



**Rx Thuốc kê đơn**

Hướng dẫn sử dụng thuốc

**CONVOLT 250 MG**

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Để xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

**TÊN THUỐC: CONVOLT 250 MG**

### **THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Levetiracetam 250 mg

Thành phần tá dược: Silica colloidal anhydrous, povidone K30, castor oil hydrogenated, magnesium stearate, opadry Y-1-7000 white, indigo carmine aluminum blue lake (E132).

### **DẠNG BÀO CHẾ**

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu xanh da trời, thuôn dài, hai mặt lõm, một mặt có rãnh khía, một mặt có chữ "LV3".

### **CHỈ ĐỊNH**

***Levetiracetam được chỉ định đơn trị liệu trong điều trị***

Các cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên mới được chẩn đoán động kinh.

***Levetiracetam được chỉ định điều trị kết hợp trong điều trị***

- Các cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 4 tuổi trở lên bị bệnh động kinh.

- Các cơn giật cơ ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh giật cơ thiếu niên (Juvenile Myoclonic Epilepsy).

- Các cơn co cứng cơ giật toàn thể tiên phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị động kinh toàn thể vô căn.

### **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

Viên nén bao phim phải được dùng đường uống, nuốt cùng với đủ lượng nước và có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn. Sau khi uống, có thể thấy vị đắng của levetiracetam. Liều mỗi ngày được chia đều cho 2 lần uống.

**Đường dùng:** Dùng đường uống

**Người lớn**

***Đơn trị liệu***

***Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên***

Liều bắt đầu được khuyến cáo là 250mg hai lần mỗi ngày và tăng lên đến liều điều trị khởi đầu 500mg hai lần mỗi ngày sau 2 tuần. Liều này có thể tăng thêm 250 mg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Liều tối đa là 1500 mg hai lần mỗi ngày.

### **Điều trị kết hợp**

Người lớn ( $\geq 18$  tuổi) và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng từ 50 kg trở lên

Liều điều trị khởi đầu là 500mg hai lần mỗi ngày. Liều này có thể bắt đầu ngay từ ngày đầu tiên điều trị.

Tùy thuộc đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều hàng ngày lên tới 1.500mg hai lần mỗi ngày. Có thể điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống 500mg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 đến 4 tuần.

### **Trẻ em**

Bác sĩ nên kê đơn dạng bào chế, dạng trình bày và hàm lượng thuốc phù hợp nhất dựa theo tuổi, cân nặng và liều dùng.

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi và không phù hợp cho điều trị ban đầu trên trẻ em cân nặng dưới 25 kg, bệnh nhân không nuốt được viên nén hoặc dùng liều dưới 250 mg.

### **Đơn trị liệu**

Chưa thiết lập được độ an toàn và hiệu quả của levetiracetam trong đơn trị liệu ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Không có sẵn dữ liệu.

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 4 đến 11 tuổi và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng dưới 50 kg

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi và không phù hợp cho điều trị ban đầu trên trẻ em cân nặng dưới 25 kg, bệnh nhân không nuốt được viên nén hoặc dùng liều dưới 250 mg.

Liều điều trị khởi đầu là 10 mg/kg hai lần mỗi ngày.

Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều lên tới 30 mg/kg hai lần mỗi ngày. Mức độ điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống không nên vượt quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều ở trẻ em từ 50 kg trở lên giống với liều của người lớn.

### **Các khuyến cáo về liều lượng cho trẻ em và thanh thiếu niên**

<b>Cân nặng</b>	<b>Liều khởi đầu: 10 mg/kg hai lần mỗi ngày</b>	<b>Liều tối đa: 30 mg/kg hai lần mỗi ngày</b>
25 kg	250 mg hai lần mỗi ngày	750 mg hai lần mỗi ngày
Từ 50 kg <sup>(1)</sup>	500 mg hai lần mỗi ngày	1.500 mg hai lần mỗi ngày

<sup>(1)</sup> Liều ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 50 kg trở lên giống với liều của người lớn.

### **Người cao tuổi**

Khuyến cáo nên chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi có suy giảm chức năng thận, xem mục “Suy thận” ở phía dưới.

### **Suy thận**

Liều hàng ngày phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Ở bệnh nhân người lớn, tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ dẫn. Để sử dụng bảng liều dùng này cần phải ước tính độ thanh thải creatinine của bệnh nhân (CL<sub>cr</sub>) theo ml/phút. Có thể ước tính CL<sub>cr</sub> (ml/phút) dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với người lớn và thanh thiếu niên có cân nặng từ 50kg trở lên theo công thức sau:

$$CL_{cr} \text{ (ml/phút)} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{trọng lượng (kg)}}{72 \times \text{creatinine huyết thanh (ml/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ đối với phụ nữ})$$

Tiếp theo, CL<sub>cr</sub> được điều chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA) như sau:

$$CL_{cr} \text{ (ml/phút/1,73m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/phút)}}{BSA \text{ (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

**Chính liều cho bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên trên 50 kg bị suy giảm chức năng thận**

Nhóm	Độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	Liều lượng và số lần dùng
Chức năng thận bình thường	≥ 80	500 đến 1.500 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận nhẹ	50-79	500 đến 1.000 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận trung bình	30-49	250 đến 750 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận nặng	<30	250 đến 500 mg hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối - Đang phải thẩm phân <sup>(1)</sup>	-	500 đến 1.000 mg một lần mỗi ngày <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Liều tấn công khuyến cáo là 750 mg cho ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Liều bổ sung khuyến cáo là 250 đến 500 mg sau khi thẩm phân.

Với trẻ em bị suy thận, liều levetiracetam cần phải được điều chỉnh dựa trên chức năng thận vì sự thanh thải levetiracetam liên quan đến chức năng thận. Khuyến cáo này dựa trên một nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn bị suy thận.

Có thể ước tính CL<sub>cr</sub> theo ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với thanh thiếu niên nhỏ và trẻ em, sử dụng công thức sau (công thức của Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Chiều cao (cm)} \times ks}{\text{Creatinine huyết thanh (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 với trẻ em dưới 13 tuổi và thanh thiếu niên nữ

ks = 0,7 ở thanh thiếu niên nam

**Chính liều cho bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng dưới 50 kg bị suy thận**

Nhóm	Độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )	Liều dùng và số lần dùng <sup>(1)</sup>
Chức năng thận bình thường	≥ 80	10 đến 30 mg/kg hai lần mỗi ngày
Suy thận nhẹ	50-79	10 đến 20 mg/kg hai lần mỗi ngày
Suy thận trung bình	30-49	5 đến 15 mg/kg hai lần mỗi ngày
Suy thận nặng	<30	5 đến 10 mg/kg hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối - Đang phải thẩm phân	-	10 đến 20 mg/kg một lần mỗi ngày <sup>(2) (3)</sup>

<sup>(1)</sup> Những hàm lượng hiện có của dạng viên nén không phù hợp cho điều trị ban đầu trên trẻ em cân nặng dưới 25 kg, bệnh nhân không nuốt được viên nén hoặc dùng liều dưới 250 mg.

<sup>(2)</sup> Liều tấn công khuyến cáo là 15 mg/kg cho ngày điều trị đầu tiên với levetiracetam.

<sup>(3)</sup> Sau khi thẩm phân, liều bổ sung khuyến cáo là 5 đến 10 mg/kg.

**Suy gan**

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng thì độ thanh thải creatinine có thể không đánh giá hết được mức độ suy thận. Vì vậy khuyến cáo giảm 50% liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinine dưới 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc dẫn xuất khác của pyrrolidone hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### **Ngừng thuốc**

Nếu phải ngưng điều trị với levetiracetam thì khuyến cáo nên giảm liều dần dần (ví dụ ở người lớn và thanh thiếu niên cân nặng trên 50 kg: giảm 500mg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 đến 4 tuần; ở trẻ em và thanh thiếu niên cân nặng dưới 50 kg: liều được giảm không nên quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần).

### **Suy thận hoặc suy gan**

Có thể cần điều chỉnh liều khi sử dụng levetiracetam cho bệnh nhân suy thận. Với bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo đánh giá chức năng thận trước khi chọn liều dùng (xem “Cách dùng, liều dùng”).

### **Tổn thương thận cấp**

Hiếm thấy việc sử dụng levetiracetam có liên quan đến tổn thương thận cấp, với thời gian khởi phát từ vài ngày đến vài tháng.

### **Số lượng tế bào máu**

Hiếm có các trường hợp giảm tế bào máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu) được cho là liên quan với việc sử dụng thuốc levetiracetam, thường xảy ra khi bắt đầu điều trị. Nên xét nghiệm số lượng tế bào máu ở những bệnh nhân bị suy nhược trầm trọng, sốt, nhiễm trùng tái phát hoặc rối loạn đông máu (xem “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

### **Hành vi bất thường và gây hấn**

Levetiracetam có thể gây ra các triệu chứng loạn thần và bất thường về hành vi bao gồm dễ kích động và gây hấn. Bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam nên được theo dõi tiến triển của những dấu hiệu tâm thần gợi ý những thay đổi về cảm xúc và/hoặc tính cách quan trọng. Nếu những hành vi như vậy được chú ý theo dõi, nên cân nhắc việc điều trị phù hợp hoặc ngừng thuốc dần dần. Nếu cần phải ngừng thuốc, tham khảo mục “Ngừng thuốc” trong phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”.

### **Tình trạng cơ giết trầm trọng hơn**

Cũng như các loại thuốc chống động kinh khác, levetiracetam hiếm khi có thể làm tăng tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của cơn co giật. Tác dụng đối nghịch này chủ yếu được báo cáo trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu dùng levetiracetam hoặc tăng liều, và có thể hồi phục khi ngừng thuốc hoặc giảm liều. Bệnh nhân nên hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức trong trường hợp bệnh động kinh trở nên trầm trọng hơn.

### **Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ**

Quan sát thấy các trường hợp hiếm gặp về kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ trong quá trình giám sát sau khi lưu hành thuốc. Levetiracetam nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân với khoảng QTc kéo dài, ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến khoảng QTc, hoặc ở những bệnh nhân có bệnh tim hoặc rối loạn điện giải có liên quan.

### **Trầm cảm và/hoặc ý định tự tử**

Đã có báo cáo về việc tự tử, nỗ lực tự tử, có ý định và hành vi tự tử ở bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh (kể cả levetiracetam). Một phân tích gộp (meta-analysis) từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên các thuốc chống động kinh khác đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có các ý nghĩ và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này.

Do đó nên theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự tử của bệnh nhân và cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp. Khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên gặp bác sĩ khi xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự tử.

### **Trẻ em**

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi.

Dữ liệu sẵn có ở trẻ em không gợi ý tác động của levetiracetam lên sự phát triển và tuổi dậy thì. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tác động lâu dài lên khả năng học tập, sự thông minh, phát triển, chức năng nội tiết, tuổi dậy thì và khả năng sinh sản trên trẻ em.

#### **Tá dược**

Thuốc có thể gây ra khó chịu dạ dày và tiêu chảy do có chứa castor oil hydrogenated.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

#### **Các thuốc chống động kinh**

Dữ liệu trước khi lưu hành thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh hiện hành (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin và primidone) và các thuốc chống động kinh này không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Cũng như đối với người lớn, không có bằng chứng về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhi dùng levetiracetam lên tới 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học trên trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh (4 đến 17 tuổi) đã xác nhận điều trị kết hợp với levetiracetam dùng đường uống không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepine và valproate dùng đồng thời. Tuy nhiên dữ liệu gợi ý rằng độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng thuốc chống động kinh cảm ứng men. Không yêu cầu điều chỉnh liều.

#### **Probenecid**

Probenecid (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), một chất ức chế bài tiết tại ống thận, cho thấy ức chế độ thanh thải qua thận của chất chuyển hóa ban đầu nhưng không ức chế sự thanh thải qua thận của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn duy trì ở mức thấp.

#### **Methotrexate**

Sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexate đã được báo cáo làm giảm độ thanh thải của methotrexate, gây tăng/kéo dài nồng độ methotrexate trong máu đến mức có khả năng gây độc. Nồng độ levetiracetam và methotrexate trong máu nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với cả hai thuốc.

#### **Các thuốc tránh thai đường uống, digoxin và warfarin**

Levetiracetam liều 1000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel) và các thông số nội tiết (LH và progesterone) không bị thay đổi. Levetiracetam liều 2000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin; thời gian prothrombin không bị biến đổi. Việc dùng đồng thời với các thuốc digoxin, thuốc tránh thai đường uống và warfarin không ảnh hưởng tới dược động học của levetiracetam.

#### **Thuốc nhuận tràng**

Đã có những báo cáo riêng lẻ về sự giảm hiệu quả của levetiracetam khi dùng đồng thời thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol với levetiracetam đường uống. Do đó, không nên uống macrogol một giờ trước và sau khi dùng levetiracetam.

#### **Thức ăn và đồ uống có cồn**

Mức độ hấp thu của levetiracetam không bị ảnh hưởng với thức ăn nhưng tốc độ hấp thu bị giảm nhẹ. Chưa có sẵn dữ liệu về tương tác thuốc giữa levetiracetam và đồ uống có cồn (alcohol).

### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Khả năng sinh sản**

Không thấy ảnh hưởng lên khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Không có sẵn dữ liệu lâm sàng, chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn trên người.

### **Phụ nữ có khả năng sinh con**

Những phụ nữ có khả năng sinh con nên được tư vấn từ các chuyên gia. Việc điều trị bằng levetiracetam nên được xem xét khi một phụ nữ đang có kế hoạch mang thai. Cũng như tất cả các thuốc chống động kinh, nên tránh ngừng sử dụng levetiracetam đột ngột vì điều này có thể dẫn đến các cơn động kinh kịch phát có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho phụ nữ và thai nhi. Đơn trị liệu nên được ưu tiên bất cứ khi nào có thể vì liệu pháp phối hợp nhiều thuốc chống động kinh (AEDs) có thể có nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy thuộc vào thuốc chống động kinh.

### **Phụ nữ có thai**

Một số lượng lớn dữ liệu sau lưu hành thuốc trên phụ nữ có thai phơi nhiễm với levetiracetam đơn trị (hơn 1.800 ca, trong đó có hơn 1.500 ca phơi nhiễm xảy ra trong 3 tháng đầu của thai kỳ) không cho thấy sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng. Chỉ có ít bằng chứng về sự phát triển thần kinh ở trẻ phơi nhiễm với levetiracetam đơn trị trong tử cung. Tuy nhiên các nghiên cứu dịch tễ học hiện tại (trên khoảng 100 trẻ) không cho thấy tăng nguy cơ rối loạn hoặc làm chậm sự phát triển thần kinh.

Levetiracetam có thể dùng trong thai kỳ nếu thuốc được coi là cần thiết trên lâm sàng sau khi đã đánh giá cẩn thận. Trong trường hợp này, khuyến cáo nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Những thay đổi sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Đã quan sát thấy có giảm nồng độ levetiracetam huyết tương trong thai kỳ. Sự giảm sút này thể hiện rõ hơn trong ba tháng cuối của thai kỳ (đến 60% nồng độ ban đầu trước khi có thai). Nên đảm bảo kiểm soát lâm sàng phù hợp cho phụ nữ có thai điều trị bằng levetiracetam.

### **Cho con bú**

Levetiracetam được bài tiết qua sữa mẹ. Vì vậy, không khuyến cáo cho con bú khi đang dùng thuốc. Tuy nhiên, nếu cần điều trị với levetiracetam trong khi cho con bú, nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ của việc điều trị so với tầm quan trọng của việc cho con bú.

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

Levetiracetam có ít tác động hoặc tác động trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do tính nhạy cảm của mỗi cá nhân có thể khác nhau, một số bệnh nhân có thể buồn ngủ hoặc có các triệu chứng khác có liên quan đến hệ thần kinh trung ương, đặc biệt tại thời điểm bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều. Vì vậy khuyến cáo nên thận trọng đối với những bệnh nhân thực hiện những công việc đòi hỏi kỹ năng, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác nhận được rằng khả năng thực hiện những hoạt động này không bị ảnh hưởng.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

### **Tóm tắt hồ sơ an toàn**

Tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất nhiều nhất là viêm mũi-họng, buồn ngủ, đau đầu, mệt mỏi và choáng váng. Dữ liệu biến cố bất lợi được trình bày dưới đây dựa trên sự phân tích các thử nghiệm lâm sàng chung có đối chứng với giả dược với tất cả các chỉ định nghiên cứu, với tổng số 3.416 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam. Những dữ liệu này được bổ sung với việc sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở tương ứng cũng như trong kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc. Hồ sơ an toàn của levetiracetam thường tương tự giữa các nhóm tuổi (bệnh nhân người lớn và trẻ em) và giữa các chỉ định động kinh đã được phê duyệt.

### **Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em) và từ kinh nghiệm sau lưu hành thuốc được liệt kê trong bảng sau đây theo hệ thống MedDRA phân loại cơ quan và theo tần suất. Các phản ứng có hại được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng và tần suất của chúng được xác định như sau: rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ); phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); không phổ biến ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ) và rất hiếm ( $< 1/10.000$ ).

Phân loại cơ quan theo hệ thống MedDRA	Tần suất			
	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng			Nhiễm khuẩn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	Giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt
Rối loạn hệ miễn dịch				Phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) Quá mẫn (bao gồm phù mạch và sốc phản vệ)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	Sụt cân, tăng cân	Giảm natri huyết
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, chống đối/gây hấn, lo lắng, mất ngủ, bồn chồn/kích thích	Nỗ lực tự tử, ý định tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, trạng thái lú lẫn, cơn hoảng sợ, không ổn định về cảm xúc/thay đổi tâm trạng, lo âu	Tự tử hoàn thành, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường, mê sảng
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ, đau đầu	Co giật, rối loạn thăng bằng, choáng váng, ngủ lịm, run	Quên, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa/điều phối vận động bất thường, dị cảm, rối loạn tập trung	Múa giật múa vờn, rối loạn vận động, chứng tăng động, rối loạn dáng đi, bệnh não, co giật trầm trọng hơn
Rối loạn về mắt			Song thị, nhìn mờ	
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt		
Rối loạn tim				Kéo dài khoảng QT trên diện tâm đồ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất		Ho		
Rối loạn tiêu hóa		Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn, buồn nôn		Viêm tụy
Rối loạn gan mật			Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Suy gan, viêm gan

<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				Tổn thương thận cấp
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>		Phát ban	Rụng tóc, chàm, ngứa	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng
<i>Rối loạn cơ xương và hệ mô liên kết</i>			Yếu cơ, đau cơ	Tiêu cơ vân và enzyme creatine phosphokinase trong máu tăng *
<i>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</i>		Suy nhược/mệt mỏi		
<i>Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật</i>			Chấn thương	

\* Sự phổ biến cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân người Nhật Bản so với những bệnh nhân nước khác

Mô tả những tác dụng không mong muốn được lựa chọn:

Nguy cơ chán ăn cao hơn khi dùng topiramate đồng thời với levetiracetam.

Trong vài trường hợp rụng tóc, quan sát thấy có hồi phục khi ngừng dùng levetiracetam.

Ức chế tủy xương được xác định trong một số trường hợp giảm toàn bộ huyết cầu.

Bệnh não thường xảy ra vào giai đoạn đầu của liệu trình điều trị (vài ngày đến một vài tháng) và có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

**Đối tượng trẻ em**

Trên những bệnh nhân 4 - 16 tuổi, tổng số 645 bệnh nhân đã được điều trị với levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mờ và có đối chứng với giả dược. Có 233 bệnh nhân trong nhóm này được điều trị với levetiracetam trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược. Những dữ liệu này được bổ sung vào kinh nghiệm sử dụng levetiracetam sau khi lưu hành thuốc.

Dữ liệu về biến cố bất lợi của levetiracetam thường tương tự nhau giữa các nhóm tuổi và giữa các chỉ định động kinh được phê duyệt. Kết quả về tính an toàn của levetiracetam trên bệnh nhi trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược và trên người lớn là nhất quán, ngoại trừ các tác dụng không mong muốn về hành vi và tâm thần thường xuất hiện trên trẻ em hơn là ở người lớn. Trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 đến 16 tuổi, nôn (rất phổ biến; 11,2%), lo âu (phổ biến; 3,4%), thay đổi tâm trạng (phổ biến; 2,1%), cảm xúc không ổn định (phổ biến; 1,7%), dễ gây hấn (phổ biến; 8,2%), hành vi bất thường (phổ biến; 5,6%) và ngủ lịm (phổ biến; 3,9%) được báo cáo với tần suất nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong hồ sơ an toàn nói chung.

Một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược về an toàn trên bệnh nhi với thiết kế không-kém-hơn (non-inferior) đã đánh giá tác động trên nhận thức và tâm lý-thần kinh của levetiracetam trên trẻ em 4 đến 16 tuổi có các cơn co giật khởi phát cục bộ. Đã có kết luận rằng levetiracetam không khác biệt (không-kém-hơn) so với giả dược về sự thay đổi so với ban đầu trên thang điểm tổng hợp kiểm tra trí nhớ, khả năng chú ý và trí nhớ Leiter-R, trong quần thể nghiên cứu theo đề cương (per protocol). Kết quả liên quan đến chức năng cảm xúc và hành vi đã cho thấy điều trị bằng levetiracetam làm xấu đi về hành vi gây hấn được xác định bởi phương pháp hệ thống và tiêu chuẩn hóa sử dụng một thiết bị đã được thẩm định (bảng kiểm về hành vi trẻ em Achenbach - CBCL). Tuy nhiên, những đối tượng dùng levetiracetam trong nghiên cứu theo dõi, nhãn mờ trong thời gian dài nhìn chung không cho thấy biểu hiện xấu đi về chức năng cảm xúc và hành vi, đặc biệt các đánh giá về hành vi gây hấn không xấu đi so với ban đầu.

**Thông báo cho bác sĩ bất cứ tác dụng không mong muốn nào gặp phải trong khi điều trị.**

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Triệu chứng quá liều:** Buồn ngủ, lo âu, gây hấn, suy giảm nhận thức, suy hô hấp và hôn mê đã được quan sát thấy khi dùng quá liều levetiracetam.

**Xử trí quá liều:** Sau khi quá liều cấp có thể làm rỗng dạ dày bằng cách rửa dạ dày hoặc gây nôn. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với levetiracetam. Xử trí quá liều chủ yếu là điều trị triệu chứng và có thể bao gồm việc thẩm tách máu. Hiệu suất máy thẩm tách là 60% đối với levetiracetam và 74% đối với chất chuyển hóa chính.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh, thuốc chống động kinh khác

Mã ATC: N03AX14.

### Cơ chế tác dụng

Hoạt chất levetiracetam là dẫn xuất của pyrrolidone (đồng phân đối hình S của  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) và không có liên quan về mặt hóa học với các thuốc chống động kinh hiện hành.

Cơ chế tác dụng của levetiracetam vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* gợi ý rằng levetiracetam không làm thay đổi các đặc tính cơ bản của tế bào và sự dẫn truyền thần kinh bình thường.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy levetiracetam tác động lên nồng độ  $Ca^{2+}$  trong tế bào thần kinh bằng cách ức chế một phần dòng  $Ca^{2+}$  loại N và làm giảm phóng thích  $Ca^{2+}$  từ các nguồn dự trữ trong tế bào thần kinh. Ngoài ra thuốc còn làm hồi phục một phần việc giảm sút những dòng ion qua cổng glycine và GABA gây ra bởi kẽm và các  $\beta$ -carboline. Hơn nữa, trong các nghiên cứu *in vitro*, levetiracetam cho thấy có gắn kết với một vị trí đặc hiệu ở mô não của loài gặm nhấm. Vị trí gắn kết này là protein 2A ở túi synap, được cho là có liên quan đến sự vỡ túi và sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh ra khỏi tế bào (exocytosis). Levetiracetam và các chất đồng đẳng liên quan có ái lực nhất định để gắn kết với protein 2A ở túi synap, điều này tương ứng với hoạt tính bảo vệ chống động kinh của thuốc trong nghiên cứu trên mô hình chuột bị động kinh dưới kích thích âm thanh. Phát hiện này gợi ý rằng tương tác giữa levetiracetam và protein 2A ở túi synap có thể góp phần vào cơ chế tác dụng chống động kinh của thuốc.

### Tác dụng dược lực

Levetiracetam tăng cường bảo vệ chống cơn co giật trong nhiều mô hình cơn co giật cục bộ và toàn thể tiên phát trên động vật mà không có tác động gây co giật. Chất chuyển hóa chính không có hoạt tính.

Ở người, thuốc có tác dụng trong cả động kinh cục bộ và toàn thể (cơn phóng điện dạng động kinh/đáp ứng đối với kích thích ánh sáng) đã khẳng định đặc tính dược lý phổ rộng của levetiracetam.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Levetiracetam là chất có tính thấm và hòa tan cao. Đặc tính dược động học tuyến tính với sự biến đổi thấp trong và giữa các cá thể. Độ thanh thải của thuốc không bị thay đổi sau khi dùng lặp lại. Chưa có bằng chứng về sự khác biệt giữa các cá thể có liên quan đến giới tính, chủng tộc hoặc thời gian trong ngày. Đặc tính dược động học là tương đương ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân động kinh.

Nồng độ thuốc trong huyết tương có thể dự tính được dựa trên liều uống levetiracetam theo mg/kg trọng lượng cơ thể do thuốc hấp thu hoàn toàn và tuyến tính. Vì vậy, không cần thiết phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương.

Cũng quan sát thấy mối liên quan đáng kể giữa nồng độ thuốc trong nước bọt và trong huyết tương ở người lớn và trẻ em (tỷ lệ nồng độ thuốc trong nước bọt/nồng độ thuốc trong huyết tương là khoảng từ 1 đến 1,7 đối với dạng viên nén dùng đường uống).

### Hấp thu

Levetiracetam được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống đạt gần 100%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) đạt được 1,3 giờ sau khi uống. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày với chế độ liều 2 lần mỗi ngày.

Các nồng độ đỉnh ( $C_{max}$ ) điển hình tương ứng là 31 và 43  $\mu\text{g/ml}$  sau liều đơn 1.000mg và sau liều lặp lại 1.000 mg hai lần mỗi ngày.

Mức độ hấp thu không phụ thuộc vào liều và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

### Phân bố

Chưa có sẵn dữ liệu phân bố trong mô ở người.

Cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó đều không gắn kết đáng kể với protein huyết tương (< 10%). Thể tích phân bố của levetiracetam là khoảng 0,5 đến 0,7 l/kg, trị số này gần với thể tích nước toàn bộ cơ thể.

### Chuyển hóa

Ở người, levetiracetam không được chuyển hóa rộng rãi. Con đường chuyển hóa chủ yếu (24% của liều) là thủy phân nhóm acetamide bằng men. Các dạng đồng phân của men gan cytochrome P450 không tham gia vào quá trình tạo chất chuyển hóa chính, ucb L057. Đã đo lường được sự thủy phân nhóm acetamide ở nhiều mô bao gồm cả các tế bào máu. Chất chuyển hóa ucb L057 không có hoạt tính dược lý học.

Hai chất chuyển hóa phụ cũng đã được xác định. Một chất thu được bởi hydroxyl hóa vòng pyrrolidone (1,6% của liều) và chất còn lại thu được bởi mở vòng pyrrolidone (0,9% của liều).

Các thành phần khác không xác định được chỉ chiếm 0,6% của liều.

Không thấy có bằng chứng về sự chuyển đổi đối hình *in vivo* của levetiracetam và cả chất chuyển hóa chính của nó.

*In vitro*, levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó được thấy là không ức chế hoạt động của các dạng đồng phân chính của men gan người cytochrome P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, và 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT1A6) và epoxide hydroxylase. Ngoài ra, levetiracetam không ảnh hưởng đến glucuronyl hóa acid valproic *in vitro*.

Ở tế bào gan người nuôi cấy, levetiracetam ít hoặc không ảnh hưởng đến CYP1A2, SULT1E1 hoặc UGT1A1. Levetiracetam gây cảm ứng nhẹ CYP2B6 và CYP3A4. Dữ liệu *in vitro* và dữ liệu tương tác *in vivo* trên các thuốc tránh thai đường uống, digoxin và warfarin chỉ ra rằng không có cảm ứng enzyme đáng kể *in vivo*. Do đó, không xảy ra tương tác levetiracetam với các chất khác hoặc ngược lại.

### Thải trừ

Thời gian bán hủy trong huyết tương ở người lớn là  $7 \pm 1$  giờ và không thay đổi theo liều, đường dùng, hoặc dùng liều lặp lại. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,96 ml/phút/kg.

Đường thải trừ chính là qua đường tiểu, chiếm trung bình 95% của liều (khoảng 93% của liều được thải trừ trong vòng 48 giờ). Chỉ có 0,3% của liều thải trừ qua phân.

Trong 48 giờ đầu, lượng thải trừ tích lũy qua đường tiểu của levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó tương ứng là 66% và 24% của liều.

Độ thanh thải thận của levetiracetam và ucb L057 tương ứng là 0,6 và 4,2 ml/phút/kg cho thấy rằng levetiracetam thải trừ qua lọc cầu thận với sự tái hấp thu kể đó ở ống thận và cho thấy chất chuyển hóa chính cũng thải trừ qua bài tiết chủ động qua ống thận cùng với lọc cầu thận. Sự thải trừ levetiracetam có tương quan với độ thanh thải creatinine.

## **Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

### Trẻ em

#### *Trẻ em (4 đến 12 tuổi)*

Thời gian bán hủy của levetiracetam ở trẻ bị động kinh (6 đến 12 tuổi) là 6 giờ sau khi uống liều đơn (20 mg/kg). Độ thanh thải biểu kiến được điều chỉnh theo cân nặng cao hơn khoảng 30% so với độ thanh thải ở người lớn bị động kinh.

Levetiracetam nhanh chóng được hấp thu sau khi uống liều lặp lại (20 đến 60 mg/kg/ngày) ở trẻ bị động kinh (4 đến 12 tuổi). Nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy sau khi uống khoảng 0,5 - 1 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng tuyến tính và tỷ lệ thuận với liều. Thời gian bán hủy là khoảng 5 giờ. Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của thuốc là 1,1 ml/phút/kg.

### Người cao tuổi

Thời gian bán hủy tăng khoảng 40% (10 đến 11 giờ) ở người cao tuổi do suy giảm chức năng thận (xem “Cách dùng, liều dùng”).

### Suy thận

Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó tương quan với độ thanh thải creatinine. Chính vì vậy, đối với bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và nặng cần chỉnh liều duy trì hàng ngày của levetiracetam dựa trên độ thanh thải creatinine (xem “Cách dùng, liều dùng”).

Ở bệnh nhân người lớn bệnh thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán hủy giữa các giai đoạn thẩm tách và trong giai đoạn thẩm tách tương ứng là khoảng 25 và 3,1 giờ. Tỷ suất loại levetiracetam là 51% trong một chu kỳ thẩm tách điển hình 4 giờ.

### Suy gan

Không có sự thay đổi về độ thanh thải của levetiracetam ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Ở hầu hết những bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam giảm trên 50% do suy thận đồng thời (xem “Cách dùng, liều dùng”).

## **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hại đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu quy ước về an toàn dược lý, độc tính gen và tính sinh ung thư.

Không quan sát thấy các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng nhưng lại quan sát thấy ở chuột cống và ít thấy hơn ở chuột nhắt ở các mức phơi nhiễm tương tự mức phơi nhiễm ở người và có thể có liên quan đến việc sử dụng trên lâm sàng là các thay đổi ở gan, biểu thị đáp ứng thích nghi như tăng cân và phì đại trung tâm tiểu thùy, thâm nhiễm chất béo và tăng các men gan trong huyết tương.

Với các liều lên tới 1.800 mg/kg/ngày (gấp 6 lần MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup> hoặc trên phơi nhiễm) không quan sát thấy các tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản của chuột cống đực và chuột cống cái thế hệ bố mẹ và cả thế hệ F1.

Hai nghiên cứu về phát triển phôi thai - bào thai (EFD) đã được thực hiện trên chuột cống ở các liều 400, 1.200 và 3.600 mg/kg/ngày. Ở liều 3.600 mg/kg/ngày, chỉ 1 trong 2 nghiên cứu EFD, có sự giảm nhẹ trọng lượng bào thai đi kèm với tăng rất ít những thay đổi/bất thường nhẹ về xương. Không có ảnh hưởng đến sự mất phôi và không tăng tỉ lệ dị tật. NOAEL (Mức liều không quan sát thấy tác dụng không mong muốn - No Observed Adverse Effect Level) là 3.600 mg/kg/ngày cho chuột cống cái mang thai (gấp 12 lần MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup>) và 1.200 mg/kg/ngày cho bào thai.

Bốn nghiên cứu về phát triển phôi thai - bào thai đã được thực hiện trên thỏ ở các liều 200, 600, 800, 1.200 và 1.800 mg/kg/ngày. Mức liều 1.800 mg/kg/ngày gây tăng đáng kể độc tính cho mẹ và

giảm trọng lượng bào thai đi kèm với tăng tỉ lệ bào thai có các bất thường về tim mạch/xương. NOAEL là dưới 200 mg/kg/ngày cho mẹ và 200 mg/kg/ngày cho bào thai (tương đương với MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup>).

Một nghiên cứu về sự phát triển chu sinh và sau sinh được thực hiện trên chuột cống ở các liều levetiracetam 70, 350 và 1.800mg/kg/ngày. NOAEL là  $\geq 1.800$  mg/kg/ngày cho chuột cái F0 và cho sự sống còn, tăng trưởng và phát triển của toàn bộ số chuột con F1 đến khi dứt sữa (gấp 6 lần MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup>).

Các nghiên cứu trên động vật mới sinh và chưa trưởng thành ở chuột cống và chó chứng minh rằng không quan sát thấy tác dụng không mong muốn trong bất cứ tiêu chí chuẩn nào về phát triển hoặc trưởng thành ở các liều lên tới 1.800 mg/kg/ngày (gấp 6 - 17 lần MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup>).

## HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 15 viên.

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Nhà sản xuất.

## TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

**Laboratorios Cinfa, S.A.**

Địa chỉ: Ctra. Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte-Navarra, Tây Ban Nha.

*Vai trò:* Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

**Laboratorios Cinfa, S.A.**

Địa chỉ: Travesia Roncesvalles, 1. 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

*Vai trò:* Đóng gói sơ cấp và thứ cấp.



GIÁM ĐỐC  
*Lê Chiết Cường*