
Amitriptylin	↔ C _{max} và AUC của chất chuyển hóa nortriptyline tăng 20%	NS
Dihydroergotamin (đường miệng và dưới da)	↔	↔



Haloperidol	↔ AUC của chất chuyển hóa bị khử tăng 31%	NS
Propranolol	↔ Cmax tăng 17% đối với propranolol 4-OH (TPM 50 mg q12h)	Cmax tăng 9% và 16%, AUC tăng 9% và 17% (tương ứng 40 và 80 mg propranolol q12h)
Sumatriptan (đường miệng và dưới da)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	AUC của diltiazem giảm 25% và DEA giảm 18%, và ↔ của DEM*	AUC tăng 20%
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	AUC tăng 16% (TPM 50 mg mỗi 12h) ^b	↔

- ^a = % giá trị là những thay đổi trong giá trị trung bình điều trị Cmax hoặc AUC đối với đơn trị liệu
- ↔ = Không ảnh hưởng đến Cmax và AUC (thay đổi 15%) của hợp chất gốc
- NS = Chưa học
- *DEA = desacetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem
- ^b = AUC của flunarizine tăng 14% ở những đối tượng chỉ dùng flunarizin. Sự gia tăng phơi nhiễm có thể là do sự tích lũy trong quá trình đạt được trạng thái ổn định.

Tương kỵ của thuốc

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 được đánh giá từ cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng bao gồm 4111 bệnh nhân (3182 dùng topiramate và 929 dùng giả dược) đã tham gia vào 20 thử nghiệm mù đôi và 2847 bệnh nhân lần lượt tham gia vào 34 thử nghiệm nhân mở dùng topiramate như một thuốc bổ trợ điều trị các cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát, cơn động kinh khởi phát cục bộ, cơn động kinh liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut, đơn trị liệu cho bệnh nhân mới hoặc gần đây, được chẩn đoán là động kinh hoặc điều trị dự phòng đau nửa đầu. Phần lớn các phản ứng bất lợi ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Các phản ứng bất lợi được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình trải nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường (được biểu thị bằng dấu “*”) được liệt kê theo tỷ lệ xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng trong Bảng 1. Tần suất được ấn định như sau:

Rất thường gặp ≥ 1/10

Thường gặp ≥ 1/100 đến <1/10

Không thường gặp ≥ 1/1,000 đến <1/100

Hiếm ≥ 1/10,000 đến <1/1,000

Không biết không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (có tỷ lệ >5% và cao hơn so với giả dược trong ít nhất 1 chỉ định trong nghiên cứu mù đôi có đối chứng với topiramate) bao gồm: chán ăn, buồn nôn, nhịp tim chậm, trầm cảm, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, mất ngủ, phối hợp bất thường, rối loạn chú ý, chóng mặt, rối loạn vận ngôn, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, thờ ơ, suy giảm trí nhớ, rung giật nhãn cầu, dị cảm, buồn ngủ, run, nhìn đôi, nhìn mờ, tiêu chảy, buồn nôn, mệt mỏi, khó chịu, cân nặng giảm.

Bảng 1: Phản ứng bất lợi của topiramate					
Cơ quan hệ thống	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm	Không rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	viêm mũi họng*				
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết		thiếu máu	giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan	giảm bạch cầu trung tính *	
Rối loạn hệ thống miễn dịch		mẫn cảm			dị ứng phù nề*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		chán ăn, giảm cảm giác thèm ăn	nhiễm toan chuyển hóa, hạ kali máu, tăng thèm ăn, khát nước	nhiễm toan tăng clo máu, tăng amoniac máu*, bệnh não tăng amoniac máu	
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	nhịp tim chậm, mất ngủ, rối loạn ngôn ngữ diễn đạt, lo lắng, trạng thái lú lẫn, mất	ý tưởng tự sát, cố gắng tự sát, ảo giác, rối loạn tâm thần, ảo giác thính giác, ảo giác thị giác, thờ ơ, thiếu khả năng nói tự phát, rối	hưng phấn, rối loạn hoang sợ, cảm giác tuyệt vọng*, hưng phấn nhẹ	



		phương hướng, hưng hăng, thay đổi tâm trạng, kích động, thay đổi tâm trạng, tâm trạng chán nản, tức giận, hành vi bất thường	loạn giấc ngủ, ảnh hưởng đến khả năng chịu đựng, giảm ham muốn tình dục, bồn chồn, khốc lốc, khó thở, tâm trạng hưng phấn, hoang tưởng, kiên trì, hoảng loạn, chảy nước mắt, rối loạn đọc sách, mất ngủ ban đầu, cảm xúc phẳng lặng, suy nghĩ bất thường, mất ham muốn tình dục, bơ phờ, mất ngủ giữa chừng, mất tập trung, thức dậy vào sáng sớm, phản ứng hoảng loạn, tâm trạng phản chấn		
Rối loạn hệ thần kinh	dị cảm, buồn ngủ chóng mặt	rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ, mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, suy giảm tâm thần, suy giảm kỹ năng tâm thần vận động, co giật, phối hợp bất thường, run, thờ ơ, 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	mức độ ý thức bị suy giảm, co giật lớn, khiếm khuyết thị trường, co giật cục bộ phức tạp, rối loạn ngôn ngữ, tăng động tâm thần vận động, ngất, rối loạn cảm giác, chảy nước dãi, mất ngủ, mất ngôn ngữ, nói lặp đi lặp lại, giảm vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, giấc ngủ kém chất lượng, cảm giác nóng rất, mất cảm giác, rối loạn khứu giác, hội chứng tiểu não, rối loạn cảm giác, thiếu năng vị giác, sưng sờ, vụng về, hào quang, mất vị giác, chứng khó viết, chứng loạn ngôn, bệnh thần kinh ngoại biên, tiền ngất, loạn trương lực cơ.	mất điều hòa động tác, rối loạn giấc ngủ theo nhịp sinh học, tăng cảm giác, giảm khứu giác, mất khứu giác, run vô căn, mất vận động, không phản ứng với các kích thích	
Rối loạn mắt		nhìn mờ, nhìn đôi, rối loạn thị giác	thị lực giảm, ám điểm, cận thị*, cảm giác bất thường ở mắt*, khô mắt, sợ ánh sáng, co thắt mi, tăng chảy nước mắt, nhìn mờ, giãn đồng tử, lão thị	mù một bên, mù thoáng qua, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết, thay đổi nhận thức về chiều sâu thị giác, ám điểm nhấp nháy, phù mí mắt*, quáng gà, nhược thị	bệnh tăng nhãn áp góc đóng*, bệnh hoàng điểm*, rối loạn chuyển động của mắt*, phù kết mạc*, viêm màng bồ đào
Rối loạn tai và mê cung		chóng mặt, ù tai, đau tai	điếc, điếc một bên, điếc thần kinh cảm giác, khó chịu ở tai, khiếm thính		
Rối loạn tim			nhịp tim chậm, nhịp tim chậm xoang, đánh trống ngực		
Rối loạn mạch máu			hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đỏ bừng mặt, bốc hỏa	Hiện tượng Raynaud	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		khó thở, chảy máu cam, nghẹt mũi, chảy nước mũi, ho*	khó thở khi gắng sức, tăng tiết xoang cạnh mũi, khó phát âm		

* được xác định là phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát sau khi đưa thuốc ra thị trường. Tần suất của nó được tính toán dựa trên tỷ lệ mắc bệnh trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc được tính toán nếu biến cố đó không xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng.

Bệnh nhân là trẻ em

circu mu doi co doi chung bao gom:

- Cảm thấy bất thường.

- Nồng mưa.

024.3.9335642; Email: di.pycenter@gmail.com.

Tình trạng dùng quá liều

khi dùng quá liều nhiều loại thuốc, bao gồm cả topiramate.

Trong trường hợp

nhân. Các biện pháp khác cũng có thể được thực hiện theo quyết định của bác sĩ điều trị.

0.0000 0.0000 0.0000 0.0000 0.0000 0.0000

ATC code: N03AX11.

Topiramate là một chất

topiramate.

vào tế bào thần kinh, cho thấy rằng topiramate làm tăng cường hoạt động của chất dẫn truyền thần kinh ức chế này.

mở kênh, phân biệt topiramate với các barbiturat điều chỉnh thụ thể GABA.

từ 1 μM đến 200 μM , với hoạt tính tối thiểu quan sát được ở nồng độ 1 μM đến 10 μM .

đông kinh của topiramate.

hiệu quả yếu trong việc ngăn chặn cơn động kinh do thuốc đối kháng với thụ thể GABA, pentylenetetrazole gây ra.

hiệu quả lâm sàng của topiramate. Không có bằng chứng về sự lờn thuốc ở người.

Hai nghiên cứu nhỏ dưới dạng

TOPAMAT-ABS-001 và tối đa thấp hơn là 9 mg/kg/ngày hoặc 400 mg/ngày trong nghiên cứu CAPSS-326. Nhưng những

Điều trị đơn trị liệu ở những bệnh nhân từ 6 tuổi đến 15 tuổi bị cơn động kinh mới hoặc gần đây

13. Đặc tính dược động học

Đặc tính dược động học của topiramate so với các thuốc chống động kinh khác (AED) cho thấy thời gian bán hủy dài của thuốc trong huyết tương, dược động học của thuốc là tuyến tính, độ thanh thải chủ yếu của thuốc là qua thận, thuốc không gắn kết đáng kể với protein và thiếu các chất chuyển hóa có hoạt tính có ý nghĩa lâm sàng.

Hấp thu

Dựa trên sự phục hồi hoạt độ phóng xạ từ nước tiểu, mức độ hấp thu trung bình của liều uống 100 mg 14C-topiramate ít nhất là 81%. Thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng lên sinh khả dụng của topiramate.

Nói chung, từ 13% đến 17% topiramate gắn kết với protein huyết tương. Đã quan sát thấy vị trí gắn kết có khả năng thấp của topiramate trong/trên hồng cầu có thể bão hòa trên nồng độ trong huyết tương là 4 µg/ml. Thể tích phân bố của topiramate thay đổi tỉ lệ nghịch với liều dùng topiramate. Thể tích phân bố biểu kiến của topiramate trung bình từ 0,80 lít/kg đến 0,55 lít/kg đối với khoảng liều đơn từ 100 mg đến 1200 mg. Đã phát hiện ảnh hưởng của giới tính đến khối lượng phân phối của topiramate, với giá trị ở nữ khoảng 50% so với nam. Điều này được cho là do phần trăm mỡ trong cơ thể bệnh nhân nữ cao hơn so với bệnh nhân nam và không có hậu quả lâm sàng.

Topiramate không được chuyển hóa nhiều (chỉ khoảng 20%) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Topiramate được chuyển hóa tới 50% ở những bệnh nhân dùng liệu pháp chống động kinh đồng thời với các thuốc gây cảm ứng với các enzym có vai trò chuyển hóa thuốc. Sáu chất chuyển hóa của topiramate, được hình thành thông qua quá trình hydroxyl hóa, thủy phân và glucuronid hóa, đã được phân lập, xác định đặc tính và xác định từ huyết tương, nước tiểu và phân của người. Mỗi chất chuyển hóa của topiramate chiếm ít hơn 3% tổng lượng phóng xạ được bài tiết sau khi dùng 14C-topiramate. Hai chất chuyển hóa của topiramate giữ lại hầu hết cấu trúc của topiramate đã được thử nghiệm và nhận thấy có ít hoặc không có hoạt tính chống co giật.

Ở người, thận là đường thải trừ chính của topiramate ở dạng không đổi và các chất chuyển hóa của nó (ít nhất 81% liều dùng topiramate). Khoảng 66% liều ^{14}C -topiramate được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 4 ngày. Sau khi dùng liều 50 mg và 100 mg topiramate hai lần một ngày, độ thanh thải qua thận trung bình lần lượt là khoảng 18 ml/phút và 17 ml/phút. Có bằng chứng về sự tái hấp thu ở ống thận của topiramate. Điều này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu trên chuột khi dùng topiramate đồng thời với thăm dò và đã quan sát thấy sự gia tăng đáng kể độ thanh thải qua thận của topiramate. Nhìn chung, độ thanh thải của topiramate trong huyết tương dao động trong khoảng từ 20 đến 30 ml/phút ở người sau khi uống topiramate.

Nồng độ của topiramate trong huyết tương ít biến đổi giữa các đối tượng dùng thuốc và do đó có thể dự đoán được được động học của topiramate trong cơ thể bệnh nhân. Động học của topiramate tuyến tính với độ thanh thải trong huyết tương không đổi và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương tăng theo tỷ lệ với liều trong khoảng liều uống đơn từ 100 mg đến 400 mg ở người khỏe mạnh. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường có thể mất từ 4 đến 8 ngày để đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định. C_{max} trung bình sau khi uống topiramate nhiều lần với liều 100 mg hai lần một ngày ở đối tượng khỏe mạnh là 6,76 µg/ml. Sau khi dùng nhiều liều 50 mg và 100 mg topiramate hai lần một ngày, thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương khoảng 21 giờ.

Dùng đồng thời nhiều liều topiramate, từ 100 đến 400 mg hai lần một ngày, với phenytoin hoặc carbamazepin cho thấy nồng độ topiramate trong huyết tương sẽ tăng theo liều lượng topiramate sử dụng.

14/15



Độ thanh thải trong huyết tương và trong thận của topiramate bị giảm ở những bệnh nhân bị suy thận ở mức độ vừa và nặng (có độ thanh thải creatinin ≤ 70 ml/phút). Kết quả là, nồng độ của topiramate trong huyết tương bệnh nhân khi ở trạng thái ổn định được dự kiến sẽ cao hơn khi dùng thuốc với một liều nhất định ở những bệnh nhân suy thận so với những người có chức năng thận bình thường. Ngoài ra, bệnh nhân bị suy thận cũng cần thời gian lâu hơn để đạt được trạng thái ổn định ở mỗi liều dùng topiramate. Ở những bệnh nhân bị suy thận vừa và nặng, bác sĩ điều trị nên dùng topiramate với liều bằng một nửa liều khởi đầu và liều duy trì thông thường.

Topiramate được loại bỏ khỏi huyết tương bệnh nhân một cách hiệu quả bằng quá trình thẩm phân máu. Chạy thận nhân tạo kéo dài có thể làm nồng độ của topiramate giảm xuống dưới mức cần thiết để duy trì tác dụng chống động kinh. Để tránh giảm nhanh nồng độ của topiramate trong huyết tương bệnh nhân trong quá trình chạy thận nhân tạo, bác sĩ điều trị có thể bổ sung thêm liều topiramate cho những bệnh nhân này. Việc điều chỉnh thực tế phải tính đến: 1) thời gian lọc máu, 2) tốc độ thanh lọc của hệ thống lọc máu đang được sử dụng và 3) độ thanh thải hiệu quả qua thận của topiramate ở bệnh nhân được lọc máu.

Bệnh nhân bị suy gan

Trên những bệnh nhân bị suy gan từ trung bình đến nặng, độ thanh thải trong huyết tương của topiramate giảm trung bình 26%. Vì vậy, topiramate nên được dùng một cách thận trọng ở những bệnh nhân bị suy gan.

Bệnh nhân là người cao tuổi

Độ thanh thải trong huyết tương của topiramate không thay đổi ở những bệnh nhân là người cao tuổi không có bệnh thận tiềm ẩn.

Bệnh nhân là trẻ em (đến 12 tuổi)

Dược động học của topiramate ở những bệnh nhân là trẻ em, cũng như ở bệnh nhân là người lớn được điều trị bổ sung, là tuyến tính, với độ thanh thải không phụ thuộc vào liều dùng thuốc và nồng độ thuốc trong huyết tương khi ở trạng thái ổn định sẽ tăng tỷ lệ thuận với liều dùng thuốc. Tuy nhiên, trẻ em có độ thanh thải của thuốc cao hơn và do đó thời gian bán thải thuốc ngắn hơn. Do đó, nồng độ topiramate trong huyết tương khi dùng cùng liều mg/kg ở trẻ em có thể thấp hơn so với người lớn. Giống như ở người lớn, các tác dụng không mong muốn của topiramate trên những bệnh nhân là trẻ em sẽ gây ra cảm ứng men gan làm giảm nồng độ của topiramate trong huyết tương trẻ em khi ở trạng thái ổn định.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu phi lâm sàng về khả năng sinh sản, mặc dù độc tính của topiramate được phát hiện khi dùng thuốc này trên chuột mẹ và chuột cái ở liều thấp tới 8 mg/kg/ngày, nhưng lại không quan sát thấy ảnh hưởng của topiramate đến khả năng sinh sản ở chuột đực hoặc chuột cái khi dùng thuốc này với liều lên tới 100 mg/kg/ngày.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, topiramate đã được chứng minh là có tác dụng gây quái thai ở các loài được nghiên cứu (chuột, chuột cống và thỏ). Ở chuột, trọng lượng của thai nhi và sự cốt hóa xương giảm ở mức 500 mg/kg/ngày kết hợp với độc tính ở chuột mẹ. Tổng số dị tật thai nhi ở chuột đã tăng lên ở tất cả các nhóm điều trị bằng thuốc (20, 100 và 500 mg/kg/ngày).

Ở chuột, độc tính liên quan đến liều dùng của topiramate đối với chuột mẹ và phôi/thai nhi (làm giảm trọng lượng bào thai và/hoặc cốt hóa xương) được quan sát thấy khi dùng topiramate ở mức liều 20 mg/kg/ngày với tác dụng gây quái thai (khuyết tật chi và các ngón) ở liều 400 mg/kg/ngày trở lên. Ở thỏ, độc tính của topiramate ở thỏ mẹ liên quan đến liều dùng của topiramate được ghi nhận giảm xuống 10 mg/kg/ngày với độc tính phôi/thai nhi (tăng tỷ lệ tử vong) giảm xuống 35 mg/kg/ngày và tác dụng gây quái thai (dị tật xương sườn và đốt sống) ở mức 120 mg/kg/ngày.

Tác dụng gây quái thai của topiramate được quan sát thấy ở chuột và thỏ tương tự như tác dụng gây quái thai của thuốc ức chế enzyme anhydrase carbonic, không liên quan đến dị tật ở người. Tác động lên sự tăng trưởng cũng được biểu thị bằng trọng lượng thấp hơn khi mới sinh và trong thời kỳ cho con bú đối với chuột con được sinh ra từ chuột cái được điều trị với liều topiramate là 20 hoặc 100 mg/kg/ngày trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Ở chuột, topiramate đi qua hàng rào nhau thai.

Ở chuột chưa trưởng thành, cho uống topiramate hàng ngày với liều lên tới 300 mg/kg/ngày trong giai đoạn phát triển tương ứng với giai đoạn sơ sinh, trẻ nhỏ và thanh thiếu niên đã dẫn đến độc tính tương tự như ở động vật trưởng thành (giảm tiêu thụ thức ăn và giảm tăng trọng cơ thể), phi đại tế bào gan trung tâm nhân cầu. Không có tác động nào có liên quan đến sự phát triển của xương dài (xương chày) hoặc mật độ khoáng xương (xương đùi), đến sự phát triển trước khi cai sữa và sinh sản, đến sự phát triển thần kinh (bao gồm đánh giá về trí nhớ và khả năng học tập), đến các thông số về giao phối và khả năng sinh sản hoặc phẫu thuật cắt bỏ tử cung.

Trong một loạt các thử nghiệm về khả năng gây đột biến in vitro và in vivo, Topiramate không cho thấy khả năng gây độc trên gen.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc

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

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Tên cơ sở sản xuất thuốc: CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An.