



30 tablets

6w 009

Oxcarbazepine tablets

Oxcarbazepine
tablets 600 mg
30 tablets

30 tablets

Oxcarbazepine
tablets 600 mg

Các thông tin khác để nghị tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÁ PHẪ DUYỆT
Lần đầu: 05 / 09 / 2016

4501584

THQ	TWH
Oxcarbazepine tablets 600 mg	Oxcarbazepine tablets 600 mg
Oxcarbazepine 600 mg	Oxcarbazepine 600 mg
Oxcarbazepine tablets 600 mg	Oxcarbazepine tablets 600 mg
Oxcarbazepine 600 mg	Oxcarbazepine 600 mg
Oxcarbazepine tablets 600 mg	Oxcarbazepine tablets 600 mg
Oxcarbazepine 600 mg	Oxcarbazepine 600 mg
Oxcarbazepine tablets 600 mg	Oxcarbazepine tablets 600 mg
Oxcarbazepine 600 mg	Oxcarbazepine 600 mg
Oxcarbazepine tablets 600 mg	Oxcarbazepine tablets 600 mg
Oxcarbazepine 600 mg	Oxcarbazepine 600 mg
Oxcarbazepine tablets 600 mg	Oxcarbazepine tablets 600 mg
Oxcarbazepine 600 mg	Oxcarbazepine 600 mg



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn bác sĩ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của Bác sĩ*

OXCARBAZEPINE TABLETS 600 MG

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao chứa:

Hoạt chất: Oxcarbazepine 600 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, Crospovidon, Hypromellose, Silica loại dental, Magnesi stearat, hồng Opadry (03F5400432807), nước tinh khiết* (*Bay hơi trong quá trình sản xuất)

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tác dụng dược lý của Oxcarbazepine chủ yếu thông qua chất chuyển hóa dẫn xuất monohydroxy-10 (MHD). Cơ chế hoạt động của Oxcarbazepine và MHD phần lớn dựa trên sự phong bế kênh Natri phụ thuộc điện thế, do đó giúp ổn định màng tế bào thần kinh đang bị kích thích, ngăn chặn các cơn động kinh tái phát, và giảm bớt sự dẫn truyền do kích thích sinap. Ngoài ra, tăng tính thấm của Kali và tăng điện thế hoạt hóa của kênh Canxi cũng có thể góp phần vào tác dụng chống co giật.

Không thấy tương tác đáng kể nào với các chất dẫn truyền thần kinh trong não. Các nghiên cứu cho thấy Oxcarbazepine và MHD không gây đột biến gen trên người.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Oxcarbazepine được hấp thu hoàn toàn sau khi uống và phần lớn được chuyển hoá sang dạng có hoạt tính (MHD). Trên người tình nguyện nam khỏe mạnh sau khi uống liều đơn 600 mg lúc đói, nồng độ đỉnh C_{max} của MHD là 34 $\mu\text{mol/l}$ đạt được sau 4,5 giờ.

Trên một nghiên cứu cân bằng khối ở nam giới, chỉ có 2% tính phóng xạ trong huyết tương gây ra bởi Oxcarbazepine không chuyển hóa, khoảng 70% bởi MHD, và phần còn lại do các chất chuyển hóa thứ cấp, những chất này nhanh chóng bị đào thải ra ngoài.

Thức ăn không ảnh hưởng tới khả năng hấp thu Oxcarbazepine, do đó có thể uống oxcarbazepine lúc đói hoặc no.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến của MHD là 49 lít. Khoảng 40% MHD liên kết với protein huyết thanh, chủ yếu là albumin. Trong phạm vi liều điều trị thì liên kết này độc lập với nồng độ thuốc trong huyết thanh. Oxcarbazepine và MHD không liên kết với α -L-glycoprotein axit và qua được nhau thai. Nồng độ của MHD trong huyết tương của mẹ và thai nhi là ngang nhau.

Chuyển hoá

Oxcarbazepine nhanh chóng bị chuyển hoá thành MHD bởi enzyme cytosolic ở gan, chính chất này tạo ra tác dụng ban đầu của Oxcarbazepine. MHD bị chuyển hoá tiếp bởi sự liên hợp với axit glucuronic. Một lượng nhỏ (4% liều dùng) bị oxi hoá thành chất chuyển hoá không hoạt tính (dẫn xuất 10, 11 – dihydroxy, DHD).

Thải trừ

Oxcarbazepine bị thải trừ ra ngoài cơ thể phần lớn ở dạng đã chuyển hoá và chủ yếu qua thận. Hơn 95% liều dùng được thấy trong nước tiểu, ít hơn 1% ở dạng Oxcarbazepine không chuyển hoá. Lượng thuốc bài tiết ra phân ít hơn 4% liều dùng. Khoảng 80% liều dùng được bài tiết ra nước tiểu, trong đó có 49% dạng liên hợp của MHD với glucuronide, 27% MHD không chuyển hoá, khoảng 3% ở dạng DHD không hoạt tính và 13% ở dạng liên hợp của Oxcarbazepine.

Oxcarbazepine bị bài tiết nhanh ra khỏi huyết tương với nửa đời bán thải nằm trong khoảng 1,3 – 2,3 giờ. Mặt khác, nửa đời huyết tương của MHD là $9,3 \pm 1,8$ giờ.

Liều duy trì

Nồng độ ổn định của MHD trong huyết tương bệnh nhân đạt được sau 2-3 ngày dùng Oxcarbazepine 2 lần/ngày. Ở nồng độ ổn định, dược động học của MHD là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng nằm trong khoảng 300 – 2400 mg/ngày.

Những trường hợp đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dược động học và chuyển hoá của Oxcarbazepine và MHD đã được đánh giá trên người tình nguyện khoẻ mạnh và người suy giảm chức năng gan sau khi uống liều đơn 900 mg. Suy gan nhẹ và trung bình không ảnh hưởng đến dược động học của Oxcarbazepine và MHD. Oxcarbazepine không được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Có sự tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải creatinin và độ thanh thải MHD ở thận. Trên bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút) uống liều đơn 300 mg thì nửa đời bán thải của MHD bị kéo dài khoảng 60 -90% (16 đến 19 giờ) với AUC gấp 2 lần so với người có chức năng thận bình thường (10 giờ).

Trẻ em

Dược động học của Oxcarbazepine đã được đánh giá trên lâm sàng ở bệnh nhi dùng liều 10 -60 mg/kg/ngày. Độ thanh thải MHD theo cân nặng sẽ bị loại bỏ khi trưởng thành. Độ thanh thải theo cân nặng trung bình ở trẻ em từ 4 đến 12 tuổi cao hơn người lớn khoảng 40%. Do đó, độc tính của MHD trên trẻ em được cho rằng cao hơn khoảng 2/3 so với người lớn khi điều trị ở liều tương tự điều chỉnh theo cân nặng. Ở bệnh nhi từ 13 tuổi trở lên, khi cân nặng tăng, độ thanh thải theo cân nặng của MHD được cho rằng bằng người lớn.

Người cao tuổi

Khi cho người già tình nguyện (60 -82 tuổi) dùng Oxcarbazepine liều đơn (300 mg) hoặc liều đa (600 mg/ngày), nồng độ đỉnh trong huyết tương và giá trị AUC của MHD cao hơn 30%-60% người trẻ tình nguyện (18-32 tuổi). Khi so sánh độ thanh thải creatinin trên người trẻ và người già tình nguyện thì thấy rằng sự khác biệt này do sự suy giảm liên quan tới tuổi tác. Khuyến cáo liều dùng đặc biệt là không cần thiết vì liều điều trị được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.

Giới tính

Không thấy có sự khác biệt về dược động học liên quan tới giới tính ở trẻ em, người trưởng thành và người già.

CHỈ ĐỊNH:

Oxcarbazepine được chỉ định trong điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi với liệu pháp đơn hoặc liệu pháp phối hợp

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Không dùng Oxcarbazepine trên bệnh nhân mẫn cảm với Oxcarbazepine hay bất kỳ thành phần nào của thuốc

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Trong cả hai liệu pháp trị liệu dùng Oxcarbazepine đơn lẻ và phối hợp đều cho thấy rằng liều dùng có hiệu quả được chia làm hai lần. Liều dùng có thể tăng lên tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Khi chỉ định tăng số lượng các thuốc chống động kinh cho bệnh nhân, thì nên giảm liều các thuốc chống động kinh dùng kết hợp, và/ hoặc tăng dần liều dùng của Oxcarbazepine.

Có thể uống Oxcarbazepine cùng hoặc không cùng bữa ăn.

Liều khuyến cáo dưới đây được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân không bị suy giảm chức năng thận. Không cần thiết phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương để tối ưu hóa liều dùng của Oxcarbazepine.

Người lớn

Liệu pháp đơn

Nên dùng liều khởi đầu: 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày) chia 2 lần. Nếu có chỉ định lâm sàng, liều dùng có thể tăng thêm tối đa là 600mg/ngày trong khoảng thời gian 1 tuần kể từ liều đầu tiên để đạt được hiệu quả mong muốn trên lâm sàng. Hiệu quả điều trị được thấy rõ trong khoảng liều dùng từ 600mg/ngày đến 2.400 mg/ngày

Những thử nghiệm đơn trị liệu có kiểm soát trên bệnh nhân hiện tại chưa dùng một thuốc chống động kinh nào cho thấy liều dùng 1.200 mg/ngày là có hiệu quả; tuy nhiên, để đạt hiệu quả điều trị với những bệnh nhân có ngưỡng đáp ứng cao do đã dùng các thuốc chống động kinh khác nay chuyển sang dùng một mình Oxcarbazepine thì liều dùng phải là 2.400 mg/ngày.

Trong một kết quả có kiểm soát tại bệnh viện, liều dùng tăng lên tới 2.400 mg/ngày đã đạt được sau 48 giờ.

Liệu pháp phối hợp

Nên dùng liều khởi đầu: 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày) chia 2 lần. Nếu có chỉ định lâm sàng, liều dùng có thể tăng thêm tối đa là 600mg/ngày trong khoảng thời gian 1 tuần kể từ liều đầu tiên để đạt được hiệu quả mong muốn trên lâm sàng. Hiệu quả điều trị được thấy rõ trong khoảng liều dùng từ 600mg/ngày đến 2.400 mg/ngày

Trong một thử nghiệm dùng phối hợp có kiểm soát cho thấy liều dùng từ 600mg/ngày đến 2.400mg/ngày có hiệu quả; nhưng do những ảnh hưởng lên hệ thống thần kinh trung ương nên phần lớn bệnh nhân không thể dung nạp được liều 2.400 mg/ngày mà không giảm liều các thuốc chống động kinh dùng kèm. Liều dùng trên 2.400 mg/ngày chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống trên lâm sàng.

Người cao tuổi

Cần điều chỉnh liều trên người cao tuổi có chức năng thận bị suy giảm.

Trẻ em

Nên bắt đầu với liều 8-10 mg / kg / ngày chia 2 lần ở cả liệu pháp đơn lẻ và liệu pháp phối hợp. Trong liệu pháp phối hợp, hiệu quả điều trị đạt được với liều điều trị duy trì khoảng 30mg/kg/ngày.

Nếu có chỉ định lâm sàng, liều dùng có thể tăng thêm tối đa là 10mg/kg/ngày trong khoảng thời gian 1 tuần kể từ liều đầu tiên tới khi đạt liều tối đa 46mg/kg/ngày để đạt được hiệu quả mong muốn trên lâm sàng.

Chỉ nên sử dụng Oxcarbazepine cho trẻ em trên 6 tuổi. Không nên sử dụng Oxcarbazepine cho trẻ em dưới 6 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả chưa được chứng minh đầy đủ.

Tất cả các khuyến nghị dùng thuốc trên (người lớn, người già và trẻ em) được dựa trên liều nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng cho tất cả các nhóm tuổi. Tuy nhiên, có thể dùng liều khởi đầu thấp hơn nếu thấy phù hợp.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Chưa có nghiên cứu nào trên bệnh nhân suy gan nặng; do đó, cần thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận

Trên bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút), nên bắt đầu với nửa liều khởi đầu thông thường (300 mg/ngày) và tăng liều tối thiểu theo tuần để đạt được đáp ứng mong muốn.

Kiểm soát chặt chẽ khi tăng liều cho bệnh nhân suy thận.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

CẢNH BÁO

Hạ Natri: Hạ Natri có ý nghĩa lâm sàng ($\text{Natri} < 125\text{mmol/L}$) có thể tăng lên khi dùng Oxcarbazepine. Hạ Natri thường xảy ra trong 3 tháng đầu dùng Oxcarbazepine, tuy vậy vẫn có bệnh nhân có thể bị tình trạng hạ Natri huyết thanh $< 125\text{ mmol/L}$ kéo dài hơn 1 năm sau giai đoạn đầu của liệu pháp điều trị. Các trường hợp hạ Natri có triệu chứng lâm sàng đã được báo cáo trong tiếp thị sử dụng thuốc. Cần theo dõi mức Natri trong huyết thanh bệnh nhân trong suốt quá trình dùng Oxcarbazepine, đặc biệt với bệnh nhân đang dùng các thuốc gây hạ Natri khác (ví dụ: các thuốc làm thay đổi sự bài tiết ADH) hay xuất hiện những triệu chứng cho thấy tình trạng hạ Natri đang tăng lên (ví dụ: buồn nôn, khó thở, đau đầu, lơ mơ, lảo đảo, cơn động kinh thường xảy ra hơn và trầm trọng hơn).

Phản ứng phản vệ và phù mạch: Số ít trường hợp sốc phản vệ và phù mạch có liên quan đến thanh quản, thanh môn, môi và mí mắt trên bệnh nhân sau khi dùng Oxcarbazepine ở liều đầu tiên hoặc tiếp theo đã được báo cáo. Phù mạch kết hợp phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi điều trị với Oxcarbazepine nếu thấy bất kỳ biểu hiện nào ở trên có dấu hiệu tăng lên thì phải ngưng dùng thuốc và phải có điều trị thay thế. Không được dùng Oxcarbazepine lại trên những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với Carbamazepin: Những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với Carbamazepin phải được biết rằng có khoảng 25-30% trong số họ sẽ có phản ứng quá mẫn với Oxcarbazepine. Vì lý do này, bệnh nhân phải được tư vấn đặc biệt về tiền sử dùng carbamazepin, và chỉ dùng Oxcarbazepine để điều trị thường xuyên trên những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với carbamazepin khi lợi ích dùng thuốc được ưu tiên hơn nguy cơ. Nếu có những dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng quá mẫn tăng lên thì phải ngưng dùng Oxcarbazepine ngay lập tức.

Phản ứng nghiêm trọng ở da: Những phản ứng nghiêm trọng ở da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử độc biểu bì (TEN) khi dùng Oxcarbazepine trên trẻ em và người lớn đã được báo cáo. Thời gian trung bình xuất hiện với các trường hợp được báo cáo là 19 ngày. Những phản ứng da nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng, và số bệnh nhân được yêu cầu nhập viện thì tỷ lệ tỷ vong rất thấp. Sự tái phát của những phản ứng da nghiêm trọng khi dùng Oxcarbazepine lặp lại cũng được báo cáo. Do đó, nếu một bệnh nhân có phản ứng da tăng lên khi dùng Oxcarbazepine thì phải ngừng dùng Oxcarbazepine và chỉ định dùng loại thuốc chống động kinh khác.

Hành vi và ý định tự tử: Những thuốc chống động kinh (AEDs) bao gồm cả Oxcarbazepine khi dùng để điều trị ở bất kỳ chỉ định nào đều làm tăng nguy cơ về hành vi và ý định tự tử trên bệnh nhân. Những bệnh nhân được điều trị với bất kỳ loại thuốc AED nào, với bất kỳ chỉ định nào phải được theo dõi về mức độ khẩn cấp và diễn biến xấu của sự trầm cảm, những hành vi và ý định tự tử, hay bất kỳ những thay đổi bất thường nào về tư tưởng và hành vi. Bất kỳ ai khi kê đơn Oxcarbazepine hoặc thuốc AED khác phải cân nhắc giữa nguy cơ về hành vi và ý nghĩ tự tử so với tình trạng bệnh tật. Bệnh động kinh và các loại bệnh khác được điều trị bằng AEDs liên quan tới tình trạng bệnh tật, tử vong và làm tăng nguy cơ xuất hiện hành vi và ý định tự tử. Một khi những suy nghĩ và hành vi tự tử xuất hiện trong quá trình điều trị, người kê đơn phải cân nhắc xem liệu có phải những triệu chứng này có liên quan tới tình trạng bệnh tật đang được điều trị hay không. Bệnh nhân, nhân viên y tế, và người nhà của họ phải được thông báo rằng các loại thuốc AED làm tăng nguy cơ xuất hiện suy nghĩ và hành vi tự tử, và phải được tư vấn về sự cần thiết đáng báo động những biểu hiện và triệu chứng trầm cảm xuất hiện và trở nên tệ hơn, bất kỳ những thay đổi bất thường trong tính tình và hành vi, hay xuất hiện suy nghĩ và hành vi tự tử, hay những suy nghĩ tự huỷ hoại bản thân. Những biểu hiện trên phải được báo cáo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ y tế.

Ngừng thuốc: Như tất cả các thuốc chống động kinh khác, Oxcarbazepine phải được ngưng từ từ để hạn chế tối đa khả năng nặng lên của bệnh.

Ảnh hưởng của HLA-B1502 allele trên bệnh nhân người châu Á

HLA-B1502 có trong người Hán Trung Quốc và những người gốc Thái Lan đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ với nguy cơ phát triển các phản ứng da nghiêm trọng được gọi là hội chứng Stevens-Johnson (SJS) khi điều trị bằng carbamazepine. Cấu trúc hóa học của oxcarbazepine tương tự với carbamazepine và có thể là bệnh nhân dương tính với HLA-B1502 cũng có thể có nguy cơ bị SJS sau khi điều trị với oxcarbazepine. Có một số dữ liệu cho thấy rằng có một sự liên quan như vậy với oxcarbazepine. Sự phổ biến của HLA-B1502 ở người Hán Trung Quốc và những người gốc Thái Lan vào khoảng 10%. Bất cứ khi nào có thể, những bệnh nhân kể trên nên được kiểm tra allele này trước khi bắt đầu điều trị bằng carbamazepine hoặc hoạt chất hóa học có liên quan. Nếu những bệnh nhân này có kết quả kiểm tra dương tính với HLA-B1502 allele, việc sử dụng oxcarbazepine có thể được xem xét nếu những lợi ích lớn hơn nhiều so với rủi ro.

Vì sự phổ biến của allele này trong dân số châu Á khác (trên 15% ở Philippines và Malaysia), nên xem xét thử nghiệm di truyền sự có mặt của HLA-B1502 allele ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ này.

Tỷ lệ HLA-B1502 allele không đáng kể ở những dân tộc khác như ví dụ người gốc châu Âu, châu Phi, Tây Ban Nha và Nhật Bản và Hàn Quốc (<1%) .

THẬN TRỌNG

Tác dụng phụ lên nhận thức và tâm thần: Sử dụng Oxcarbazepine có liên quan đến tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương. Những tác dụng phụ quan trọng nhất trong số này có thể phân thành 3 loại chính sau: 1) Những triệu chứng về nhận thức bao gồm tâm thần vận động chậm, khó

tập trung, các vấn đề về ngôn ngữ và lời nói, 2) Buồn ngủ hoặc mệt mỏi, 3) Các bất thường phổi hợp bao gồm mất điều hoà và rối loạn dáng đi.

Người bệnh lớn tuổi: Trong một nghiên cứu liều cố định lớn, Oxcarbazepine đã được thêm vào liệu pháp điều trị đang dùng AED (lên tới 3 loại AED). Theo quy định, liều của các thuốc AED sẽ không giảm đi khi Oxcarbazepine được thêm vào, không giảm liều Oxcarbazepine khi sự không dung nạp thuốc gia tăng, nếu bệnh nhân không thể dung nạp liều duy trì mức cao nhất sẽ được ngừng điều trị. Trong thử nghiệm này, 65% bệnh nhân phải ngừng điều trị vì họ không thể dung nạp liều Oxcarbazepine 2400mg/ngày- liều cao nhất của các AED hiện có. Những tác dụng phụ trong nghiên cứu này lên hệ thần kinh trung ương đầu tiên và nguy cơ ngừng dùng thuốc liên quan đến liều dùng. Trong thử nghiệm này 7,1% bệnh nhân được điều trị với Oxcarbazepine và 4% điều trị với giả dược có tác dụng phụ trên nhận thức. Nguy cơ ngừng dùng thuốc vì tác dụng phụ khi dùng Oxcarbazepine cao hơn 6,5 lần so với dung giả dược. Hơn nữa, 26% bệnh nhân dùng Oxcarbazepine và 12% bệnh nhân dùng giả dược thấy buồn ngủ. Nguy cơ ngừng dùng thuốc do tình trạng buồn ngủ khi dùng Oxcarbazepine cao hơn khoảng 10 lần so với khi dùng giả dược. Cuối cùng, 28,7% bệnh nhân dùng Oxcarbazepine và 6,4% dung giả dược bị mất điều hoà và rối loạn dáng đi. Nguy cơ ngừng thuốc do tác dụng phụ này khi dùng Oxcarbazepine cao hơn khoảng 7 lần so với dùng giả dược. Trong một thử nghiệm đơn trị liệu kiểm soát giả dược đánh giá liều dùng Oxcarbazepine 2400 mg/ngày, không có bệnh nhân nào trong nhóm điều trị mù đôi phải ngừng dùng thuốc do tác dụng không mong muốn liên quan đến nhận thức như ngủ gà, mất điều hoà hoặc rối loạn dáng đi. Trong một thử nghiệm đơn trị liệu kiểm soát liều dùng so sánh liều sử dụng Oxcarbazepine 2400mg/ngày và 300mg/ngày, có 1,1% bệnh nhân thuộc nhóm 2400mg/ngày không thể tiếp tục điều trị mù đôi do tác dụng không mong muốn về nhận thức và ngủ gà so với 0% thuộc nhóm 300mg/ngày. Trong những thử nghiệm này, không có bệnh nhân nào thuộc 2 nhóm điều trị phải ngừng dùng thuốc do tác dụng không mong muốn liên quan tới mất điều hoà hay rối loạn dáng đi.

Bệnh nhi: Một nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhi (từ 3 đến 7 tuổi) đang được điều trị động kinh cục bộ với AED chưa thỏa đáng, Oxcarbazepine đã được bổ sung vào (lên tới 2 loại AED). Theo quy định, không giảm liều AED phối hợp khi Oxcarbazepine được thêm vào. Oxcarbazepine được tăng liều để đạt được liều mục tiêu từ 30mg/kg đến 46mg/kg (dựa trên cân nặng của bệnh nhân với liều cố định cho các khoảng cân nặng đã được xác định trước). Tác dụng phụ trên nhận thức xảy ra trên 5,8% bệnh nhân được điều trị với Oxcarbazepine (phổ biến nhất là suy giảm tập trung, 4 trong tổng số 138 bệnh nhân) và 3,1% bệnh nhân được điều trị với giả dược. Hơn nữa, 34,8% bệnh nhân được điều trị với Oxcarbazepine và 14,0% bệnh nhân được điều trị với giả dược bị ngủ gà. Cuối cùng, 23,2% bệnh nhân dùng Oxcarbazepine và 7,0% bệnh nhân dùng giả dược bị mất điều hoà và rối loạn dáng đi. Hai bệnh nhân (1,4%) dùng Oxcarbazepine và 1 bệnh nhân (0,8%) dùng giả dược phải ngừng thuốc do mất điều hoà và rối loạn dáng đi.

Quá mẫn trên nhiều cơ quan: Những phản ứng quá mẫn trên nhiều cơ quan xảy ra có liên quan mật thiết về thời gian dùng Oxcarbazepine giai đoạn đầu ở người lớn và trẻ em (thời gian trung bình phát hiện là 13 ngày: trong phạm vi từ 4-60 ngày). Mặc dù, các báo cáo còn hạn chế, có nhiều trường hợp trong số này phải nhập viện và một số bị đe dọa tính mạng. Các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn này rất đa dạng; tuy nhiên trên bệnh nhân điển hình, mặc dù không mang tính đặc hiệu nhưng thấy xuất hiện sốt và nổi ban trên cơ quan khác. Các biểu hiện liên quan khác bao gồm bệnh hạch bạch huyết, viêm gan, các bất thường chức năng gan, các bất thường về máu (ví dụ: tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính), ngứa, viêm thận, thiếu niệu, hội chứng gan thận, đau và suy nhược khớp. Những dấu hiệu và triệu chứng trên các hệ thống cơ quan khác có thể xảy ra nhưng không được đề cập ở đây vì những rối loạn được biểu hiện theo nhiều cách khác nhau.

Nếu phản ứng này bị nghi ngờ, phải ngừng dùng Oxcarbazepine và một điều trị thay thế được bắt đầu. Mặc dù chưa có thông báo nào cho thấy có sự nhạy cảm chéo với các thuốc khác có thể tạo ra hội chứng này, nhưng kinh nghiệm kết hợp các thuốc liên quan tới phản ứng quá mẫn trên nhiều cơ quan cho thấy điều này có thể xảy ra.

Thông tin cho bệnh nhân: Các phản ứng quá mẫn và phù mạch có thể xảy ra trong quá trình điều trị với Oxcarbazepine. Bệnh nhân cần được tư vấn để thông báo ngay khi những dấu hiệu và triệu chứng phù mạch xuất hiện (phù mắt, mắt, lưỡi, hay khó nuốt hoặc khó thở) và phải ngưng dùng thuốc cho tới khi họ đã tham khảo ý kiến tư vấn của bác sĩ. Những bệnh nhân có biểu hiện mẫn cảm với carbamazepin cần được thông báo rằng khoảng 25%-30% trong số họ có thể có phản ứng quá mẫn với Oxcarbazepine. Bệnh nhân cần được tư vấn rằng nếu có một phản ứng quá mẫn nào xuất hiện khi đang dùng Oxcarbazepine thì phải tham khảo ý kiến của bác sĩ ngay lập tức. Bệnh nhân phải được biết rằng những phản ứng nghiêm trọng trên da đã được thông báo có liên quan tới Oxcarbazepine. Khi có một phản ứng da nào xảy ra, bệnh nhân phải tham khảo ý kiến của bác sĩ ngay lập tức. Bệnh nhân cần được hướng dẫn rằng một cơn sốt kết hợp với sự tham gia của các cơ quan khác (nổi ban, bệnh hạch bạch huyết,...) có thể liên quan tới thuốc và cần thông báo ngay tới bác sĩ. Bệnh nhân nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ cần được cảnh báo rằng dùng Oxcarbazepine cùng lúc với các thuốc tránh thai dạng hormone có thể làm giảm hiệu lực của biện pháp tránh thai này. Những thuốc tránh thai không phải hormone được khuyến cáo khi đang dùng Oxcarbazepine. Bệnh nhân, nhân viên y tế và người nhà của họ cần được tư vấn rằng các thuốc AED gồm cả Oxcarbazepine có thể làm tăng nguy cơ có những hành vi và ý nghĩ tự tử, và cần được thông báo về sự cần thiết phải được cảnh báo cho sự xuất hiện hoặc xấu đi của triệu chứng trầm cảm, bất kỳ thay đổi bất thường trong tâm trạng hoặc hành vi, hoặc sự xuất hiện của những suy nghĩ, hành vi tự tử, hay những suy nghĩ tự hủy hoại bản thân. Những hành vi trên cần được thông báo ngay cho người cung cấp dịch vụ y tế. Cần thận trọng nếu uống rượu trong khi đang dùng Oxcarbazepine vì có thể có tác dụng phụ trên tâm thần. Bệnh nhân cần được tư vấn rằng Oxcarbazepine có thể gây chóng mặt và ngủ gà.

Thử nghiệm trong phòng thí nghiệm: Mức Natri trong huyết thanh < 125 mmol/L đã được phát hiện trên những bệnh nhân điều trị với Oxcarbazepine. Kinh nghiệm từ những thử nghiệm lâm sàng cho thấy mức Na trong huyết thanh trở lại bình thường khi liều dùng được giảm đi hoặc ngưng dùng thuốc, hoặc khi bệnh nhân được điều trị nghiêm ngặt. Dữ liệu từ những thử nghiệm lâm sàng trong phòng thí nghiệm cho thấy dùng Oxcarbazepine làm giảm T4, không làm thay đổi T3 hay TSH.

Các khuyến cáo đặc biệt

Phụ nữ có thai

Tăng tỷ lệ các bất thường trên cấu trúc bào thai và các biểu hiện khác của độc tính tiền triển (chết lưu, chậm phát triển) đã được quan sát thấy trên thai của súc vật điều trị với Oxcarbazepine hoặc chất chuyển hóa còn hoạt tính MHD với liều tối đa khuyến cáo trên người trong suốt thời kỳ mang thai. Khi cho những con chuột mang thai uống Oxcarbazepine (30, 300, hoặc 1000 mg/kg) trong suốt giai đoạn hình thành các cơ quan, tỷ lệ dị tật trên bào thai tăng lên (trên sọ mặt, tim mạch, và xương) và những biến đổi khác được quan sát thấy ở liều cao và trung bình (khoảng 1,2 và 4 lần so với liều khuyến cáo cao nhất trên người [MRHD] tính theo mg/kg). Ở liều cao làm tăng chết lưu và giảm trọng lượng bào thai. Liều ≥ 300 mg/kg cũng gây độc trên súc vật mang thai (cân nặng cơ thể giảm, những dấu hiệu lâm sàng), nhưng không có bằng chứng nào cho thấy hiện tượng quái thai do những ảnh hưởng này trên mẹ. Trong một nghiên cứu, thỏ mang thai được cho uống MHD (20, 100 hay 200mg/kg) trong suốt giai đoạn hình thành các cơ quan, tỷ lệ chết lưu đã tăng lên ở liều

cao nhất (1,5 lần so với liều khuyến cáo cao nhất ở người tính theo mg/m^2). Liều này chỉ gây độc tính tối thiểu trên mẹ. Trên một nghiên cứu, cho chuột mẹ uống Oxcarbazepine (25, 50, hay 150 mg/kg) ở thời kỳ cuối của thai kỳ và suốt giai đoạn cho con bú, đã quan sát thấy cân nặng cơ thể của chuột con giảm liên tục và có những hành vi khác thường (giảm hoạt động) ở liều cao nhất (0,6 lần so với liều khuyến cáo cao nhất trên người (MRHD tính theo mg/m^2). Chưa có những nghiên cứu lâm sàng thực hiện nghiêm túc và đầy đủ việc dùng Oxcarbazepine ở phụ nữ mang thai; tuy nhiên Oxcarbazepine có cấu trúc hóa học giống với carbamazepin, chất này có thể gây quái thai ở người. Với thực tế này cùng với kết quả của những nghiên cứu được thực hiện, có khả năng rằng Oxcarbazepine là chất gây quái thai ở người. Chỉ dùng Oxcarbazepine trong thời kỳ mang thai khi những lợi ích của nó đã được cân nhắc với nguy cơ tiềm ẩn trên thai nhi.

Người đang cho con bú

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ nồng độ của 2 chất này trong sữa mẹ và huyết tương là 0,5. Nên cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ để quyết định ngừng dùng thuốc hay ngừng cho con bú vì những tác dụng bất lợi của thuốc lên trẻ.

Quá trình sinh nở

Chưa có đánh giá nào về tác động của Oxcarbazepine trên quá trình sinh nở.

Ảnh hưởng đến người đang lái xe và khả năng vận hành máy

Không có thông tin

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC LOẠI THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Oxcarbazepine ức chế CYP2C19 và cảm ứng CYP3A4/5 do đó có thể có ảnh hưởng quan trọng đến nồng độ các thuốc khác trong huyết tương. Ngoài ra, một vài AED cảm ứng Cytochrom P450 có thể làm giảm nồng độ của Oxcarbazepine và MHD trong huyết tương.

Các thuốc chống động kinh: Trên thử nghiệm in vivo, nồng độ của phenytoin trong huyết tương tăng tới 40% khi dùng liều Oxcarbazepine trên 1200 mg/ngày . Do đó khi dùng liều Oxcarbazepine > 1200 mg/ngày trong liệu pháp phối hợp, thì liều dùng của phenytoin phải giảm xuống. Nồng độ của Phenobarbital có tăng lên khi phối hợp với Oxcarbazepine, tuy nhiên tăng ít (15%). Các thuốc cảm ứng mạnh enzyme cytochrom P450 (ví dụ: carbamazepine, phenytoin và Phenobarbital) làm giảm nồng độ của MHD trong huyết tương (29%-40%). Không thấy sự giảm nồng độ đối với Oxcarbazepine.

Thuốc tránh thai dạng hormone: Dùng kết hợp Oxcarbazepine với một thuốc tránh thai dạng uống cho thấy có ảnh hưởng lên nồng độ trong huyết tương của 2 thành phần hormone ethinylestradiol (EE) và levonorgestrel (LNG). Sử dụng đồng thời Oxcarbazepine với các thuốc tránh thai dạng hormone có thể làm giảm tác dụng của những thuốc tránh thai này.

Các chất đối kháng Canxi: Sau khi dùng phối hợp lặp lại Oxcarbazepine, AUC của felodipin bị hạ xuống gần 28%. Verapamil làm nồng độ MHD trong huyết tương giảm xuống 20%.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Những phản ứng bất lợi thường thấy nhất trong các nghiên cứu lâm sàng

Trong liệu pháp điều trị đơn hoặc phối hợp ở người lớn đã dùng thuốc chống động kinh khác: Những tác dụng phụ thường xảy ra nhất ($\geq 5\%$) có liên quan đến việc dùng Oxcarbazepine hơn là dùng giả dược: Chóng mặt, ngủ gà, nhìn đôi, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, mất điều hòa, rối loạn tâm

nhìn, đau bụng, run, khó tiêu, bất thường đáng đi. Khoảng 23% trong tổng số 1537 người bệnh lớn tuổi phải ngừng dùng thuốc do tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn liên quan đến việc dùng thuốc thường thấy nhất là: Chóng mặt (6,4%), nhìn đôi (5,9%), mất điều hòa (5,2%), nôn (5,1%), buồn nôn (4,9%), ngủ gà (3,8%), đau đầu (2,9%), mệt mỏi (2,1%), run (1,8%), rối loạn đáng đi (1,7%), nổi ban (1,4%), hạ Natri máu (1,0%). Đơn trị liệu ở người lớn không điều trị trước với các thuốc chống động kinh khác: Những tác dụng phụ thường xảy ra nhất ($\geq 5\%$) khi dùng Oxcarbazepine giống với khi dùng các thuốc chống động kinh khác: Khoảng 9% trong tổng số 295 bệnh nhân phải ngưng điều trị vì tác dụng phụ. Những tác dụng phụ liên quan đến ngưng dùng thuốc thường xảy ra nhất là: Chóng mặt (1,7%), buồn nôn (1,7%), nổi ban (1,7%), đau đầu (1,4%). Liệu pháp đơn và phối hợp trên bệnh nhi 4 tuổi và đã được điều trị trước với thuốc chống động kinh khác: Tác dụng phụ thường xảy ra nhất ($\geq 5\%$) liên quan đến dùng Oxcarbazepine tương tự như trên người lớn. Khoảng 11% trong tổng số 456 bệnh nhi phải ngưng dùng thuốc do tác dụng phụ. Những tác dụng phụ liên quan đến ngưng dùng thuốc thường xảy ra nhất là: ngủ gà (2,4%), nôn (2,0%), mất điều hòa (1,8%), nhìn đôi (1,3%), chóng mặt (1,3%), mệt mỏi (1,1%), rung giật nhãn cầu (1,1%).

Đơn trị liệu trên bệnh nhi 4 tuổi và chưa được điều trị trước với các thuốc động kinh khác: Tác dụng phụ thường xảy ra nhất ($\geq 5\%$) liên quan đến dùng Oxcarbazepine tương tự như trên người lớn. Khoảng 9,2% trong tổng số 152 bệnh nhi phải ngưng dùng thuốc do tác dụng phụ. Những tác dụng phụ phổ biến nhất ($\geq 1\%$) dẫn đến ngưng dùng thuốc là: nổi ban (5,3%), ban sẩn (1,3%). Liệu pháp điều trị đơn hoặc phối hợp trên bệnh nhi từ 1 tháng tuổi đến 4 tuổi chưa hoặc đã được điều trị trước với các thuốc chống động kinh: Tác dụng phụ thường xảy ra nhất ($\geq 5\%$) liên quan đến dùng Oxcarbazepine tương tự như trên trẻ lớn tuổi hơn và người lớn, ngoại trừ tình trạng nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng thường xảy ra ở trẻ nhỏ tuổi. Khoảng 11% trong tổng số 241 bệnh nhi phải ngưng dùng thuốc do tác dụng phụ. Những tác dụng phụ liên quan đến ngưng dùng thuốc thường xảy ra nhất là: co giật (3,7%), động kinh (1,2%), và mất điều hòa (1,2%).

Các tác dụng phụ khác

Toàn thân: Sốt, mệt mỏi, đau ngực bên tim, cứng đờ, giảm cân.

Trên hệ tim mạch: Nhịp tim chậm, suy tim, xuất huyết não, cao huyết áp, hạ huyết áp tư thế, đánh trống ngực, ngất, nhịp tim nhanh.

Trên hệ tiêu hóa: Thèm ăn, máu trong phân, sỏi mật, viêm đại tràng, loét tá tràng, khó nuốt, ợ hơi, viêm thực quản, đầy hơi, loét dạ dày, chảy máu nướu, tăng sản lợi, nôn ra máu, xuất huyết trực tràng, trĩ, nấc, khô miệng, đau hạ sườn phải, buồn nôn, viêm tuyến nước bọt, viêm miệng, loét miệng.

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

Bất thường trong thí nghiệm: Tăng Gamma – GT, tăng đường huyết, hạ Canxi huyết, hạ đường huyết, hạ Kali máu, tăng men gan, tăng transaminase huyết thanh.

Hệ thần kinh: Phản ứng hung hăng, mất trí nhớ, đau khổ, lo lắng, lãnh đạm, mất ngôn ngữ, co giật nặng hơn, mê sảng, ảo tưởng, trầm cảm, khó phát âm, loạn trương lực cơ, rối loạn cảm xúc, hưng phấn, rối loạn ngoại tháp, cảm giác say, liệt nửa người, tăng vận động, tăng phản xạ, cuồng loạn, giảm cảm giác, giảm vận động, giảm phản xạ, đau nửa đầu, giảm trương lực, giảm ham muốn, tăng ham muốn, hưng cảm, co thắt không chủ đích, căng thẳng, đau dây thần kinh, loạn vận nhãn, hoảng loạn, tê liệt, ác mộng, rối loạn nhân cách, rối loạn tâm thần, sa mí, sưng sờ, co cứng cơ.

Hệ hô hấp: Hen suyễn, khó thở, chảy máu cam, viêm thanh quản, viêm màng phổi

Da và phần phụ: Mụn trứng cá, rụng tóc, phù mạch, bầm tím, viêm da tiếp xúc, chàm, phát ban mặt, đỏ bừng, viêm nang lông, phát ban, nóng bừng mặt, phản ứng với ánh sáng, ngứa cơ quan sinh dục, ban xuất huyết, ban đỏ, ban sẩn, bạch biến, mề đay.

Cơ quan thụ cảm đặc biệt: Điều tiết bất thường, đục thủy tinh thể, xuất huyết kết mạc, phù mắt, giãn đồng tử, viêm tai giữa, sợ ánh sáng, điếc tối, lạc mùi, ù tai, khô mắt.

Phẫu thuật và các thủ thuật y khoa: Thủ thuật nha khoa, thủ thuật sinh sản, thủ thuật cơ xương, thủ thuật trên da.

Hệ tiết niệu và hệ sinh dục: Khó tiểu, tiểu ra máu, chảy máu khi sinh, ra khí hư, rong kinh, đái rất thường xuyên, đau thận, đau niệu đạo, đa niệu, cương dương, sỏi thận.

Hệ miễn dịch: Lupus ban đỏ hệ thống.

Các biểu hiện khác: Các tác dụng phụ sau đây không thấy trong các thử nghiệm lâm sàng nhưng đã được biết trên bệnh nhân: Toàn thân: Rối loạn quá mẫn trên nhiều cơ quan với biểu hiện đặc trưng là phát ban, sốt, bất thường chức năng gan, bệnh hệ bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan và đau khớp.

Sốc phản vệ

Da và phần phụ: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử độc biểu bì

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Biểu hiện: Các trường hợp quá liều Oxcarbazepine phải cách ly đã được báo cáo. Liều tối đa đã dùng khoảng 24000mg. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị triệu chứng.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng nên thực hiện một cách hợp lý. Cần xem xét loại bỏ thuốc bằng cách rửa dạ dày hay bất hoạt thuốc bằng than hoạt tính.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C

ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn cho phép.

NHÀ SẢN XUẤT:

Jubilant Life Sciences Limited

Địa chỉ: Village Sikandarpur Bhainswal, Roorkee- Dehradun Highway, Bhagwanpur, Roorkee, District Haridwar, Uttarakhand 247661, Ấn Độ.

Đại diện cơ sở đăng ký:

(Sign & stamp here)


Họ tên: Đoàn Ngọc Hương
Chức danh: Giám đốc


TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng