

29/1/2013

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 5/7/2013

Trileptal®
60 mg/ml
Oxcarbazepine
100 ml
Oral Suspension
Suspension zum Einnehmen
Suspensión oral
Suspension buvable

Trileptal®
60 mg/ml

Oxcarbazepine

Trileptal®
100 ml
Oral Suspension
Suspension zum Einnehmen
Suspensión oral
Suspension buvable

For oral use. Shake well before use.
The prescribed amount of oral suspension
should be withdrawn from the bottle using
the oral dosing syringe and the plastic
adapter supplied.
Use within 7 weeks after first opening the bottle.
Keep out of the reach and sight of children.
Zur oralen Anwendung. Vor Gebrauch gut schütteln.
Die vorgeschriebene Menge an Suspension ist
mit der beiliegenden Dosierrutsche unter
Benutzung des Plastikeinsatzes aus der Flasche
zu entnehmen.
Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 7 Wochen
verwenden.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Trileptal®
60 mg/ml

Oxcarbazepine

Trileptal®
60 mg/ml

100 ml
Oral Suspension
Suspension zum Einnehmen
Suspensión oral
Suspension buvable

NOVARTIS

100 ml
Oral Suspension
Suspension zum Einnehmen
Suspensión oral
Suspension buvable

Via oral.
Agitar bien antes de usar.
La cantidad prescrita de suspensión oral debe
extraerse del frasco utilizando la jeringa para
dosificación oral y el adaptador de plástico
incluidos en la caja.
Utilizar en el plazo de 7 semanas después
de abrir el frasco.
Mantener fuera del alcance y de la vista
de los niños.
Voie orale.
Bien agiter avant l'emploi.
La quantité prescrite de suspension sera prélevée
du flacon en utilisant la seringue doseuse et
l'adaptateur en plastique fournis.
A utiliser dans un délai de 7 semaines après
ouverture du flacon.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

NOVARTIS

100 ml
Oral Suspension
Suspension zum Einnehmen
Suspensión oral
Suspension buvable

1 ml contains/enthält/contiene/contient:
60 mg oxcarbazepine
Also includes/Sonstige Bestandteile/
También contiene/Contient également:
propylparahydroxybenzoate (E216),
methylparahydroxybenzoate (E218),
sorbitol, <0.1% ethanol

See leaflet for further information
Packungsbeilage beachten
Para mayor información consultar
el prospecto
Lire attentivement la notice

Oral syringe CE0086
Adapter CE
supplier Baxa
CE
Manufactured by
Delpharm Hünigues S.A.S., Hünigues, France
for Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland
Fabricado por
Delpharm Hünigues S.A.S., Hünigues, Francia
para Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

MFD:
Exp:
Lot:

Used Colors: black040 red185 blue544			Technical Colors: stanzform	
NOVARTIS Component No.: 1331491 U13 11 A/H Curr. Comp. No.: 33401 U13 04 A/H Presentation Type: U13 Comp. Description: FBOX TRILEPTAL SSP 60MG/ML 100ML 1x1 U13 Production Site: Delpharm Hünigues Printer/ Site Person Mail:	Typesetting Order/CTM-Owner: 221459A_GL Proof Nr./Date: sf - 2 - 07.06.11 Format: 67.0 x 67.0 x 143.5 mm Tech. Drawing No.: Security Edge Marks: Code No.: 11		SAP Order: 4028748 File Name: t1331491_u1311ah ZA: za1008316_000_01 ZDS: 1008316 117/000/01 Fonts used: HelveticaNeue, Libri3	Checking against manuscript according to SOP-0022667. To be signed by AWFps. Technical approval. To be signed by Manufacturing Site. Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case AWF is not used.
	Rondo Druck und Verpackung Gewerbeallee 11 CH-4123 Allschwil T +41 061/486 87 87 F +41 061/486 87 50		Smallest font size for continuous text (Pt): 8.0 Smallest font size for vector text on logo (mm): 8.3 Smallest font size for technical elements (mm): 1.5	

Free of varnish

Used Colors: black040 red185 blue544

Trileptal® 60 mg/ml
Oxcarbazepine
Oral Suspension
Suspension orale
Suspension buvable

NOVARTIS

Para uso oral/à utiliser bien avant de servir/à servir y giter al mismo tiempo.
La cantidad prescrita de suspensión oral debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral y el adaptador de plástico incluidos en la caja.
Utilizar en el plazo de 7 semanas después de abrir el frasco. Maintenir fuera del alcance y de la vista de los niños.

For oral use/Strike well before use/Press down while turning. The prescribed amount of oral suspension should be withdrawn, using the oral dosing syringe and the plastic adapter supplied.
Use within 7 weeks after first opening the bottle. Keep out of the reach and sight of children.
Vale oral/Bien agiter avant l'emploi/Remuer tout en pressant. La quantité prescrite de suspension sera prélevée du flacon en utilisant la seringue doseuse et l'adaptateur en plastique fournis. A utiliser dans un délai de 7 semaines après l'ouverture du flacon. Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

1 ml contains/contient/contient 60 mg oxcarbazepine
Also includes/Également contient/Contient également: propylparahydroxybenzoate (E 216), methylparahydroxybenzoate (E 218), sorbitol, <0.1 % ethanol.
Manufactured by: Delpharm Huningue S.A.S., Huningue, France
for Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland
Fabricado por Delpharm Huningue S.A.S., Huningue, Francia
para Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza U12 11 A/H - 13M 482



PHILIPPE DE POUGNADORESSE
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC

NOVARTIS		Typesetting Order/CTM-Owner: 221460A_GL		Technical Colors: staniform	
Component No.: 1331492 U12 11 A/H Curr. Comp. No.: 33403 U12 04 A/H Presentation Type: U12 Comp. Description: LABEL TRILEPTAL SSP 60MG/ML 1x1 U12		Proof Nr./Date: sf - 1 - 01.06.11		SAP Order: 4028749 File Name: t1331492_u1211ah_et	
Format: 126.0 x 50.0 mm Tech. Drawing No.: Security Edge Marks: Code No.: 115		ZAZ: ZDB: 1008356-181/000/01		Checking against manuscript according to SOP-0022667. To be signed by AWOps.	
Production Site: Delpharm Huningue Printer/ Site Person Mail:		Fonts used: FranklinGothicLTCom, Libr3 HelveticaNeue		Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.	
Rondo Druck und Verpackung Gewebestrasse 11 CH-4123 Allschwil T +41 061/486 87 87 F +41 061/486 87 50		Smallest font size for continuous text (Pt): 6.9 Smallest font size for vector text on logo (mm): 4.0 Smallest font size for technical elements (mm): 1.5		Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case AWF is not used.	



Rx - Thuốc bán theo đơn

Trileptal[®] hỗn dịch uống

Thuốc chống động kinh

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

1 ml hỗn dịch uống chứa 60 mg oxcarbazepine.

Tá dược: Mỗi ml còn chứa 0,30 mg propylparahydroxybenzoate (E216), 1,20 mg methylparahydroxybenzoate (E218), 250 mg sorbitol 70% lỏng (không kết tinh) và 0,9 mg ethanol.

Về danh mục tá dược đầy đủ, xem phần TÁ DƯỢC.

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch uống.

Hỗn dịch uống màu trắng nhạt đến nâu đỏ nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Trileptal được chỉ định để điều trị các cơn động kinh cục bộ có hoặc không có các cơn động kinh co cứng- giật rung phát triển toàn thể thứ phát.

Trileptal được chỉ định để sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu bổ trợ cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Trong đơn trị liệu và trị liệu bổ trợ, điều trị với Trileptal được khởi đầu bằng một liều có hiệu quả lâm sàng chia làm 2 lần. Có thể tăng liều tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Khi thay thế các thuốc chống động kinh khác bằng Trileptal, nên giảm dần dần liều thuốc chống động kinh dùng đồng thời lúc bắt đầu điều trị bằng Trileptal. Trong trị liệu bổ trợ, vì tổng lượng thuốc chống động kinh trên bệnh nhân tăng nên có thể cần phải giảm liều các thuốc chống động kinh dùng đồng thời và/hoặc tăng liều Trileptal chậm hơn (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Trileptal có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Nên kê đơn hỗn dịch uống Trileptal theo mililit (xem bảng chuyển đổi dưới đây từ liều miligam thành mililit). Liều được kê đơn bằng mililit được làm tròn đến 0,5 ml gần nhất.

Các liều được nêu trong bảng dưới đây chỉ có thể áp dụng cho bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên. Những liều này được sử dụng 2 lần/ngày.

Liều tính bằng miligam (dùng 2 lần/ngày)	Liều tính bằng mililit (dùng 2 lần/ngày)
45 - 75 mg	1,0 ml
76 - 105 mg	1,5 ml
106 - 135 mg	2,0 ml
136 - 165 mg	2,5 ml
166 - 195 mg	3,0 ml
196 - 225 mg	3,5 ml
226 - 255 mg	4,0 ml
256 - 285 mg	4,5 ml
286 - 315 mg	5,0 ml
316 - 345 mg	5,5 ml
346 - 375 mg	6,0 ml
376 - 405 mg	6,5 ml
406 - 435 mg	7,0 ml
436 - 465 mg	7,5 ml
466 - 495 mg	8,0 ml
496 - 525 mg	8,5 ml
526 - 555 mg	9,0 ml
556 - 585 mg	9,5 ml
586 - 615 mg	10,0 ml
616 - 645 mg	10,5 ml
646 - 675 mg	11,0 ml
676 - 705 mg	11,5 ml
706 - 735 mg	12,0 ml
736 - 765 mg	12,5 ml
766 - 795 mg	13,0 ml
796 - 825 mg	13,5 ml
826 - 855 mg	14,0 ml
856 - 885 mg	14,5 ml
886 - 915 mg	15,0 ml
916 - 945 mg	15,5 ml
946 - 975 mg	16,0 ml
976 - 1.005 mg	16,5 ml
1.006 - 1.035 mg	17,0 ml
1.036 - 1.065 mg	17,5 ml
1.066 - 1.095 mg	18,0 ml
1.096 - 1.125 mg	18,5 ml
1.126 - 1.155 mg	19,0 ml
1.156 - 1.185 mg	19,5 ml
1.186 - 1.215 mg	20,0 ml

Trước khi dùng hỗn dịch uống Trileptal, nên lắc kỹ chai thuốc và chuẩn bị liều dùng ngay sau đó. Nên sử dụng ống bơm thuốc uống được cung cấp để rút lượng hỗn dịch

uống đã được kê đơn từ chai thuốc. Có thể uống trực tiếp hỗn dịch uống Trileptal từ ống bơm thuốc uống hoặc có thể pha trong một ly nước nhỏ ngay trước khi dùng. Sau mỗi lần dùng, đặt nắp chai lại và lau bên ngoài ống bơm thuốc uống bằng một khăn giấy khô, sạch.

Hỗn dịch uống Trileptal và viên nén bao phim Trileptal có thể dùng thay đổi cho nhau với liều tương đương.

Những khuyến cáo liều dùng sau áp dụng cho tất cả bệnh nhân không bị suy giảm chức năng thận (xem phần **Các đặc tính dược động học**). Không cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương để tối ưu hóa liệu pháp Trileptal.

Người lớn

Đơn trị liệu

Nên bắt đầu Trileptal với liều 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày) chia làm 2 lần. Nếu được chỉ định trên lâm sàng, có thể tăng liều thêm một lượng tăng tối đa là 600 mg/ngày cách khoảng chừng mỗi tuần kể từ liều khởi đầu cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn. Đã ghi nhận hiệu quả điều trị ở các liều từ 600 mg/ngày đến 2.400 mg/ngày.

Các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng ở bệnh nhân không phải đang được điều trị bằng thuốc chống động kinh đã cho thấy liều có hiệu quả là 1.200 mg/ngày; tuy nhiên, liều 2.400 mg/ngày đã được chứng minh là có hiệu quả ở bệnh nhân kháng trị hơn được chuyển từ đơn trị liệu bằng các thuốc chống động kinh khác sang đơn trị liệu bằng Trileptal.

Trong một cơ sở bệnh viện có kiểm soát, liều dùng tăng đến 2.400 mg/ngày đã đạt được sau 48 giờ.

Trị liệu bổ trợ

Nên bắt đầu Trileptal với liều 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày) chia làm 2 lần. Nếu được chỉ định trên lâm sàng, có thể tăng liều thêm một lượng tăng tối đa là 600 mg/ngày cách khoảng chừng mỗi tuần kể từ liều khởi đầu cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn. Đã ghi nhận hiệu quả điều trị ở các liều từ 600 mg/ngày đến 2.400 mg/ngày.

Trong một thử nghiệm điều trị bổ trợ có đối chứng, các liều hàng ngày từ 600-2.400 mg/ngày đã được chứng minh là có hiệu quả, mặc dù hầu hết bệnh nhân đã không thể dung nạp được liều 2.400 mg/ngày nếu không giảm liều thuốc chống động kinh dùng đồng thời, chủ yếu là do các biến cố bất lợi liên quan đến hệ thần kinh trung ương (CNS). Liều hàng ngày trên 2.400 mg/ngày chưa được nghiên cứu có hệ thống trong các thử nghiệm lâm sàng.

Người cao tuổi

Khuyến cáo nên điều chỉnh liều ở người cao tuổi có tổn thương chức năng thận (xem 'Bệnh nhân suy thận'). Đối với bệnh nhân có nguy cơ giảm natri huyết, xem phần **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**.

Trẻ em

Trong đơn trị liệu và trị liệu bổ trợ, nên bắt đầu dùng Trileptal với liều 8-10 mg/kg/ngày chia làm 2 lần. Trong trị liệu bổ trợ, đã ghi nhận hiệu quả điều trị ở liều duy trì trung bình khoảng 30 mg/kg/ngày. Nếu được chỉ định trên lâm sàng, có thể tăng liều thêm một lượng tăng tối đa 10 mg/kg/ngày cách khoảng chừng mỗi tuần kể từ liều khởi đầu cho đến liều tối đa là 46 mg/kg/ngày để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn (xem phần **Các đặc tính dược động học**).

Trileptal được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em từ 6 tuổi trở lên. Tính an toàn và hiệu quả đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bao gồm khoảng 230 trẻ em dưới 6 tuổi (trở xuống đến 1 tháng). Không khuyến cáo sử dụng Trileptal cho trẻ em dưới 6 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả chưa được chứng minh đầy đủ.

Tất cả các khuyến cáo liều dùng ở trên (người lớn, người cao tuổi và trẻ em) đều dựa vào các liều đã nghiên cứu trong những thử nghiệm lâm sàng đối với tất cả các nhóm tuổi. Tuy nhiên, có thể xem xét các liều khởi đầu thấp hơn khi thích hợp.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Trileptal chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần **Các đặc tính dược động học**).

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy chức năng thận (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút), nên bắt đầu trị liệu Trileptal với liều bằng một nửa liều khởi đầu thường dùng (300 mg/ngày) và tăng liều theo những khoảng cách ít nhất là từng tuần để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn (xem phần **Các đặc tính dược động học**).

Việc tăng liều ở bệnh nhân suy thận có thể đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận hơn.

CHÓNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Quá mẫn

Phản ứng quá mẫn loại I (xảy ra tức thì) bao gồm nổi ban, ngứa, nổi mề đay, phù mạch và các báo cáo về phản vệ đã nhận được trong giai đoạn hậu mãi. Đã có báo cáo về các trường hợp phản vệ và phù mạch bao gồm cả thanh quản, thanh môn, môi và mí mắt ở bệnh nhân sau khi uống các liều Trileptal đầu tiên hoặc các liều kế tiếp. Nếu bệnh nhân gặp các phản ứng này sau khi điều trị bằng Trileptal, phải ngừng dùng thuốc và bắt đầu điều trị bằng một thuốc thay thế.

Nên báo cho những bệnh nhân đã từng bị phản ứng quá mẫn với carbamazepine là khoảng 25-30% số bệnh nhân này có thể có phản ứng quá mẫn với Trileptal (ví dụ phản ứng da nặng) (xem phần **Tác dụng không mong muốn**).

Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản ứng quá mẫn ở nhiều cơ quan cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân không có tiền sử quá mẫn với carbamazepine. Những phản ứng này có thể ảnh hưởng đến da, gan, máu và hệ bạch huyết hoặc các cơ quan khác, xảy ra riêng lẻ hoặc kết hợp với nhau trong bệnh cảnh phản ứng toàn thân (xem phần **Tác dụng không mong muốn**). Nói chung, nếu có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý phản ứng quá mẫn, phải ngừng dùng Trileptal ngay lập tức.

Tác dụng trên da

Đã có báo cáo trong trường hợp rất hiếm gặp về các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) và ban đỏ đa dạng liên quan với việc sử dụng Trileptal. Bệnh nhân bị các phản ứng da nghiêm trọng có thể cần phải nhập viện vì các tình trạng này có thể đe dọa tính mạng và trong trường hợp rất hiếm có thể gây tử vong. Các trường hợp liên quan đến Trileptal xảy ra ở cả trẻ em và người lớn. Thời gian khởi phát trung bình là 19 ngày. Vài trường hợp riêng lẻ có tái phát phản ứng da nghiêm trọng khi dùng lại Trileptal đã được báo cáo. Những bệnh nhân phát sinh một phản ứng da với Trileptal phải được đánh giá tức thì và ngừng dùng Trileptal ngay lập tức trừ khi phát ban rõ ràng là không liên quan đến thuốc. Trong trường hợp ngừng điều trị, nên xem xét thay thế Trileptal bằng thuốc chống động kinh khác để tránh các cơn động kinh do ngừng thuốc. Không nên bắt đầu lại ở những bệnh nhân ngừng điều trị do phản ứng quá mẫn (xem phần **Chống chỉ định**).

Allele của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) HLA-B*1502 – ở các nhóm dân số người Hán Trung Quốc, người Thái Lan và người châu Á khác

HLA-B*1502 ở những người có nguồn gốc người Hán Trung Quốc và Thái Lan đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ với nguy cơ phát sinh những phản ứng da nặng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS) khi được điều trị bằng carbamazepine. Cấu trúc hóa học của oxcarbazepine tương tự như carbamazepine và có thể là bệnh nhân dương tính với HLA-B*1502 cũng có thể có nguy cơ bị hội chứng Stevens-Johnson sau khi điều trị bằng oxcarbazepine. Có một số dữ liệu cho thấy có sự liên quan như vậy đối với oxcarbazepine. Tỷ lệ người mang HLA-B*1502 là khoảng 10% ở các nhóm dân số người Hán Trung Quốc và người Thái Lan. Bất cứ khi nào có thể, nên sàng lọc những người nói trên về allele này trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine hoặc một hoạt chất có liên quan về mặt hóa học. Nếu bệnh nhân thuộc những nguồn gốc này có kết quả xét nghiệm dương tính với allele HLA-

B*1502, có thể xem xét sử dụng oxcarbazepine nếu lợi ích được cho là vượt quá nguy cơ.

Do tỷ lệ của allele này ở các nhóm dân số người châu Á (ví dụ trên 15% ở nhóm dân số người Philippine và người Malaysia), có thể xem xét thử nghiệm về di truyền ở các nhóm dân số có nguy cơ về sự hiện diện của HLA-B*1502.

Tỷ lệ của allele HLA-B*1502 không đáng kể ở các nhóm dân số gốc châu Âu, châu Phi, Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha được lấy mẫu và ở các nhóm dân số người Nhật và người Hàn quốc (< 1%).

Allele HLA-A*3101 – các nhóm dân số gốc châu Âu và người Nhật

Có một số dữ liệu cho thấy HLA-A*3101 có liên quan với tăng nguy cơ các phản ứng phụ ở da do carbamazepine bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin (DRESS) hoặc ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ít nặng hơn và ban dát sần ở người gốc châu Âu và người Nhật.

Tần suất allele HLA-A*3101 rất khác nhau giữa các nhóm chủng tộc. Allele HLA-A*3101 có tỷ lệ 2-5% ở các nhóm dân số châu Âu và khoảng 10% ở nhóm dân số người Nhật.

Sự hiện diện của allele HLA-A*3101 có thể làm tăng nguy cơ bị phản ứng da do carbamazepine (hầu hết ít nặng) từ 5,0% ở nhóm dân số nói chung đến 26,0% ở các đối tượng người gốc châu Âu, trong khi không có allele HLA-A*3101 có thể làm giảm nguy cơ này từ 5,0% xuống còn 3,8%.

Chưa có đầy đủ dữ liệu hỗ trợ cho khuyến cáo sàng lọc tìm HLA-A*3101 trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine hoặc các hợp chất có liên quan về mặt hóa học.

Nếu bệnh nhân gốc người châu Âu hoặc người Nhật đã biết dương tính với allele HLA-A*3101, có thể xem xét sử dụng carbamazepine hoặc các hợp chất có liên quan về mặt hóa học nếu lợi ích được cho là vượt quá nguy cơ.

Giảm natri huyết

Nồng độ natri trong huyết thanh dưới 125 mmol/l, thường không có triệu chứng và không cần chỉnh liều điều trị đã được quan sát thấy ở 2,7% bệnh nhân điều trị bằng Trileptal. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nồng độ natri trong huyết thanh trở về bình thường khi giảm liều, ngừng dùng Trileptal hoặc bệnh nhân được điều trị bảo tồn (ví dụ hạn chế thu nhận dịch). Ở những bệnh nhân có bệnh thận từ trước liên quan với natri thấp hoặc bệnh nhân được điều trị phối hợp với các thuốc làm giảm natri (ví dụ thuốc lợi tiểu, desmopressin) cũng như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) (ví dụ indometacin), nên định lượng nồng độ natri huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị. Sau đó, nên định lượng nồng độ natri huyết thanh sau khoảng 2 tuần rồi theo các khoảng cách từng tháng trong 3 tháng đầu điều trị, hoặc theo yêu cầu của lâm sàng. Đặc biệt những yếu tố nguy cơ này có thể xảy đến cho bệnh nhân cao tuổi. Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng Trileptal mà bắt đầu



dùng thuốc làm giảm natri thì cần tiến hành kiểm tra natri theo cách như trên. Nói chung, nếu các triệu chứng lâm sàng gợi ý có giảm natri huyết khi đang dùng Trileptal (xem phần **Tác dụng không mong muốn**) thì có thể phải xem xét định lượng natri huyết thanh. Đối với những bệnh nhân khác, có thể đánh giá natri huyết thanh như là một phần của các nghiên cứu thường quy trong phòng thí nghiệm.

Tất cả các bệnh nhân suy giảm chức năng tim và suy tim thứ phát cần được kiểm tra cân nặng thường xuyên để xác định sự ứ dịch. Trong trường hợp ứ dịch hoặc tình trạng tim xấu đi, cần kiểm tra natri huyết thanh. Nếu thấy giảm natri huyết thì biện pháp xử trí quan trọng là hạn chế dùng nước. Vì trong rất hiếm trường hợp, oxcarbazepine có thể dẫn đến suy yếu dẫn truyền tim, cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền có từ trước (ví dụ bloc nhĩ thất, loạn nhịp).

Chức năng gan

Rất hiếm gặp viêm gan đã được báo cáo, hầu hết trường hợp đều được xử trí dễ dàng. Nếu nghi ngờ viêm gan, cần đánh giá chức năng gan và nên xem xét ngừng dùng Trileptal.

Tác dụng về huyết học

Đã có báo cáo trong trường hợp rất hiếm về chứng mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản và giảm toàn thể huyết cầu ở những bệnh nhân được điều trị bằng Trileptal theo kinh nghiệm hậu mãi (xem phần **Tác dụng không mong muốn**).

Nên xem xét ngừng dùng thuốc nếu có bất kỳ dấu hiệu nào về suy tủy xương đáng kể.

Hành vi tự tử

Đã có báo cáo về ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử ở 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 với giả được cũng cho thấy tăng nhẹ nguy cơ về ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này và các dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng tăng nguy cơ đối với oxcarbazepine.

Vì vậy cần phải theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu của ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử và nên xem xét điều trị thích hợp. Nên khuyên bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) tìm kiếm sự tư vấn y tế nếu xuất hiện ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử.

Thuốc tránh thai hormone

Phải cảnh báo cho bệnh nhân nữ trong tuổi sinh đẻ là việc dùng đồng thời Tripleptal với các thuốc tránh thai hormone có thể làm mất hiệu quả của loại thuốc tránh thai này (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**). Khuyến cáo sử dụng các dạng tránh thai khác không phải hormone khi đang dùng Trileptal.

Rượu

Nên thận trọng khi uống rượu kết hợp với việc điều trị bằng Trileptal do có thể tăng tác dụng làm buồn ngủ.

Ngừng dùng thuốc

Cũng như với tất cả các thuốc chống động kinh khác, nên ngừng Trileptal từ từ để giảm thiểu khả năng tăng tần suất cơn động kinh.

Các thân trong khác

Hỗn dịch uống Trileptal chứa ethanol dưới 100 mg mỗi liều. Thuốc còn chứa các parabene có thể gây phản ứng dị ứng (có thể là dị ứng chậm). Thuốc còn chứa sorbitol, vì vậy không nên dùng cho bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Gây cảm ứng enzyme

In vitro và *in vivo*, oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của nó (dẫn xuất monohydroxy, MHD) là những chất gây cảm ứng yếu các enzyme cytochrome P450 CYP3A4 và CYP3A5 chịu trách nhiệm đối với việc chuyển hóa một số rất lớn các loại thuốc, ví dụ thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ ciclosporin, tacrolimus), thuốc tránh thai dạng uống (xem dưới đây) và một số thuốc chống động kinh khác (ví dụ carbamazepine) dẫn đến giảm nồng độ của những thuốc này trong huyết tương (xem bảng dưới đây tóm tắt kết quả của các thuốc chống động kinh khác).

In vitro, oxcarbazepine và MHD là những chất gây cảm ứng yếu UDP-glucuronyl transferase (chưa rõ tác dụng trên các enzyme đặc hiệu trong họ enzyme này). Vì vậy, *in vivo* oxcarbazepine và MHD có thể có tác dụng gây cảm ứng nhẹ trên sự chuyển hóa của các thuốc chủ yếu được thải trừ do sự liên hợp thông qua UDP-glucuronyl transferase. Khi bắt đầu điều trị bằng Trileptal hoặc khi thay đổi liều, có thể mất 2-3 tuần để đạt được cấp độ mới về cảm ứng.

Trong trường hợp ngừng điều trị bằng Trileptal, có thể cần phải giảm liều các thuốc dùng đồng thời và nên quyết định dựa trên sự theo dõi trên lâm sàng và/hoặc nồng độ trong huyết tương. Sự cảm ứng có thể giảm dần dần sau 2-3 tuần sau khi ngừng điều trị.

Thuốc tránh thai hormone: Trileptal đã được biết là có ảnh hưởng trên hai thành phần là ethinylestradiol (EE) và levonorgestrel (LNG) của một thuốc tránh thai dạng uống. Các trị số diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của EE giảm 48-52% và của LNG giảm 32-52%. Vì vậy, dùng đồng thời Trileptal với các thuốc tránh thai hormone có thể làm mất hiệu quả của các thuốc tránh thai này (xem phần **Cảnh báo**

note

và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Nên dùng một phương pháp tránh thai đáng tin cậy khác.

Ức chế enzyme

Oxcarbazepine và MHD ức chế CYP2C19. Vì vậy có thể xảy ra tương tác khi dùng kết hợp Trileptal liều cao với các thuốc chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C19 (ví dụ phenytoin). Nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng lên đến 40% khi Trileptal được dùng với các liều trên 1.200 mg/ngày (xem bảng dưới đây tóm tắt kết quả với các thuốc chống động kinh khác). Trong trường hợp này có thể cần phải giảm liều phenytoin dùng kết hợp (xem phần **Liều lượng và cách dùng**).

Các thuốc chống động kinh khác

Những tương tác tiềm năng giữa Trileptal và các thuốc chống động kinh khác đã được đánh giá qua các nghiên cứu lâm sàng. Ảnh hưởng của những tương tác này đến diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình và nồng độ thấp nhất trong huyết tương (C_{min}) được tóm tắt trong bảng sau đây.

Tóm tắt về tương tác của thuốc chống động kinh với Trileptal

Thuốc chống động kinh	Ảnh hưởng của Trileptal đến thuốc chống động kinh	Ảnh hưởng của thuốc chống động kinh đến MHD
Dùng kết hợp	Nồng độ	Nồng độ
Carbamazepine	Giảm 0 - 22% (tăng 30% về carbamazepine-epoxide)	Giảm 40%
Clobazam	Chưa được nghiên cứu	Không ảnh hưởng
Felbamate	Chưa được nghiên cứu	Không ảnh hưởng
Lamotrigine	Giảm nhẹ*	Không ảnh hưởng
Phenobarbitone	Tăng 14 - 15%	Giảm 30 - 31%
Phenytoin	Tăng 0 - 40%	Giảm 29 - 35%
Valproic acid	Không ảnh hưởng	Giảm 0 - 18%

* Kết quả sơ bộ cho thấy oxcarbazepine có thể dẫn đến giảm nồng độ lamotrigine, có thể có tầm quan trọng ở trẻ em, nhưng tiềm năng tương tác của oxcarbazepine dường như thấp hơn đã ghi nhận với các thuốc gây cảm ứng enzyme dùng đồng thời (carbamazepine, phenobarbitone và phenytoin).

Những thuốc gây cảm ứng mạnh các enzyme cytochrome P450 (tức là carbamazepine, phenytoin và phenobarbitone) đã cho thấy làm giảm nồng độ MHD trong huyết tương (29-40%) ở người lớn, trẻ em từ 4-12 tuổi, độ thanh thải MHD tăng khoảng 35% khi dùng một trong 3 thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme so với đơn trị liệu. Điều trị đồng Trileptal và lamotrigine có liên quan với tăng nguy cơ các phản ứng phụ (buồn nôn, buồn ngủ, chóng mặt và nhức đầu). Khi dùng đồng

thời một hoặc vài thuốc chống động kinh với Trileptal, có thể cần phải xem xét điều chỉnh liều cẩn thận và/hoặc theo dõi nồng độ trong huyết tương trên cơ sở từng trường hợp, đặc biệt là ở bệnh nhi được điều trị đồng thời với lamotrigine.

Chưa quan sát thấy sự tự cảm ứng với Trileptal.

Các tương tác thuốc khác

Cimetidine, erythromycin, viloxazine, warfarin và dextropropoxyphene không có tác dụng trên được động học của MHD.

Tương tác giữa oxcarbazepine và thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOI) về mặt lý thuyết có thể dựa trên mối liên quan về cấu trúc của oxcarbazepine với thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng đã được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng và không quan sát thấy tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng.

Sự kết hợp lithium và oxcarbazepine có thể làm tăng độc tính đối với thần kinh.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Nguy cơ liên quan với bệnh động kinh và các thuốc chống động kinh nói chung:

Người ta đã chứng minh rằng ở con của phụ nữ bị động kinh, tỷ lệ dị tật cao hơn gấp 2 – 3 lần so với tỷ lệ khoảng 3% ở nhóm dân số nói chung. Ở nhóm đối tượng được điều trị, đã ghi nhận tăng dị tật khi dùng đa trị liệu, tuy nhiên mức độ mà việc điều trị và/hoặc bệnh chịu trách nhiệm chưa được làm sáng tỏ.

Hơn nữa, không được gián đoạn việc điều trị bằng thuốc chống động kinh có hiệu quả vì sự tăng nặng bệnh sẽ có hại cho cả người mẹ và thai nhi.

Nguy cơ liên quan với oxcarbazepine:

Các dữ liệu lâm sàng về việc dùng thuốc trong thời kỳ mang thai vẫn chưa đầy đủ để đánh giá khả năng gây quái thai của oxcarbazepine. Trong các nghiên cứu ở động vật, đã quan sát thấy tăng tử vong phôi, chậm phát triển và dị dạng phôi khi dùng mức liều gây độc cho động vật mẹ (xem phần **Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**).

Cần lưu ý đến những điều sau đây:

- Nếu người phụ nữ đang dùng Trileptal mà có thai hoặc dự định có thai, nên đánh giá lại cẩn thận việc sử dụng sản phẩm này. Nên dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả và nên ưu tiên dùng đơn trị liệu bất cứ khi nào có thể, ít nhất là trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

- Bệnh nhân phải được tư vấn về khả năng tăng nguy cơ dị dạng và có cơ hội được sàng lọc trước khi sinh.
- Trong thời kỳ mang thai, không được gián đoạn việc điều trị bằng thuốc chống động kinh oxcarbazepine có hiệu quả vì sự tăng nặng bệnh sẽ có hại cho cả người mẹ và thai nhi.

Theo dõi và phòng ngừa:

Các thuốc chống động kinh có thể góp phần gây ra thiếu hụt acid folic là nguyên nhân có thể góp phần gây dị tật thai nhi. Khuyến cáo nên dùng bổ sung acid folic trước và trong thời kỳ mang thai. Do hiệu quả của việc bổ sung này chưa được chứng minh, có thể thực hiện một chẩn đoán đặc biệt trước khi sinh ngay cả đối với người phụ nữ đã được điều trị bổ sung bằng acid folic.

Dữ liệu từ một số lượng phụ nữ hạn chế cho thấy nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của oxcarbazepine trong huyết tương là dẫn xuất 10-monohydroxy (MHD) có thể giảm dần trong suốt thai kỳ. Khuyến cáo nên theo dõi đáp ứng lâm sàng cẩn thận ở phụ nữ đang được điều trị bằng Trileptal trong thời kỳ mang thai để bảo đảm duy trì việc kiểm soát đầy đủ cơn động kinh. Nên xem xét xác định những thay đổi về nồng độ MHD trong huyết tương. Nếu liều dùng đã được tăng lên trong thời kỳ mang thai, cũng có thể cần phải xem xét theo dõi nồng độ MHD trong huyết tương sau khi sinh.

Ở trẻ sơ sinh:

Đã có báo cáo về các rối loạn chảy máu ở trẻ sơ sinh do các thuốc chống động kinh. Để phòng ngừa, nên dùng vitamin K₁ như một biện pháp phòng ngừa trong vài tuần cuối của thai kỳ và cho trẻ sơ sinh.

Cho con bú

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa của nó (MHD) được bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ nồng độ sữa/huyết tương 0,5 được tìm thấy đối với cả hai chất. Chưa rõ những ảnh hưởng trên trẻ tiếp xúc với Trileptal theo con đường này. Vì vậy, không nên dùng Trileptal trong thời gian cho con bú.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Việc sử dụng Trileptal có liên quan đến các phản ứng phụ như chóng mặt hoặc buồn ngủ (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Vì vậy, nên khuyên bệnh nhân là khả năng về thể chất và/hoặc tinh thần cần thiết cho vận hành máy móc hoặc lái xe có thể bị suy giảm.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất là buồn ngủ, nhức đầu, chóng mặt, song thị, buồn nôn, nôn và mệt mỏi xảy ra ở hơn 10% bệnh nhân.

Dữ liệu về các tác dụng không mong muốn theo hệ cơ quan của cơ thể dựa trên những phản ứng phụ từ những thử nghiệm lâm sàng đã được đánh giá là liên quan với Trileptal. Ngoài ra, các báo cáo có ý nghĩa lâm sàng về phản ứng phụ từ các chương trình với bệnh nhân được xác định và kinh nghiệm hậu mãi cũng đã được tính đến.

Ước tính về tần suất: rất thường gặp: $\geq 1/10$; thường gặp: $\geq 1/100 - < 1/10$; ít gặp: $\geq 1/1.000 - < 1/100$; hiếm gặp: $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$; rất hiếm gặp: $< 1/10.000$; không rõ: không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có.*

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết Ít gặp Rất hiếm gặp Không rõ	giảm bạch cầu. giảm tiểu cầu. suy tủy xương, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính.
Rối loạn hệ miễn dịch Rất hiếm gặp Không rõ	quá mẫn [#] phản ứng phản vệ, phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS)* [*] .
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng Thường gặp Rất hiếm gặp Không rõ	giảm natri huyết giảm natri huyết liên quan với các dấu hiệu và triệu chứng như co giật, lú lẫn, giảm mức độ ý thức, bệnh não (xem thêm Rối loạn hệ thần kinh về các tác dụng không mong muốn cộng thêm), rối loạn thị giác (ví dụ nhìn mờ), nôn, buồn nôn [†] . giảm năng tuyến giáp
Rối loạn tâm thần Thường gặp	trạng thái lú lẫn, trầm cảm, lãnh đạm, kích động (ví dụ bồn chồn), cảm xúc không ổn định.
Rối loạn hệ thần kinh Rất thường gặp Thường gặp	buồn ngủ, nhức đầu, choáng váng mất điều hòa, run, rung giật nhãn cầu, rối loạn sự chú ý, quên.
Rối loạn mắt Rất thường gặp Thường gặp	song thị. nhìn mờ, rối loạn thị giác.

* Theo xếp loại về tần suất CIOMS III

Rối loạn tai và mê đạo Thường gặp	chóng mặt.
Rối loạn tim Rất hiếm gặp	loạn nhịp, bloc nhĩ thất.
Rối loạn mạch Không rõ	tăng huyết áp.
Rối loạn tiêu hóa Rất thường gặp Thường gặp Rất hiếm gặp	buồn nôn, nôn. tiêu chảy, táo bón, đau bụng. viêm tụy và/hoặc tăng lipase và/hoặc tăng amylase.
Rối loạn gan mật Rất hiếm gặp	viêm gan.
Rối loạn da và mô dưới da Thường gặp Ít gặp Rất hiếm gặp	phát ban, rụng tóc, mụn trứng cá. nổi mề đay. phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban đỏ đa dạng (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).
Không rõ	ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)* *
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương Rất hiếm gặp	lupus ban đỏ hệ thống.
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc Rất thường gặp Thường gặp	mệt mỏi. suy nhược.
Xét nghiệm Ít gặp Không rõ	tăng enzyme gan, tăng phosphatase kiềm trong máu. giảm T4 (ý nghĩa lâm sàng không rõ)

[†] Giảm natri huyết có ý nghĩa lâm sàng rất hiếm gặp (natri <125 mmol/l) có thể phát sinh trong khi dùng Trileptal. Trường hợp này thường xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị bằng Trileptal, mặc dù có những bệnh nhân có natri huyết thanh < 125 mmol/L lần đầu tiên hơn 1 năm sau khi khởi đầu điều trị (xem phần **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

**** Các phản ứng phụ của thuốc từ các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn (không rõ tần suất):** Các phản ứng phụ của thuốc sau đây có nguồn gốc từ kinh nghiệm hậu mãi với Trileptal thông qua các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn. Vì những phản ứng này đã được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số

Handwritten signature

có quy mô không xác định, không thể ước tính đáng tin cậy về tần suất, vì vậy được phân loại là không rõ.

Quá mẫn (bao gồm cả quá mẫn nhiều cơ quan) được đặc trưng bởi các đặc điểm như phát ban, sốt. Các cơ quan hoặc hệ thống có thể bị ảnh hưởng như máu và hệ bạch huyết (ví dụ tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, lách to), gan (ví dụ xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan), cơ và khớp (ví dụ sưng khớp, đau cơ, đau khớp), hệ thần kinh (ví dụ. bệnh não gan), thận (ví dụ protein niệu, viêm thận kẽ, suy thận), phổi (ví dụ khó thở, phù phổi, hen, co thắt phế quản, bệnh phổi kẽ), phù mạch.

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương

Đã có báo cáo về giảm mật độ xương, giảm xương, loãng xương và gãy xương ở bệnh nhân đang điều trị dài hạn bằng Trileptal. Cơ chế Trileptal ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của xương chưa được xác định.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Một số trường hợp riêng lẻ về quá liều đã được báo cáo. Liều tối đa đã được dùng là khoảng 24.000 mg. Tất cả bệnh nhân đã phục hồi bằng điều trị triệu chứng. Các triệu chứng quá liều bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn, tăng vận động, hạ natri máu, mất điều hòa và rung giật nhãn cầu. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ thích hợp. Nên xem xét loại bỏ thuốc bằng rửa dạ dày và/hoặc bất hoạt thuốc bằng cách dùng than hoạt.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Tác dụng dược lý

Hoạt tính dược lý của oxcarbazepine chủ yếu thực hiện qua chất chuyển hóa (MHD) (xem phần **Các đặc tính dược động học**). Cơ chế tác dụng của oxcarbazepine và MHD được cho là chủ yếu dựa trên việc chặn kênh natri nhạy cảm điện thế, do đó dẫn đến ổn định màng thần kinh bị quá kích thích, ức chế sự phóng điện lặp lại ở tế bào thần kinh và làm giảm sự lan truyền các xung động qua synap. Ngoài ra, sự dẫn truyền kali tăng và sự điều biến kênh calci được hoạt hóa bởi điện thế cao cũng có thể góp phần vào tác dụng chống co giật của thuốc. Chưa ghi nhận tương tác đáng kể nào với các vị trí tiếp nhận chất dẫn truyền thần kinh hoặc chất điều biến não.

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa của nó (MHD) là những chất chống co giật mạnh và có hiệu quả trên động vật. Những chất này bảo vệ các loài gặm nhấm chống lại các cơn động kinh co cứng-giật rung phát triển toàn thể và ở một mức độ ít hơn là các cơn động kinh giật rung và làm mất hoặc giảm tần suất của các cơn động kinh cục bộ tái phát mãn tính trên khi Rhesus được cấy những mảnh nhôm. Không thấy sự dung nạp (tức là giảm hoạt tính chống co giật) đối với các cơn động kinh co cứng-

giật rung khi điều trị hàng ngày cho chuột nhắt trong 5 ngày và chuột cống trong 4 tuần bằng oxcarbazepine hoặc MHD.

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống viên nén Trileptal, oxcarbazepine được hấp thu hoàn toàn và được chuyển hóa mạnh thành chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý (MHD).

Sau khi dùng liều đơn 600 mg hỗn dịch uống Trileptal cho nam giới tình nguyện khỏe mạnh lúc đói, trị số nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) trung bình của MHD là 24,9 $\mu\text{mol/l}$, tương ứng với thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (t_{max}) trung bình là 6 giờ.

Trong một nghiên cứu cân bằng khối lượng ở người, chỉ có 2% tổng số phóng xạ trong huyết tương là do oxcarbazepine dạng không đổi, khoảng 70% do MHD và phần còn lại được cho là do các chất chuyển hóa phụ nhỏ là những chất nhanh chóng được đào thải.

Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức hấp thu oxcarbazepine, vì vậy có thể dùng Trileptal cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến của MHD là 49 lít.

Khoảng 40% MHD gắn kết với protein huyết thanh, chủ yếu là với albumin. Sự gắn kết này không phụ thuộc vào nồng độ huyết thanh trong phạm vi liên quan với việc điều trị. Oxcarbazepine và MHD không gắn kết với alpha-1-acid glycoprotein.

Oxcarbazepine và MHD đi qua được nhau thai. Nồng độ MHD trong huyết tương ở trẻ sơ sinh và ở người mẹ là tương đương trong một trường hợp.

Biến đổi sinh học

Oxcarbazepine nhanh chóng được các enzyme cytosolic ở gan chuyển hóa thành MHD là chất chịu trách nhiệm chính đối với tác dụng dược lý của Trileptal. MHD được chuyển hóa thêm qua sự liên hợp với acid glucuronic. Những lượng nhỏ (4% liều dùng) được oxy hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý (dẫn xuất 10, 11-dihydroxy-DHD).

Thải trừ

Oxcarbazepine được thải ra khỏi cơ thể phần lớn dưới dạng các chất chuyển hóa, chủ yếu được bài tiết qua thận. Hơn 95% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu, dưới 1% dưới dạng oxcarbazepine không đổi. Lượng bài tiết qua phân dưới 4% liều dùng. Khoảng 80% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng glucuronide của MHD

(49%) hoặc dưới dạng MHD không đổi (27%), trong khi lượng DHD không có hoạt tính khoảng 3% và dạng liên hợp của oxcarbazepine là 13% liều dùng.

Oxcarbazepine nhanh chóng được bài tiết ra khỏi huyết tương với thời gian bán hủy biểu kiến từ 1,3-2,3 giờ. Ngược lại, thời gian bán hủy biểu kiến trong huyết tương của MHD trung bình là $9,3 \pm 1,8$ giờ.

Tính tuyến tính của liều

Nồng độ MHD trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 2-3 ngày ở bệnh nhân khi dùng Trileptal 2 lần/ngày. Dược động học của MHD ở trạng thái ổn định có tính chất tuyến tính và cho thấy tính cân đối liều ở mức 300-2.400 mg/ngày.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dược động học và chuyển hóa của oxcarbazepine và MHD đã được đánh giá trên những người tình nguyện khỏe mạnh và người bị suy gan sau khi dùng 1 liều đơn 900 mg đường uống. Suy gan từ nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến dược động học của oxcarbazepine và MHD. Trileptal chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Có mối tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải creatinine và độ thanh thải thận của MHD. Khi dùng Trileptal với liều đơn 300 mg ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), thời gian bán thải của MHD kéo dài 60-90% (16-19 giờ) và tăng gấp đôi về diện tích dưới đường cong (AUC) so với người lớn có chức năng thận bình thường (10 giờ).

Trẻ em

Dược động học của Trileptal đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhi dùng Trileptal với mức liều 10-60 mg/kg/ngày. Độ thanh thải của MHD đã được điều chỉnh theo thể trọng giảm theo tuổi và tăng theo thể trọng gần bằng với độ thanh thải ở người lớn. Độ thanh thải đã được điều chỉnh theo thể trọng trung bình ở trẻ em 4-12 tuổi là khoảng 40% cao hơn độ thanh thải ở người lớn. Vì vậy, mức tiếp xúc với MHD ở những trẻ em này được dự kiến sẽ bằng khoảng 2/3 mức tiếp xúc ở người lớn khi được điều trị bằng một liều tương đương đã điều chỉnh theo thể trọng. Khi thể trọng tăng, đối với bệnh nhân 13 tuổi và lớn hơn thì độ thanh thải MHD đã điều chỉnh theo thể trọng được dự kiến sẽ đạt đến mức như ở người lớn.

Phụ nữ có thai

Dữ liệu từ một số lượng phụ nữ hạn chế cho thấy nồng độ MHD trong huyết tương có thể giảm dần trong suốt thai kỳ (xem phần 4.6).

Người cao tuổi

Sau khi cho những người tình nguyện cao tuổi (60 đến 82 tuổi) dùng Trileptal liều đơn (300 mg) và đa liều (600 mg/ngày), các trị số nồng độ cao nhất trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) của MHD là 30-60% cao hơn so với nồng độ ở người tình nguyện trẻ tuổi (18-32 tuổi). Việc so sánh các độ thanh thải creatinine ở người tình nguyện trẻ và cao tuổi cho thấy sự khác nhau là do giảm độ thanh thải creatinine liên quan đến tuổi tác. Không cần khuyến cáo đặc biệt nào về liều dùng vì liều điều trị được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.

Giới tính

Chưa quan sát thấy sự khác biệt nào về dược động học liên quan đến giới tính ở trẻ em, người lớn hoặc người cao tuổi.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại, dược lý an toàn và độc tính gen đối với oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính được lý là dẫn xuất của monohydroxy (MHD).

Đã ghi nhận biểu hiện độc tính đối với thận trong các nghiên cứu ở chuột cống về độc tính liều lặp lại, nhưng không thấy ở chó hoặc chuột nhắt. Vì không có báo cáo về những thay đổi ở bệnh nhân, vẫn còn chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này ở chuột cống.

Các thử nghiệm kích thích miễn dịch trên chuột nhắt cho thấy là MHD (và ở một mức độ ít hơn là oxcarbazepine) có thể gây ra phản ứng quá mẫn chậm.

Các nghiên cứu ở động vật đã phát hiện các tác dụng như tăng tỷ lệ tử vong phôi và làm chậm trễ phần nào về sự phát triển trước khi sinh và/hoặc sau khi sinh khi dùng các mức liều gây độc cho động vật mẹ. Có sự tăng dị dạng thai ở chuột cống ở một trong 8 nghiên cứu về độc tính đối với phôi đã được tiến hành dùng oxcarbazepine hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính được lý (MHD) với liều đã cho thấy độc cho động vật mẹ (xem phần Phụ nữ có thai và cho con bú).

Trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư, khối u gan (chuột cống và chuột nhắt), khối u tinh hoàn và khối u tế bào hạt đường sinh dục ở chuột cái đã được tạo ra trên các động vật được điều trị. Sự xuất hiện khối u gan như là hậu quả của sự cảm ứng các enzyme của microsome gan là tác dụng cảm ứng yếu hoặc không có ở bệnh nhân được điều trị bằng Trileptal, mặc dù không thể loại trừ. Các khối u tinh hoàn có thể được cảm ứng bởi nồng độ hormone tạo hoàng thể tăng. Do sự tăng hormone này không xảy ra ở người, các khối u trên được cho là không có ý nghĩa lâm sàng. Đã ghi nhận sự tăng tỷ lệ u tế bào hạt ở đường sinh dục của chuột cống cái (cỏ từ cung và âm đạo) liên quan đến liều dùng trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên chuột cống với MHD. Những tác dụng này xảy ra ở các mức tiếp xúc tương đương

với mức tiếp xúc được dự đoán trên lâm sàng. Cơ chế phát triển các khối u này chưa được giải thích. Vì vậy chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của các khối u này.

TÁ ĐƯỢC

Propyl parahydroxybenzoate (E 216); saccharin natri; acid sorbic (E 200); macrogol stearate 400; methyl parahydroxybenzoate (E 218); hương mận chanh vàng; axit ascorbic (E 300); cellulose dạng phân tán; propylene glycol; sorbitol 70 % (không kết tinh); nước tinh khiết.

Ethanol là một thành phần của hương liệu.

TƯƠNG KÝ

Chưa được biết

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN

Bảo quản sau khi mở lần đầu: 7 tuần ở nhiệt độ không quá 30°C.

Sử dụng trong vòng 7 tuần sau khi mở chai thuốc lần đầu

Bảo quản thuốc trong bao bì gốc.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng được ghi “EXP” trên bao bì.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Lưu ý: Hỗn dịch uống Trileptal phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai 100 mL với một ống uống 1 mL.

Hộp 1 chai 250 mL với một ống uống 10 mL.

NHÀ SẢN XUẤT

Delpharm Huningue S.A.S.,

26, rue de la Chapelle –

F 68330 Huningue, France

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 4 năm 2012

® = nhãn hiệu đã đăng ký



PHILIPPE DE POUGNADORESSE

Chief Representative

The Representative Office of

Novartis Pharma Services AG in HCMC

Chank