

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Dung dịch uống ELPIS



Thuốc kê đơn

Dung dịch uống ELPIS

ĐỀ XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ
KHÔNG SỬ DỤNG THUỐC QUÁ HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

THÀNH PHẦN: mỗi 1 ml dung dịch chứa

Hoạt chất: Levetiracetam 100 mg

Tá dược: vừa đủ.

(Maltitol, Glycerin, Sodium saccharin, Sodium citrate dihydrate, Citric acid monohydrate, Methylparaben sodium, Propylparaben sodium, Hương cam lỏng, Nước tinh khiết).

DẠNG BẢO CHẾ:

Dung dịch uống.

Mô tả sản phẩm: Dung dịch thuốc trong suốt, không màu, hương cam.

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 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, trẻ em và trẻ sơ sinh từ 1 tháng 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 co giật toàn thể tiên phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị động kinh toàn thể vô căn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

LIỀU DÙNG:

Đơn trị liệu cho người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên:

Liều bắt đầu được khuyến cáo là 250 mg (2,5 ml) hai lần mỗi ngày và tăng lên đến liều điều trị khởi đầu 500 mg (5 ml) hai lần mỗi ngày sau 2 tuần. Liều này có thể tăng thêm 250 mg (2,5 ml) hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Liều tối đa là 1500 mg (15 ml) hai lần mỗi ngày.

Điều trị kết hợp cho người lớn (≥ 18 tuổi) và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng 50 kg trở lên:

Liều điều trị khởi đầu là 500 mg (5 ml) 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 1500 mg (15 ml) hai lần mỗi ngày. Có thể điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống 500 mg (5 ml) hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 đến 4 tuần.

Người cao tuổi (65 tuổi trở lên)

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*).

Để điều chỉnh liều dùng cần phải ước tính độ thanh thải creatinine của bệnh nhân (Cl_{Cr}) theo ml/phút dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với người lớn và thanh thiếu niên có cân nặng từ 50 kg trở lên tính theo công thức sau:

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

Tiếp theo, Cl_{Cr} được điều chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA) như sau:

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

Bảng điều chỉnh liều cho bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên nặng hơn 50 kg với chức năng thận suy giảm:

Nhóm	Độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73m ²)	Liều lượng và số lần dùng
Chức năng thận bình thường	> 80	500 đến 1500 mg (5 đến 15 ml) x 2 lần/ngày
Suy thận nhẹ	50 - 79	500 đến 1000 mg (5 đến 10 ml) x 2 lần/ngày
Suy thận trung bình	30 - 49	250 đến 750 mg (2,5 đến 7,5 ml) x 2 lần/ngày
Suy thận nặng	< 30	250 đến 500 mg (2,5 đến 5 ml) x 2 lần/ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối – đang phải thẩm phân ⁽¹⁾	-	500 đến 1000 mg (5 đến 10 ml) x 1 lần/ngày ⁽²⁾

(1) Liều tấn công khuyến cáo là 750 mg (7,5 ml) cho ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

(2) Liều bổ sung khuyến cáo là 250 đến 500 mg (2,5 ml đến 5 ml) sau khi thẩm phân.

TRẺ EM:

Bác sĩ nên kê đơn dạng bào chế và hàm lượng thuốc phù hợp nhất dựa theo tuổi, cân nặng và liều dùng. Thuốc levetiracetam dạng dung dịch uống được ưa thích để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tuổi. Ngoài ra, nên sử dụng dung dịch uống để điều trị ban đầu ở trẻ em cân nặng dưới 25kg, 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 dữ liệu sẵn có.

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 6 đến 23 tháng tuổi, trẻ em (2 đến 11 tuổi) và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng dưới 50 kg:

Liều điều trị khởi đầu là 10 mg/kg x 2 lần/ngày.

Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều lên tới 30 mg/kg x 2 lần/ngày. Mức độ điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống không nên vượt quá 10 mg/kg x 2 lần/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.

Khuyến cáo về liều dùng cho trẻ từ 6 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên:

Cân nặng	Liều khởi đầu: 10 mg/kg x 2 lần/ngày	Liều tối đa: 30 mg/kg x 2 lần/ngày
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) x 2 lần/ngày	180 mg (1,8 ml) x 2 lần/ngày
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) x 2 lần/ngày	300 mg (3 ml) x 2 lần/ngày
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) x 2 lần/ngày	450 mg (4,5 ml) x 2 lần/ngày
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) x 2 lần/ngày	600 mg (6 ml) x 2 lần/ngày
25 kg	250 mg (2,5 ml) x 2 lần/ngày	750 mg (7,5ml) x 2 lần/ngày
Từ 50 kg ⁽²⁾	500 mg (5 ml) x 2 lần/ngày	1500 mg (15 ml) x 2 lần/ngày

(1) Trẻ em 25 kg trở xuống tốt nhất nên bắt đầu điều trị với dung dịch uống levetiracetam 100 mg/ml.

(2) Liều dùng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 50 kg trở lên giống như ở người lớn.

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 1 đến dưới 6 tháng tuổi

Liều điều trị khởi đầu là 7 mg/kg x 2 lần/ngày.

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp, có thể tăng liều tới 21 mg/kg x 2 lần/ngày. Mức độ điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống không nên vượt quá 7 mg/kg x 2 lần/ngày cho mỗi 2 tuần. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Trẻ sơ sinh nên bắt đầu điều trị với dung dịch uống levetiracetam 100 mg/ml.

Khuyến cáo về liều dùng cho trẻ từ 1 tháng đến dưới 6 tháng tuổi:

Cân nặng	Liều khởi đầu: 7 mg/kg x 2 lần/ngày	Liều tối đa: 21 mg/kg x 2 lần/ngày
4 kg ⁽¹⁾	28 mg (0,3 ml) x 2 lần/ngày	84 mg (0,85 ml) x 2 lần/ngày
5 kg ⁽¹⁾	35 mg (0,35 ml) x 2 lần/ngày	105 mg (1,05 ml) x 2 lần/ngày
7 kg ⁽¹⁾	49 mg (0,5 ml) x 2 lần/ngày	147 mg (1,5 ml) x 2 lần/ngày

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_{Cr} theo ml/phút/1,73m² dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với thanh thiếu niên nhỏ và trẻ em, trẻ sơ sinh, sử dụng công thức sau (công thức của Schwartz):

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

$k_s = 0,45$ với trẻ sơ sinh 1 tháng tuổi đến 1 tuổi.

$k_s = 0,55$ với trẻ em dưới 13 tuổi và thanh thiếu niên nữ.

$k_s = 0,7$ ở thanh thiếu niên nam.

Điều chỉnh liều cho trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng dưới 50 kg với chức năng thận suy giảm:

Nhóm	Độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73m ²)	Liều lượng và số lần dùng ⁽¹⁾	
		Trẻ sơ sinh từ 1 tháng đến dưới 6 tháng tuổi	Trẻ nhỏ từ 6 tháng đến 23 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên nặng dưới 50 kg
Chức năng thận bình thường	> 80	7 đến 21 mg/kg (0,07 đến 0,21 ml/kg) x 2 lần/ngày	10 đến 30 mg/kg (0,1 đến 0,3 ml/kg) x 2 lần/ngày
Suy thận nhẹ	50 - 79	7 đến 14 mg/kg (0,07 đến 0,14 ml/kg) x 2 lần/ngày	10 đến 20 mg/kg (0,1 đến 0,2 ml/kg) x 2 lần/ngày
Suy thận trung bình	30 - 49	3,5 đến 10,5 mg/kg (0,035 đến 0,105 ml/kg) x 2 lần/ngày	5 đến 15 mg/kg (0,05 đến 0,15 ml/kg) x 2 lần/ngày
Suy thận nặng	< 30	3,5 đến 7 mg/kg (0,035 đến 0,07 ml/kg) x 2 lần/ngày	5 đến 10 mg/kg (0,05 đến 0,1 ml/kg) x 2 lần/ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối – đang phải thẩm phân ⁽¹⁾	-	7 đến 14 mg/kg (0,07 đến 0,14 ml/kg) x 1 lần/ngày ^{(2) (4)}	10 đến 20 mg/kg (0,1 đến 0,2 ml/kg) x 1 lần/ngày ^{(3) (5)}

(1) Nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam cho các trường hợp: dùng liều dưới 250 mg, hoặc không thể sử dụng nhiều viên nén levetiracetam để đạt được liều khuyến cáo, hoặc bệnh nhân không thể nuốt được.

(2) Nên dùng liều tấn công 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) cho ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

(3) Nên dùng liều tấn công 15 mg/kg (0,15 ml/kg) cho ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

(4) Sau khi thẩm phân, liều bổ sung khuyến cáo là 3,5 đến 7 mg/kg (0,035 đến 0,07 ml/kg).

(5) Sau khi thẩm phân, liều bổ sung khuyến cáo là 5 đến 10 mg/kg (0,05 đến 0,1 ml/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/1,73m².

Ngừng thuốc: Nếu phải ngưng điều trị với levetiracetam thì nên giảm liều dần dần (ví dụ ở người lớn và thanh thiếu niên cân nặng trên 50 kg: giảm 500 mg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 đến 4 tuần; ở trẻ lớn hơn 6 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên cân nặng dưới 50 kg: không nên giảm liều quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần; ở trẻ dưới 6 tháng tuổi: giảm liều không quá 7 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần).

CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống, có thể pha loãng trong một cốc nước hoặc bình sữa của trẻ. Có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Sau khi uống thuốc có thể sẽ cảm thấy vị hơi đắng của levetiracetam.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định trong trường hợp quá mẫn với levetiracetam hoặc các dẫn xuất khác của pyrrolidone hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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 phần “Liều lượng và Cách dùng”).

Tổn thương thận cấp tính: Việc sử dụng levetiracetam rất hiếm khi liên quan đến tổn thương thận cấp tính, với thời gian khởi phát từ vài ngày đến vài tháng.

Số lượng tế bào máu: Các trường hợp hiếm hoi về giảm số lượng tế bào máu liên quan đến sử dụng levetiracetam đã được báo cáo (bao gồm: giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu), thường xảy ra khi bắt đầu điều trị. Ở những bệnh nhân có thể trạng yếu, bị sốt, nhiễm trùng tái phát hoặc rối loạn đông máu được khuyến khích làm xét nghiệm công thức tế bào máu tổng quát.

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:

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, sự phát triển, chức năng nội tiết, tuổi dậy thì và chức năng sinh sản của trẻ em.

Cảnh báo tá dược:

Thành phần tá dược có methylparaben sodium, propylparaben sodium có thể gây ra phản ứng dị ứng (phản ứng có thể xảy ra chậm)

Thành phần tá dược có maltitol, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose không nên dùng thuốc này.

Trong 5 ml dung dịch uống ELPIS có chứa khoảng 6,5 mg natri (dưới 1 mmol natri), điều này về cơ bản được xem như không chứa natri.

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản: Phải hỏi ý kiến bác sĩ khi có ý định dùng levetiracetam cho phụ nữ có ý định mang thai. Như với tất cả các loại thuốc chống động kinh khác, tránh ngừng đột ngột khi sử dụng levetiracetam vì điều này có thể dẫn đến những cơn động kinh đột phát gây hậu quả nghiêm trọng cho người phụ nữ mang thai và thai nhi. Đơn trị liệu nên được ưu tiên nếu có thể, vì điều trị phối hợp bằng nhiều loại thuốc chống động kinh có thể gây nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy vào loại thuốc phối hợp.

Phụ nữ có thai:

Một lượng lớn dữ liệu nghiên cứu trên thị trường về phụ nữ mang thai được đơn trị liệu với levetiracetam (hơn 1800 ca, trong đó hơn 1500 ca dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ) không cho thấy một sự gia tăng đáng kể nguy cơ dị tật bẩm sinh nặng. Chỉ có bằng chứng hạn chế về sự phát triển thần kinh của trẻ khi tiếp xúc với levetiracetam đơn trị liệu trong tử cung mẹ. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học hiện nay (trên khoảng 100 trẻ em) không cho thấy sự tăng nguy cơ rối loạn hoặc chậm phát triển thần kinh của trẻ.

Levetiracetam có thể được sử dụng trong thai kỳ nếu thật cần thiết và phải được đánh giá cẩn thận. Trong trường hợp này cần 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 (giảm đến 60% nồng độ ban đầu trước khi có thai). Nên đảm bảo kiểm soát lâm sàng phù hợp cho phụ nữ mang thai điều trị bằng levetiracetam.

Phụ nữ 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 ảnh hưởng ít hoặc vừa phải lên 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. Khuyến 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ 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 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 gan. 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 là làm giảm độ thanh thải của methotrexate, dẫn đến tăng nồng độ methotrexate trong máu kéo dài đến mức có khả năng gây độc. Ở những

bệnh nhân điều trị đồng thời cả 2 thuốc này cần phải được theo dõi cẩn thận nồng độ levetiracetam và methotrexate trong máu.

Các thuốc tránh thai đường uống, digoxin và warfarin: Levetiracetam liều 1000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến được động học của các thuốc tránh thai đường uống (ethinylestradiol 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 được 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 được động học của levetiracetam.

Các thuốc nhuận tràng: Đã có báo cáo về việc giảm hiệu quả của levetiracetam khi dùng đồng thời với thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol. Do đó cần dùng macrogol cách xa một giờ trước hoặc sau khi dùng levetiracetam.

Thức ăn và đồ uống có cồn: Mức độ hấp thu của levetiracetam không bị ảnh hưởng bởi 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).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Theo các dữ liệu lâm sàng và dữ liệu sau khi lưu hành thuốc, 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.

Hồ sơ an toàn của levetiracetam giữa các nhóm tuổi (người lớn và trẻ em) với các chỉ định điều trị động kinh thường là tương tự nhau.

Các tác dụng không mong muốn trong bảng sau được xếp loại theo loại tần suất sử dụng quy ước sau: Rất thường gặp $\geq 1/10$, Thường gặp $\geq 1/100$ đến $<1/10$, Ít gặp $\geq 1/1000$ đến $<1/100$, Hiếm gặp $\geq 1/10000$ đến $<1/1000$, Rất hiếm gặp $<1/10000$.

Hệ cơ quan	Tần suất xảy ra – Tác dụng không mong muốn			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Các nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng			Nhiễm khuẩn
Rối loạn về 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				Hội chứng phát ban có 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	Thực hiện hành vi tự tử, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ, đau đầu	Cơ 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
Rối loạn về mắt			Nhìn đôi, nhìn mờ	
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt		



Rối loạn hô hấp, lồng ngực và 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
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban	Rụng tóc, chàm, ngứa	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng
Rối loạn cơ xương và hệ mô liên kết			Yếu cơ, đau cơ	Tiểu cơ vân, tăng creatine phosphokinase trong máu
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		Suy nhược, mệt mỏi		
Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật			Chấn thương	

Nguy cơ chán ăn cao hơn khi dùng topiramate đồng thời với levetiracetam.
Trong vài trường hợp bị 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.

Đối tượng trẻ em:

Theo các dữ liệu lâm sàng và dữ liệu sau khi lưu hành thuốc trên những bệnh nhân từ 1 tháng tuổi đến 16 tuổi cho thấy hồ sơ an toàn của levetiracetam giữa các nhóm tuổi (người lớn và trẻ em) với chỉ định điều trị động kinh thường là tương tự nhau, ngoại trừ các tác dụng không mong muốn về hành vi và tâm thần thường gặp ở trẻ em hơn ở người lớn. Ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 – 16 tuổi: nôn (rất thường gặp, 11,2%), kích động (thường gặp, 3,4%), thay đổi tâm trạng (thường gặp, 2,1%), cảm xúc không ổn định (thường gặp, 1,7%), dễ gây hấn (thường gặp, 8,2%), hành vi bất thường (thường gặp, 5,6%) và ngủ lịm (thường gặp, 3,9%) được báo cáo với tần suất nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi: khó chịu (rất thường gặp, 11,7%), mất điều hòa vận động (thường gặp, 3,3%) được báo cáo nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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.

Cách xử trí: Sau khi quá liều cấp có thể làm rỗng dạ dày bằng cách 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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ:

Dược lực học:

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

Mã ATC: N03AX14

Hoạt chất levetiracetam là dẫn xuất của pyrrolidone (đồng phân đối hình S của α -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 β -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

330570
CÔNG
CỐ PH
DƯỢC
AN T
8-TR

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.

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.

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 và sau 4 giờ sau khi dùng đối với dung dịch uống).

Người lớn và thanh thiếu niên:

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 1000 mg và sau liều lặp lại 1000 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 thải trong huyết tương ở người lớn là 7 ± 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 (4 đến 12 tuổi): Thời gian bán thải 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 (4-12 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 thải là khoảng 5 giờ. Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của thuốc là 1,1 ml/phút/kg.

06103
TY
IÁN
HẮM
IÊN
ĐỒ CHỮ

Trẻ sơ sinh và trẻ em (1 tháng tuổi đến 4 tuổi): Sau khi dùng một liều duy nhất (20 mg/kg) dung dịch uống levetiracetam 100 mg/ml cho trẻ em (1 tháng tuổi đến 4 tuổi) bị động kinh, levetiracetam được hấp thu nhanh chóng và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Kết quả dược động học cho thấy thời gian bán thải ngắn hơn (5,3 giờ) so với người lớn (7,2 giờ) và độ thanh thải nhanh hơn (1,5 ml/phút/kg) so với người lớn (0,96 ml/phút/kg).

Người cao tuổi: Thời gian bán thải tăng khoảng 40% (10 đến 11 giờ) ở người cao tuổi do suy giảm chức năng thận.

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.

Ở bệnh nhân người lớn bệnh thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán thải 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 20, 30, 50 ống x 5 ml

Hộp 20, 30, 50 gói x 5 ml

Hộp 20, 30, 50 ống x 10 ml

Hộp 20, 30, 50 gói x 10 ml

Hộp 1 chai x 30 ml (kèm dụng cụ phân liều)

Hộp 1 chai x 60 ml (kèm dụng cụ phân liều)

Hộp 1 chai x 100 ml (kèm dụng cụ phân liều)

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Chai thuốc sau khi mở nắp: Chỉ sử dụng trong 30 ngày.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại nhà máy:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 20 tháng 07 năm 2021

GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY



(Signature)
PhS. DS. Nguyễn Trung Hiếu