



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Savzepin 300

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Savzepin 300)

Thành phần dược chất:

Oxcarbazepine300 mg

Thành phần tá dược:

Hypromellose 6cps; cellulose, microcrystalline M102; crospovidone; magnesium stearate; silica, colloidal anhydrous; macrogols 6000; talc; titanium dioxide; yellow iron oxide.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim hình ovan, màu vàng, hai mặt khum tròn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Savzepin 300 được chỉ định để điều trị động kinh cục bộ có hoặc không có cơn co cứng - co giật toàn thể thứ phát. Savzepin 300 được sử dụng như liệu pháp đơn trị liệu hoặc liệu pháp hỗ trợ ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Trong liệu pháp đơn trị và phối hợp, oxcarbazepine được khởi đầu với liều có hiệu quả trên lâm sàng, chia làm 2 lần. Có thể tăng liều tùy theo đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Nếu sử dụng Savzepin 300 thay cho các thuốc chống động kinh khác, cần giảm liều từ từ các thuốc chống động kinh sử dụng đồng thời khi bắt đầu điều trị bằng Savzepin 300. Trong điều trị phối hợp, khi số lượng thuốc chống động kinh của bệnh nhân tăng lên, có thể cần giảm liều (các) thuốc chống động kinh dùng đồng thời và/hoặc tăng liều Savzepin 300 chậm hơn.

Theo dõi điều trị

Tác dụng điều trị của oxcarbazepine chủ yếu được phát huy thông qua chất chuyển hóa có hoạt tính dẫn xuất 10-monohydroxy (MHD) của oxcarbazepine.

Không cần thiết theo dõi nồng độ oxcarbazepine hoặc MHD trong huyết tương thường xuyên. Tuy nhiên, có thể hữu ích trong trường hợp dự kiến có sự thay đổi độ thanh thải MHD. Trong những trường hợp như vậy, liều Savzepin 300 có thể được điều chỉnh (dựa trên nồng độ trong huyết tương đo được sau khi dùng thuốc 2 - 4 giờ) để duy trì nồng độ đỉnh trong huyết tương của MHD ở mức < 35 mg/L.

Người lớn

Đơn trị liệu

Liều khởi đầu khuyến cáo

Savzepin 300 nên được bắt đầu với liều 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày), chia làm 2 lần.

Liều duy trì

Nếu được chỉ định trên lâm sàng, có thể tăng liều tối đa 600 mg/ngày sau khoảng mỗi tuần kể từ liều khởi đầu để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn.

Tác dụng trị liệu được ghi nhận trong khoảng liều từ 600 - 2400 mg/ngày.

Các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng ở những bệnh nhân hiện không được điều trị bằng các thuốc chống động kinh cho thấy liều hiệu quả là 1200 mg/ngày; tuy nhiên, liều 2400 mg/ngày đã được chứng minh là có hiệu quả ở nhiều bệnh nhân kháng trị được chuyển từ các thuốc chống động kinh khác sang đơn trị liệu oxcarbazepine.

Liều khuyến cáo tối đa

Trong môi trường bệnh viện được kiểm soát, liều đã được tăng lên đến 2400 mg/ngày trong 48 giờ.

Điều trị phối hợp

Liều khởi đầu khuyến cáo

Savzepin 300 nên được bắt đầu với liều 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày), chia làm 2 lần.

Liều duy trì

Nếu được chỉ định trên lâm sàng, có thể tăng liều tối đa 600 mg/ngày sau khoảng mỗi tuần kể từ liều khởi đầu để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn.

Tác dụng trị liệu được ghi nhận trong khoảng liều từ 600 - 2400 mg/ngày.

Liều khuyến cáo tối đa

Liều hàng ngày từ 600 - 2400 mg/ngày đã được chứng minh là có hiệu quả trong một thử nghiệm điều trị phối hợp có kiểm soát, mặc dù hầu hết bệnh nhân không thể dung nạp với liều 2400 mg/ngày khi không giảm các thuốc chống động kinh đồng thời, chủ yếu là do liên quan đến các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương. Liều hàng ngày trên 2400 mg/ngày chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống trong các thử nghiệm lâm sàng.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Không cần khuyến cáo liều đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi vì liều điều trị được điều chỉnh theo từng cá nhân.



Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi bị suy thận (độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút).
Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ natri ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ natri máu.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Oxcarbazepine chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên đối tượng này.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút), liệu pháp oxcarbazepine nên được bắt đầu bằng một nửa liều khởi đầu thông thường (300 mg/ngày) và tăng lên, ít nhất trong khoảng thời gian hàng tuần, để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn.

Cần theo dõi cẩn thận khi tăng liều ở bệnh nhân suy thận.

Trẻ em

Liều khởi đầu khuyến cáo

Trong liệu pháp đơn trị và phối hợp, Savzeplin 300 nên được bắt đầu với liều 8 – 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.

Liều duy trì

Trong các thử nghiệm điều trị phối hợp, liều duy trì từ 30 - 46 mg/kg/ngày đạt được trong hai tuần, được chứng minh là có hiệu quả và dung nạp tốt ở trẻ em. Tác dụng điều trị được ghi nhận ở liều duy trì trung bình khoảng 30 mg/kg/ngày.

Liều khuyến cáo tối đa

Nếu được chỉ định trên lâm sàng, có thể tăng liều tối đa 10 mg/kg/ngày hàng tuần kể từ liều khởi đầu, đến liều tối đa 46 mg/kg/ngày, để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn.

Oxcarbazepine được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em từ 6 tuổi trở lên. Độ an toàn và hiệu quả đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với khoảng 230 trẻ em dưới 6 tuổi (đến 1 tháng tuổi). Oxcarbazepine không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 6 tuổi vì độ an toàn và hiệu quả chưa được chứng minh đầy đủ.

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

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu quên uống một liều thuốc, hãy uống ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu đã đến thời gian uống liều kế tiếp, bỏ qua liều đã quên. Quay lại thời gian biểu dùng thuốc thông thường. Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên. Hãy liên hệ với bác sĩ nếu không chắc chắn hoặc đã quên dùng nhiều liều thuốc.

Ngừng điều trị

Không được ngừng dùng thuốc trừ khi bác sĩ đã cho phép.

Để ngăn ngừa cơn co giật đột ngột trở nên tồi tệ hơn, không được ngừng thuốc đột ngột.

Nếu ngừng điều trị, cần thực hiện từ từ theo hướng dẫn của bác sĩ.

Nếu có bất kỳ câu hỏi về việc sử dụng thuốc, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với oxcarbazepine, eslicarbazepine hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Phản ứng quá mẫn loại I (tức thì) bao gồm phát ban, ngứa, mày đay, phù mạch và các báo cáo về phản vệ đã được ghi nhận trong giai đoạn sau khi thuốc ra thị trường. Các trường hợp sốc phản vệ và phù mạch liên quan đến thanh quản, thanh môn, môi và mí mắt đã được báo cáo ở những bệnh nhân sau khi dùng liều oxcarbazepine đầu tiên hoặc tiếp theo. Nếu bệnh nhân xuất hiện những phản ứng này sau khi điều trị bằng oxcarbazepine, nên ngừng thuốc và bắt đầu điều trị thay thế.

Những bệnh nhân có biểu hiện phản ứng quá mẫn với carbamazepine nên được thông báo rằng khoảng 25% - 30% những bệnh nhân này có thể bị phản ứng quá mẫn (ví dụ như phản ứng nghiêm trọng trên da) với oxcarbazepine. Phản ứng quá mẫn, bao gồm cả phản ứng quá mẫn đa cơ quan, cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử quá mẫn với carbamazepine. Các phản ứng như vậy có thể ảnh hưởng riêng lẻ hoặc đồng thời trên da, gan, máu và hệ bạch huyết hoặc các cơ quan khác. Nhìn chung, nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý phản ứng quá mẫn xảy ra, nên ngưng dùng oxcarbazepine ngay lập tức.

Ảnh hưởng trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS - Stevens-Johnson syndrome), hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) (TEN - toxic epidermal necrolysis) và hồng ban đa dạng đã được báo cáo rất hiếm gặp liên quan đến việc sử dụng oxcarbazepine. Bệnh nhân có các phản ứng nghiêm trọng trên da có thể cần phải nhập viện, vì những tình trạng này có thể đe dọa tính mạng và rất hiếm khi từ vong. Các trường hợp liên quan đến oxcarbazepine xảy ra ở cả trẻ em và người lớn. Thời gian khởi phát trung bình là 19 ngày. Một số trường hợp cá biệt tái phát phản ứng nghiêm trọng trên da khi điều trị lại bằng oxcarbazepine đã được báo cáo. Những bệnh nhân xuất hiện phản ứng trên da với oxcarbazepine nên được đánh giá và ngưng dùng thuốc ngay lập tức trừ khi xác định phát ban không liên quan đến thuốc. Trong trường hợp ngừng điều trị, nên cân nhắc thay thế oxcarbazepine bằng thuốc chống động kinh khác để



tránh co giật do ngưng thuốc. Không nên bắt đầu lại oxcarbazepine ở những bệnh nhân ngừng điều trị do phản ứng quá mẫn.

Alen HLA-B*1502 - ở người Hán, người Thái và các quần thể người châu Á khác

HLA-B*1502 ở những người gốc Hán và Thái đã được chứng minh là có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ tiến triển các phản ứng nghiêm trọng trên da như hội chứng SJS/TEN khi điều trị bằng carbamazepine. Cấu trúc hóa học của oxcarbazepine tương tự như carbamazepine và do đó những bệnh nhân mang gen HLA-B*1502 cũng có nguy cơ mắc SJS/TEN sau khi điều trị bằng oxcarbazepine. Có một số dữ liệu cho thấy rằng sự liên kết như vậy tồn tại đối với oxcarbazepine. Tỷ lệ người mang HLA-B*1502 trong cộng đồng người Hán và Thái là khoảng 10%. Nếu có thể, những bệnh nhân này nên được sàng lọc để tìm alen HLA-B*1502 trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine hoặc các thuốc có cấu trúc hóa học liên quan. Nếu bệnh nhân ở những vùng này có kết quả xét nghiệm mang alen HLA-B*1502, việc sử dụng oxcarbazepine có thể được xem xét nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Do sự phổ biến của alen này trong các quần thể người châu Á khác (trên 15% ở Philippines và Malaysia), có thể cân nhắc thực hiện xét nghiệm gen để tìm sự hiện diện của HLA-B*1502 ở nhóm dân số có nguy cơ.

Tỷ lệ phổ biến của alen HLA-B*1502 là không đáng kể đối với dân số châu Âu, châu Phi, Tây Ban Nha, Nhật Bản và Hàn Quốc (< 1%).

Tần số alen là tỷ lệ phần trăm nhiễm sắc thể trong quần thể mang một alen nhất định. Vì một người mang hai bản sao của mỗi nhiễm sắc thể, nhưng chỉ cần một bản sao của alen HLA-B*1502 cũng có thể đủ để làm tăng nguy cơ mắc SJS, nên tỷ lệ bệnh nhân có thể có nguy cơ cao gần gấp đôi tần số alen.

Alen HLA-A*3101 - Dân số gốc châu Âu và Nhật Bản

Có một số dữ liệu cho thấy HLA-A*3101 liên quan đến tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng nghiêm trọng trên da do carbamazepine gây ra bao gồm SJS, TEN, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan (*DRESS - Drug rash with eosinophilia*), hoặc ít nghiêm trọng hơn là mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (*AGEP - Acute generalized exanthematous pustulosis*) và phát ban dát sần ở người gốc châu Âu và người Nhật.

Tần số của alen HLA-A*3101 rất khác nhau giữa các quần thể dân số. Alen HLA-A*3101 có tỷ lệ phổ biến từ 2% - 5% ở dân số châu Âu và khoảng 10% ở dân số Nhật Bản. Sự hiện diện của alen HLA-A*3101 có thể làm tăng nguy cơ đối với các phản ứng trên da do carbamazepine gây ra (hầu hết là ít nghiêm trọng hơn) từ 5,0% trong dân số nói chung lên 26,0% ở những người có nguồn gốc từ châu Âu, trong khi sự vắng mặt của alen này có thể làm giảm nguy cơ từ 5,0% xuống 3,8%.

Alen HLA-A*3101 - Các chủng tộc khác

Tần số của alen này được ước tính dưới 5% trong phần lớn dân số châu Úc, châu Á, châu Phi và Bắc Mỹ với một số ngoại lệ trong khoảng 5% - 12%. Tần số trên 15% đã được ước tính trong một số nhóm dân tộc ở Nam Mỹ (Argentina và Brazil), Bắc Mỹ (Navajo và Sioux (Hoa Kỳ), Sonora Seri (Mexico)) và miền nam Ấn Độ (Tamil Nadu) và từ 10% - 15% đối với các dân tộc bản địa khác trong những vùng này.

Tần số alen là tỷ lệ phần trăm nhiễm sắc thể trong quần thể mang một alen nhất định. Vì một người mang hai bản sao của mỗi nhiễm sắc thể, nhưng chỉ cần một bản sao của alen HLA-A*3101 cũng có thể đủ để làm tăng nguy cơ mắc SJS, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cao gần gấp đôi tần số alen.

Chưa có đủ dữ liệu khuyến nghị sàng lọc alen HLA-A*3101 trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine hoặc các thuốc có cấu trúc hóa học liên quan.

Nếu bệnh nhân gốc châu Âu hoặc Nhật Bản được biết là có mang alen HLA-A*3101, việc sử dụng carbamazepine hoặc các thuốc có cấu trúc hóa học liên quan có thể được xem xét nếu lợi ích vượt trội hơn rủi ro.

Hạn chế của sàng lọc di truyền

Kết quả sàng lọc di truyền không được thay thế cảnh giác lâm sàng và quản lý bệnh nhân thích hợp. Nhiều bệnh nhân châu Á mang alen HLA-B*1502 và được điều trị bằng oxcarbazepine sẽ không tiến triển SJS/TEN, và bệnh nhân không mang alen HLA-B*1502 thuộc bất kỳ dân tộc nào vẫn có thể tiến triển SJS/TEN. Điều này cũng đúng với HLA-A*3101 về nguy cơ xảy ra SJS, TEN, DRESS, AGEP hoặc phát ban dát sần. Sự tiến triển của các phản ứng nghiêm trọng trên da và các bệnh liên quan do các yếu tố khác như liều dùng thuốc chống động kinh, sự tuân thủ, thuốc dùng đồng thời, bệnh đồng mắc và mức độ theo dõi da liễu chưa được nghiên cứu.

Thông tin cho nhân viên y tế

Nếu thực hiện xét nghiệm tìm sự hiện diện của alen HLA-B*1502, nên chọn "kiểu gen HLA-B*1502" có độ phân giải cao. Kết quả xét nghiệm là dương tính nếu một hoặc hai alen HLA-B*1502 được phát hiện và âm tính nếu không phát hiện thấy alen HLA-B*1502 nào. Tương tự, nếu thực hiện xét nghiệm tìm sự hiện diện của alen HLA-A*3101, nên sử dụng "kiểu gen HLA-A*3101" có độ phân giải cao. Kết quả xét nghiệm là dương tính nếu một hoặc hai alen HLA-A*3101 được phát hiện và âm tính nếu không phát hiện thấy alen HLA-A*3101 nào.

Nguy cơ co giật trầm trọng

Nguy cơ co giật trầm trọng đã được báo cáo với oxcarbazepine, đặc biệt ở trẻ em nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn. Trong trường hợp cơn động kinh trở nên trầm trọng hơn, nên ngừng sử dụng oxcarbazepine.

Hạ natri máu

Nồng độ natri huyết thanh dưới 125 mmol/L, thường không có triệu chứng và không cần điều chỉnh liều pháp, đã được quan sát thấy ở 2,7% bệnh nhân được điều trị bằng oxcarbazepine. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nồng độ natri huyết thanh trở lại bình thường khi giảm liều, ngừng sử dụng oxcarbazepine hoặc bệnh nhân được điều trị bảo tồn (như hạn chế lượng nước uống). Nên đo nồng độ natri huyết thanh trước khi khởi đầu điều trị ở những bệnh nhân có bệnh thận từ trước liên quan đến nồng độ natri thấp (như hội chứng tiết hormone kháng bài niệu (ADH) không thích hợp) hoặc ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc làm giảm natri (như thuốc lợi tiểu, desmopressin) cũng như NSAID (*Non-steroidal anti-inflammatory drug: thuốc kháng viêm không steroid*) (như indometacin). Nồng độ natri huyết thanh nên được đo sau khoảng hai tuần và định kỳ hàng tháng trong ba tháng đầu tiên trong khi điều trị, hoặc theo nhu cầu lâm sàng. Những yếu tố nguy cơ này cần được đặc biệt lưu ý ở bệnh nhân cao tuổi. Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng oxcarbazepine khi bắt đầu sử dụng các thuốc làm giảm natri, nên tuân theo cách tiếp cận tương tự để kiểm tra natri. Nhìn chung, nếu các triệu chứng lâm sàng gợi ý hạ natri máu xảy ra khi điều trị bằng oxcarbazepine, có thể cân nhắc đo natri huyết thanh. Những bệnh nhân khác có thể được đánh giá nồng độ natri huyết thanh trong khi thực hiện các xét nghiệm thường quy.

Tất cả bệnh nhân suy tim và suy tim thứ phát nên đo cân nặng thường xuyên để xác định tình trạng ứ dịch. Trong trường hợp giữ dịch hoặc tình trạng tim trở nên xấu đi, cần kiểm tra nồng độ natri huyết thanh. Nếu quan sát thấy tình trạng hạ natri máu, hạn chế nước là một biện pháp quan trọng. Vì oxcarbazepine có thể dẫn đến suy giảm dẫn truyền tim (rất hiếm), nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền từ trước (ví dụ block nhĩ thất, loạn nhịp tim).

Suy giáp

Suy giáp là một tác dụng không mong muốn (với tần suất "ít gặp") của oxcarbazepine. Cân nhắc tầm quan trọng của các hormone tuyến giáp đối với sự phát triển của trẻ sau khi sinh, nên theo dõi chức năng tuyến giáp ở nhóm tuổi trẻ em khi điều trị bằng oxcarbazepine.

Chức năng gan

Rất hiếm trường hợp viêm gan đã được báo cáo, trong đó hầu hết các trường hợp được giải quyết một cách thuận lợi. Khi nghi ngờ có tác dụng không mong muốn trên gan, nên đánh giá chức năng gan và cân nhắc việc ngưng dùng oxcarbazepine. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy gan nặng.

Chức năng thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút), nên thận trọng trong khi điều trị bằng oxcarbazepine, đặc biệt liên quan đến liều

khởi đầu và khi điều chỉnh liều. Có thể cân nhắc theo dõi nồng độ dẫn chất 10-monohydroxy (MHD) trong huyết tương.

Ảnh hưởng trên huyết học

Các báo cáo hiếm gặp về mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản và giảm toàn thể huyết cầu đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng oxcarbazepine trong thời gian sau khi thuốc ra thị trường.

Việc ngừng sử dụng thuốc nên được xem xét nếu có bất kỳ bằng chứng nào về sự suy giảm đáng kể của tủy xương.

Hành vi tự sát

Ý định và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược về thuốc chống động kinh cũng cho thấy có sự tăng nhẹ nguy cơ bệnh nhân có ý định và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết và dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng tăng nguy cơ đối với oxcarbazepine.

Do đó bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu có ý định và hành vi tự sát và nên được xem xét điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được khuyến khích tìm đến tư vấn y tế nếu xuất hiện các dấu hiệu có ý định hoặc hành vi tự sát.

Thuốc tránh thai nội tiết

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được cảnh báo rằng việc sử dụng đồng thời oxcarbazepine với các biện pháp tránh thai nội tiết có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai. Các biện pháp tránh thai bổ sung không chứa nội tiết tố được khuyến khích khi đang sử dụng Savzepin 300.

Rượu

Cần thận trọng khi sử dụng rượu với Savzepin 300 do có thể làm tăng tác dụng an thần.

Ngừng dùng thuốc

Như với tất cả các thuốc chống động kinh khác, nên ngừng dùng Savzepin 300 từ từ để giảm thiểu khả năng tăng tần suất co giật.

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương

Mặc dù mối tương quan giữa liều lượng và nồng độ oxcarbazepine trong huyết tương, giữa nồng độ trong huyết tương và hiệu quả lâm sàng hoặc khả năng dung nạp là không rõ ràng, việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương có thể hữu ích trong những trường hợp sau để loại trừ sự không tuân thủ hoặc trong các trường hợp được cho là có sự thay đổi độ thanh thải MHD, bao gồm:

- Thay đổi chức năng thận.
- Mang thai.
- Sử dụng đồng thời các loại thuốc cảm ứng enzyme gan.

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



Phụ nữ có thai

Phụ nữ có khả năng mang thai và các biện pháp tránh thai

Savzepin 300 có thể làm mất hiệu quả trị liệu của các thuốc tránh thai đường uống có chứa ethinylestradiol (EE) và levonorgestrel (LNG). Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao (ưu tiên các biện pháp không sử dụng hormone như vòng tránh thai) khi đang điều trị với Savzepin 300.

Phụ nữ có thai

Nguy cơ liên quan đến động kinh và các thuốc chống động kinh nói chung

Tăng tỷ lệ dị tật đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc điều trị, đặc biệt là những trường hợp có sử dụng valproate.

Ngoài ra, hiệu quả của liệu pháp chống động kinh phải được đảm bảo liên tục do tình trạng bệnh nặng thêm có thể gây hại cho cả mẹ và thai nhi.

Nguy cơ liên quan đến oxcarbazepine

Dữ liệu được thu thập ở quy mô trung bình (từ khoảng 300 – 1000 phụ nữ mang thai). Tuy nhiên, dữ liệu về việc oxcarbazepine liên quan đến dị tật bẩm sinh vẫn còn hạn chế. Chưa có ghi nhận về việc tăng tỷ lệ dị tật khi sử dụng oxcarbazepine so với dân số chung (2% – 3%). Tuy nhiên, với quy mô dữ liệu này không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ gây quái thai.

Dựa trên dữ liệu đã thu thập được cần cân nhắc:

- Nếu bệnh nhân đang dùng Savzepin 300 mang thai hoặc dự định mang thai, nên đánh giá lại việc sử dụng thuốc một cách thận trọng. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ưu tiên sử dụng đơn trị liệu nếu có thể, ít nhất trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- Trong thời gian mang thai, hiệu quả chống động kinh của oxcarbazepine phải được duy trì liên tục, do tình trạng bệnh nặng thêm có thể gây hại cho cả mẹ và thai nhi.

Theo dõi và phòng ngừa

Một số thuốc chống động kinh có thể gây thiếu hụt acid folic, góp phần gây bất thường thai nhi. Khuyến cáo bổ sung acid folic trước và trong khi mang thai. Do chưa chứng minh được hiệu quả của việc bổ sung này, nên thực hiện một chẩn đoán đặc biệt trước sinh ngay cả khi bệnh nhân đã được bổ sung acid folic.

Dữ liệu từ một số lượng hạn chế bệnh nhân cho thấy nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của oxcarbazepine - dẫn chất 10-monohydroxy (MHD) trong huyết tương có thể giảm dần trong thai kỳ. Khuyến cáo nên theo dõi thận trọng đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân sử dụng Savzepin 300 trong thời gian mang thai để đảm bảo duy trì kiểm soát động kinh phù hợp. Cần cân nhắc xác định những thay đổi của nồng độ MHD trong huyết tương. Nếu tăng liều trong thời gian mang thai, cần nhắc theo dõi nồng độ MHD trong huyết tương sau khi sinh.

Trẻ sơ sinh

Rối loạn chảy máu ở trẻ sơ sinh đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc chống động kinh cảm ứng enzyme gan. Như một biện pháp thận trọng, vitamin K₁ nên được sử dụng dự phòng trong một vài tuần cuối thai kỳ và dùng cho trẻ sơ sinh.

Phụ nữ cho con bú

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD) tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa/huyết tương là 0,5 đối với cả hai chất. Chưa rõ tác động của oxcarbazepine lên trẻ sơ sinh khi tiếp xúc với thuốc qua đường sữa mẹ. Do đó, không nên sử dụng Savzepin 300 cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Oxcarbazepine ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, ngủ gà, thất điều, song thị, nhìn mờ, rối loạn thị giác, hạ natri máu và suy giảm nhận thức đã được ghi nhận khi sử dụng oxcarbazepine, đặc biệt ở thời gian đầu điều trị hoặc khi điều chỉnh liều (xảy ra thường xuyên hơn trong thời gian tăng liều). Do đó, bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Cảm ứng enzyme

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD) cảm ứng yếu *in vitro* và *in vivo* các enzyme cytochrome P450 CYP3A4 và CYP3A5 chịu trách nhiệm chuyển hóa một lượng lớn các thuốc, ví dụ thuốc ức chế miễn dịch (như ciclosporin, tacrolimus), thuốc tránh thai đường uống và một số thuốc chống động kinh khác (như carbamazepine) dẫn đến làm giảm nồng độ các thuốc này trong huyết tương.

In vitro, oxcarbazepine và MHD cảm ứng yếu UDP-glucuronyl transferase (chưa rõ tác động trên các enzyme cụ thể của nhóm này). Do đó, *in vivo* oxcarbazepine và MHD có thể có tác động cảm ứng yếu trên chuyển hóa của các thuốc được thải trừ chủ yếu nhờ liên hợp thông qua UDP-glucuronyl transferase. Khi khởi đầu điều trị hoặc thay đổi liều Savzepin 300, có thể cần 2 – 3 tuần để đạt được mức cảm ứng mới.

Trong trường hợp ngưng dùng Savzepin 300, có thể cần giảm liều của các thuốc sử dụng đồng thời dựa trên theo dõi lâm sàng và/hoặc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương. Tác động cảm ứng giảm dần trong khoảng 2 – 3 tuần sau khi ngừng dùng thuốc.

Các thuốc tránh thai nội tiết: Oxcarbazepine có tác động trên hai thành phần ethinylestradiol (EE) và levonorgestrel (LNG) trong thuốc tránh thai đường uống. Giá trị AUC (*Area under the curve* – Diện tích dưới đường cong) trung bình của EE và LNG lần lượt giảm khoảng



48% - 52% và 32% - 52%. Do đó, sử dụng đồng thời Savzeplin 300 với các thuốc tránh thai nội tiết có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc này. Nên sử dụng các phương pháp tránh thai có hiệu quả khác.

Ức chế enzyme

Oxcarbazepine và MHD ức chế CYP2C19. Do đó, có thể xảy ra tương tác khi sử dụng đồng thời oxcarbazepine liều cao với các thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C19 (như phenytoin). Nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng đến 40% khi sử dụng đồng thời với oxcarbazepine liều > 1200 mg/ngày. Trong trường hợp này, có thể cần giảm liều phenytoin.

Thuốc chống động kinh và thuốc cảm ứng enzyme

Nguy cơ tương tác giữa oxcarbazepine và các thuốc chống động kinh khác đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng. Tác động của những tương tác này trên giá trị AUC và C_{min} trung bình được tóm tắt trong bảng dưới đây.

Thuốc chống động kinh sử dụng đồng thời	Tác động của oxcarbazepine trên nồng độ các thuốc chống động kinh	Tác động của các thuốc chống động kinh trên nồng độ MHD
Carbamazepine	Giảm 0% - 22% (Carbamazepine-epoxide tăng 30%)	Giảm 40%
Clobazam	Chưa có nghiên cứu	Không ảnh hưởng
Felbamate	Chưa có nghiên cứu	Không ảnh hưởng
Lamotrigine	Không ảnh hưởng	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%

Các chất cảm ứng mạnh enzyme cytochrome P450 và/hoặc UGT (như rifampicin, carbamazepine, phenytoin và phenobarbitone) làm giảm nồng độ trong huyết tương/huyết thanh của MHD (29% - 49%) ở người lớn; ở trẻ từ 4 - 12 tuổi, độ thanh thải MHD tăng khoảng 35% khi sử dụng một trong ba thuốc chống động kinh cảm ứng enzyme so với khi sử dụng đơn trị liệu. Sử dụng phối hợp oxcarbazepine với lamotrigine làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn (buồn nôn, ngủ gà, chóng mặt và đau đầu). Khi sử dụng đồng thời một hoặc một số thuốc chống động kinh với oxcarbazepine, có thể cân nhắc điều chỉnh liều thận trọng và/hoặc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương tùy theo từng trường hợp, đặc biệt ở trẻ em sử dụng đồng thời với lamotrigine.

Chưa ghi nhận hiện tượng tự cảm khi sử dụng oxcarbazepine.

Các tương tác thuốc khác

Cimetidine, erythromycin, viloxazine, warfarin và dextropropoxyphene không ảnh hưởng đến dược động học của MHD.

Tương tác giữa oxcarbazepine và các thuốc ức chế MAO (Monoamine oxidase) theo lý thuyết có thể xảy ra do mối tương quan về mặt cấu trúc của oxcarbazepine và các

thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Bệnh nhân sử dụng các thuốc chống trầm cảm ba vòng đã được theo dõi trong các thử nghiệm lâm sàng và chưa có các tương tác được ghi nhận.

Phối hợp lithi và oxcarbazepine có thể làm tăng độc tính trên thần kinh.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tóm tắt các ADR

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất gồm ngủ gà, đau đầu, chóng mặt, song thị, buồn nôn, nôn và mệt mỏi, xảy ra ở > 10% bệnh nhân.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được liệt kê theo hệ cơ quan. Trong mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo tần suất giảm dần. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, tương ứng với mỗi nhóm tần suất, sử dụng quy ước sau đây: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$).

Máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm bạch cầu
Hiếm gặp	Ức chế tủy xương, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính
Rất hiếm gặp	Giảm tiểu cầu
Hệ miễn dịch	
Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Rất hiếm gặp	Quá mẫn [#]
Nội tiết	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Suy giáp
Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Hạ natri máu [†]
Hiếm gặp	Hội chứng tiết ADH không phù hợp với những dấu hiệu và triệu chứng gồm hôn mê, buồn nôn, chóng mặt, giảm độ thẩm thấu huyết thanh, nôn, đau đầu, lú lẫn hoặc các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh khác
Tâm thần	
Thường gặp	Kích động (ví dụ: lo lắng), giảm linh hoạt, lú lẫn, trầm cảm, thờ ơ
Thần kinh	
Rất thường gặp	Ngủ gà, đau đầu, chóng mặt
Thường gặp	Thất điều, run, rung giật nhãn cầu,

	rối loạn chú ý, mất trí nhớ, rối loạn lời nói (bao gồm rối loạn ngôn ngữ), xảy ra thường xuyên hơn khi tăng liều oxcarbazepine
Mắt	
Rất thường gặp	Song thị
Thường gặp	Nhìn mờ, rối loạn thị giác
Tai và tiền đình	
Thường gặp	Chóng mặt
Tim	
Rất hiếm gặp	Block nhĩ thất, loạn nhịp tim
Mạch	
Ít gặp	Tăng huyết áp
Tiêu hóa	
Rất thường gặp	Nôn, buồn nôn
Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng, táo bón
Rất hiếm gặp	Viêm tụy và/hoặc tăng lipase và/hoặc amylase
Gan – mật	
Rất hiếm gặp	Viêm gan
Da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, rụng tóc, mụn
Ít gặp	Mày đay
Hiếm gặp	Hội chứng phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS), hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP)
Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), phù mạch, hồng ban đa dạng
Cơ xương, mô liên kết và xương	
Hiếm gặp	Đã ghi nhận về tình trạng giảm mật độ khoáng xương, thiếu xương, loãng xương và gãy xương ở bệnh nhân sử dụng oxcarbazepine trong thời gian dài. Chưa rõ cơ chế oxcarbazepine tác động lên sự chuyển hóa xương.
Rất hiếm gặp	Lupus ban đỏ hệ thống
Chung	
Rất thường gặp	Mệt mỏi
Thường gặp	Suy nhược
Xét nghiệm	
Ít gặp	Tăng enzyme gan, tăng alkaline phosphate huyết
Hiếm gặp	Giảm T4 (không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng)
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật	
Ít gặp	Tê ngã

* Quá mẫn (bao gồm quá mẫn đa cơ quan) đặc trưng bởi các triệu chứng phát ban, sốt. Các cơ quan và hệ cơ quan

khác có thể bị ảnh hưởng như máu và hệ bạch huyết (tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, lách to), gan (viêm gan, bất thường chức năng gan), cơ và khớp (sưng khớp, đau cơ, đau khớp), hệ thần kinh (bệnh não gan), thận (suy thận, viêm thận kẽ, protein niệu), phổi (phù phổi, hen suyễn, co thắt phế quản, bệnh phổi kẽ, khó thở), phù mạch.

† Nồng độ natri huyết < 125 mmol/L đã được ghi nhận ở 2,7% bệnh nhân sử dụng oxcarbazepine với tần suất thường gặp. Trong phần lớn trường hợp, hạ natri máu không có triệu chứng và không cần phải điều chỉnh liều.

Rất hiếm gặp trường hợp hạ natri máu liên quan đến những dấu hiệu và triệu chứng như động kinh, bệnh não, giảm nhận thức, lú lẫn, rối loạn thị giác (nhìn mờ), suy giáp, nôn và buồn nôn. Nồng độ natri máu thấp nhìn chung thường xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị với oxcarbazepine, mặc dù một số bệnh nhân lần đầu tiên giảm nồng độ natri máu xuống < 125 mmol/L sau hơn 1 năm khởi đầu điều trị.

Trẻ em

Nhìn chung, dữ liệu an toàn khi dùng thuốc ở trẻ em được ghi nhận tương tự với ở người lớn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các trường hợp quá liều riêng lẻ đã được ghi nhận. Liều tối đa đã dùng xấp xỉ 48000 mg.

Triệu chứng

Cân bằng dịch và điện giải: Hạ natri huyết.

Mắt: Song thị, hẹp đồng tử, nhìn mờ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tăng nhu động ruột.

Chung: Mệt mỏi.

Xét nghiệm: Giảm nhịp thở, kéo dài khoảng QT.

Hệ thần kinh: Buồn ngủ và ngủ gà, chóng mặt, thất điều và rung giật nhãn cầu, run, rối loạn phối hợp (phối hợp bất thường), co giật, đau đầu, hôn mê, mất nhận thức, rối loạn vận động.

Tâm thần: Hung hăng, kích động, lú lẫn.

Mạch: Tụt huyết áp.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nên áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết. Có thể cân nhắc loại bỏ thuốc bằng cách rửa dạ dày và/hoặc sử dụng than hoạt.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh.

Mã ATC: N03A F02

Cơ chế tác dụng

Oxcarbazepine có tác dụng dược lý chủ yếu thông qua chất chuyển hóa MHD. Cơ chế tác dụng của oxcarbazepine và MHD được cho là chủ yếu dựa trên chặn kênh natri nhạy cảm điện áp, từ đó làm ổn định màng thần kinh bị kích thích, ức chế sự kích hoạt tế bào thần kinh lặp lại và làm giảm sự lan truyền của các xung thần kinh qua synap. Ngoài ra, tăng độ dẫn kali và điều biến các kênh calci điện áp cao cũng có thể đóng vai trò trong tác dụng chống động kinh. Chưa ghi nhận tương tác đáng kể với các chất dẫn truyền thần kinh não hoặc các vị trí thụ thể điều biến.

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD) có tác dụng chống động kinh mạnh và hiệu quả ở động vật. Thuốc bảo vệ các loài gặm nhấm khỏi các cơn co cứng – co giật toàn thể và các cơn co giật (ở mức độ nhẹ hơn), loại bỏ hoặc làm giảm tần suất tái phát các cơn động kinh cục bộ ở khỉ Rhesus được cấy những mảnh nhôm. Không ghi nhận hiện tượng dung nạp (giảm hoạt tính chống co giật) với các cơn động kinh co cứng – co giật ở chuột nhắt và chuột cống khi sử dụng oxcarbazepine hoặc MHD hàng ngày trong lần lượt 5 ngày hoặc 4 tuần.

Một nghiên cứu quan sát sau khi thuốc lưu hành trên thị trường trong 24 tuần, không đối chứng, đa trung tâm, nhân mở, tiền cứu đã được thực hiện tại Ấn Độ. Trong số 816 bệnh nhân được nghiên cứu, 256 trẻ em (1 tháng tuổi – 19 tuổi) mắc động kinh co cứng – co giật toàn thể (nguyên phát hoặc thứ phát) được điều trị với oxcarbazepine đơn trị liệu. Liều oxcarbazepine khởi đầu ở tất cả bệnh nhân > 6 tuổi là 8 – 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần. Đối với 27 trẻ từ 1 tháng tuổi – 6 tuổi, liều khởi đầu trong khoảng 4,62 – 27,27 mg/kg/ngày và liều duy trì trong khoảng 4,29 – 30,00 mg/kg/ngày. Tiêu chí đánh giá chính là mức độ giảm tần suất động kinh ở tuần thứ 24 so với ban đầu. Trong nhóm bệnh nhân 1 tháng tuổi – 6 tuổi (n = 27), số lượng cơn động kinh thay đổi từ 1 (trong khoảng [1-12]) đến 0 [0-2], trong nhóm bệnh nhân từ 7 – 12 tuổi (n = 77), tần suất thay đổi từ 1 [1-22] đến 0 [0-1], ở nhóm bệnh nhân 13 – 19 tuổi, tần suất thay đổi từ 1 [1-32] đến 0 [0-3]. Chưa xác định được các lưu ý an toàn cụ thể ở bệnh nhân trẻ em. Chưa có kết luận từ nghiên cứu về lợi ích/nguy cơ ở trẻ dưới 6 tuổi.

Dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên, sử dụng oxcarbazepine không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 6 tuổi do chưa chứng minh được tính an toàn và hiệu quả.

Trẻ em

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù người đánh giá, có kiểm soát liều (nghiên cứu 2339 và nghiên cứu 2340) đã được thực hiện ở trẻ từ 1 tháng tuổi đến < 17 tuổi (n = 31 bệnh nhân từ 6 đến < 17 tuổi; n = 189 bệnh nhân < 6 tuổi). Ngoài ra, một số nghiên cứu nhân mở có trẻ em tham gia đã được thực hiện. Nhìn chung, tính an toàn của

oxcarbazepine ở trẻ nhỏ (< 6 tuổi) tương tự như ở trẻ lớn hơn (≥ 6 tuổi). Tuy nhiên trong một số nghiên cứu đã ghi nhận sự khác biệt ≥ 5 lần giữa trẻ < 4 tuổi và trẻ ≥ 4 tuổi ở tỷ lệ bệnh nhân co giật (7,9% so với 1,0%) và trạng thái động kinh (5% so với 1%).

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, oxcarbazepine được hấp thu hoàn toàn và được chuyển hóa mạnh thành chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD).

Sau khi dùng liều đơn oxcarbazepine 600 mg lúc đói ở người nam tình nguyện khỏe mạnh, C_{max} trung bình của MHD là 34 $\mu\text{mol/L}$, tương đương t_{max} trung bình 4,5 giờ. Trong một nghiên cứu cân bằng khối lượng ở người, chỉ 2% tổng hoạt tính phóng xạ trong huyết tương từ oxcarbazepine dạng không đổi, khoảng 70% từ MHD và phần còn lại từ một lượng nhỏ các chất chuyển hóa thứ cấp được thải trừ nhanh chóng.

Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của oxcarbazepine, do đó có thể dùng Savzeplin 300 kèm hoặc không kèm thức ăn.

Phân bố

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

Khoảng 40% MHD liên hợp với protein huyết thanh, chủ yếu là albumin. Trong khoảng trị liệu, mức độ liên hợp không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết thanh. Oxcarbazepine và MHD không liên hợp với alpha-1-acid glycoprotein.

Oxcarbazepine và MHD qua được hàng rào nhau thai. Nồng độ MHD trong huyết tương ở mẹ và thai nhi tương tự nhau.

Chuyển hóa

Oxcarbazepine được chuyển hóa nhanh thành MHD nhờ các enzyme cytosolic ở gan, chịu trách nhiệm chính cho tác dụng dược lý của oxcarbazepine. MHD còn được chuyển hóa nhờ liên hợp với acid glucuronic. Một lượng nhỏ (khoảng 4% liều dùng) được oxy hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính (dẫn xuất 10, 11-dihydroxy, DHD).

Thải trừ

Oxcarbazepine được thải trừ khỏi cơ thể phần lớn ở dạng các chất chuyển hóa, chủ yếu thải trừ qua thận. Hơn 95% liều được thải trừ qua nước tiểu, < 1% thải trừ dưới dạng không đổi oxcarbazepine. Dưới 4% liều được thải trừ qua phân. Khoảng 80% liều thải trừ qua nước tiểu dưới dạng glucuronide của MHD (49%) hoặc dạng MHD không đổi (27%), trong đó dạng DHD không có hoạt tính chiếm khoảng 3% và dạng liên hợp của oxcarbazepine chiếm khoảng 13%.

Oxcarbazepine được thải trừ nhanh khỏi huyết tương với thời gian bán thải biểu kiến trong khoảng 1,3 – 2,3 giờ. Ngược lại, thời gian bán thải biểu kiến của MHD trung bình đạt $9,3 \pm 1,8$ giờ.

Tỷ lệ liều

Nồng độ MHD trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 2 – 3 ngày khi sử dụng oxcarbazepine 2 lần/ngày. Ở trạng thái ổn định, dược động học của MHD tuyến tính và tỷ lệ với liều khi dùng liều trong khoảng 300 – 2400 mg/ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dược động học và cơ chế chuyển hóa của oxcarbazepine và MHD tăng ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy gan sau khi dùng liều đơn 900 mg đường uống. Suy gan nhẹ và trung bình không ảnh hưởng đến dược động học của oxcarbazepine và MHD. Oxcarbazepine chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Có mối tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải creatinine và độ thanh thải qua thận của MHD. Khi sử dụng oxcarbazepine liều đơn 300 mg ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút), thời gian bán thải của MHD kéo dài từ 60% – 90% (16 – 19 giờ) và AUC tăng 2 lần so với người lớn có chức năng thận bình thường (10 giờ).

Trẻ em

Dược động học của oxcarbazepine tăng trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em dùng thuốc trong khoảng liều 10 – 60 mg/kg/ngày. Độ thanh thải MHD điều chỉnh theo cân nặng giảm dần khi tuổi và cân nặng của trẻ tăng đến ngưỡng của người lớn. Độ thanh thải trung bình điều chỉnh theo cân nặng ở trẻ 4 – 12 tuổi cao hơn khoảng 40% so với người lớn. Do đó, nồng độ MHD của trẻ được cho là bằng khoảng 2/3 so với người lớn khi sử dụng ở cùng mức liều được hiệu chỉnh theo cân nặng. Do cân nặng tăng, độ thanh thải MHD hiệu chỉnh theo cân nặng ở trẻ ≥ 13 tuổi được cho là tương đương với người lớn.

Phụ nữ mang thai

Dữ liệu từ một số lượng hạn chế phụ nữ mang thai cho thấy nồng độ MHD trong huyết tương có thể giảm dần trong thai kỳ.

Người cao tuổi

Sau khi sử dụng oxcarbazepine liều đơn (300 mg) và đa liều (600 mg/ngày) ở người tình nguyện cao tuổi (60 – 82 tuổi), nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương và AUC của MHD cao hơn khoảng 30% – 60% so với người tình nguyện khỏe mạnh (18 – 32 tuổi). Có sự khác biệt trong độ thanh thải creatinine ở người tình nguyện trẻ tuổi và cao tuổi do giảm độ thanh thải creatinine liên quan đến tuổi. Không có những khuyến nghị liều đặc biệt do liều điều trị được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học liên quan đến giới tính được ghi nhận ở trẻ em, người lớn và người cao tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vi × 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP.

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA

(*SaVipharma J.S.C*)

Lô Z01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-143-144

Fax: (84.28) 37700145



Tp Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 10 năm 2023

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN)



ĐS. LÊ THANH BÌNH