

Rx “Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

KEPRETOL Tab. 500 mg

(Levetiracetam 500 mg)

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên chứa

- *Thành phần dược chất:*

Levetiracetam.....500 mg

- *Thành phần tá dược:* Lactose hydrat, hydroxy propyl cellulose, glyceryl behenate, opadry 03B52165 màu vàng.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn màu vàng

Chỉ định

Levetiracetam được sử dụng đơn trị liệu trong điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên.

Levetiracetam được dùng như là liệu pháp bổ trợ để:

Điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên.

Điều trị cơn động kinh rung giật cơ ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị động kinh rung giật cơ thiếu niên.

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

Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: thuốc dùng đường uống. Thuốc phải được uống cùng với một lượng đủ chất lỏng và có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn. Liều mỗi ngày được chia đều cho 2 lần uống.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo cho đơn trị liệu (từ 16 tuổi) và liệu pháp bổ trợ là như nhau, cụ thể được nêu dưới đây:

Người lớn (≥ 18 tuổi) và trẻ vị thành niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng 50 kg trở lên:

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

Căn cứ trên đáp ứng lâm sàng và tính dung nạp thuốc, có thể tăng liều lên tới 1500 mg hai lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống 500 mg hai lần mỗi ngày cho mỗi khoảng thời gian từ 2 - 4 tuần.

Thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng dưới 50 kg và trẻ em từ 1 tháng tuổi

Bác sĩ nên kê đơn dạng thuốc, cách trình bày và hàm lượng phù hợp nhất theo cân nặng, tuổi tác và liều lượng. Tham khảo phần *Trẻ em* bên dưới để điều chỉnh liều lượng dựa trên cân nặng.

Ngừng thuốc: nếu phải dừng thuốc, nên giảm liều từ từ (ví dụ ở người lớn và trẻ vị thành niên cân nặng 50 kg trở lên: giảm 500 mg hai lần mỗi ngày mỗi hai đến bốn tuần, ở trẻ sơ sinh trên 6 tháng tuổi, trẻ em và trẻ vị thành niên có cân nặng dưới 50 kg: không giảm quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày mỗi hai tuần, ở trẻ sơ sinh (dưới 6 tháng): không giảm quá 7 mg/kg hai lần mỗi ngày mỗi hai tuần).



Sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên):

Điều chỉnh liều ở người cao tuổi dựa trên chức năng thận.

Bệnh nhân suy thận:

Liều hàng ngày được điều chỉnh dựa trên chức năng thận

Điều chỉnh liều ở người lớn theo bảng dưới đây. Để sử dụng bảng này cần phải tính độ thanh thải creatinin (Cl_{Cr}) ml/phút. Có thể tính Cl_{Cr} ml/phút từ nồng độ creatinin (mg/dl) trong huyết thanh, với người lớn và trẻ vị thành niên cân nặng từ 50 kg trở lên, tính theo công thức sau:

$$Cl_{Cr} \text{ (ml/phút)} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)}}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ đối với nữ})$$

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

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

Chỉnh liều đối với bệnh nhân trưởng thành và trẻ vị thành niên bị suy giảm chức năng thận:

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và tần suất
Bình thường	≥ 80	500 - 1500 mg hai lần mỗi ngày
Nhẹ	50 - 79	500 - 1000 mg hai lần mỗi ngày
Trung bình	30 - 49	250 - 750 mg hai lần mỗi ngày
Nặng	< 30	250 - 500 mg hai lần mỗi ngày
Bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu (1)	-	500 - 1000 mg hai lần mỗi ngày (2)

(1) Liều nạp khuyến cáo là 750 mg cho ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

(2) Liều bổ sung khuyến cáo là 250 - 500 mg sau khi lọc máu.

Đối với trẻ em bị suy giảm chức năng thận, cần điều chỉnh liều theo chức năng thận. Khuyến cáo sau dựa vào dữ liệu nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành.

Ở trẻ em, Cl_{Cr} (ml/phút/1,73 m²) có thể được tính từ nồng độ creatinin huyết thanh theo công thức sau (công thức Schwartz):

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

$k_s = 0,45$ đối với trẻ sơ sinh - 1 tuổi

$k_s = 0,55$ đối với trẻ dưới 13 tuổi và trẻ nữ vị thành niên

$k_s = 0,7$ đối với trẻ nam vị thành niên



Điều chỉnh liều cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên cân nặng dưới 50 kg có suy giảm chức năng thận:

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Liều lượng và tần suất ⁽¹⁾	
		Trẻ từ 1 – dưới 6 tháng tuổi	Trẻ sơ sinh từ 6 – 23 tháng tuổi, trẻ em và trẻ vị thành niên cân nặng dưới 50 kg
Bình thường	≥ 80	7 – 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) hai lần mỗi ngày	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Nhẹ	50 - 79	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) hai lần mỗi ngày	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Trung bình	30 - 49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) hai lần mỗi ngày	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Nặng	< 30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) hai lần mỗi ngày	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Bệnh thận giai đoạn cuối phải thâm phân	-	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) một lần mỗi ngày ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) một lần mỗi ngày ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam khi liều dùng dưới 250 mg hoặc khi liều dùng không phải bội số của 250 mg, không thể dùng dạng viên nén hoặc khi bệnh nhân không nuốt được.

⁽²⁾ Khuyến cáo dùng liều nạp 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) trong ngày đầu điều trị bằng levetiracetam.

⁽³⁾ Khuyến cáo dùng liều nạp 15 mg/kg (0,15 ml/kg) trong ngày đầu điều trị bằng levetiracetam.

⁽⁴⁾ Sau khi lọc máu, nên dùng liều bổ sung 3,5 đến 7 mg/kg (0,035 đến 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Sau khi lọc máu, nên dùng liều bổ sung 5 đến 10 mg/kg (0,05 đến 0,10 ml/kg).

Bệnh nhân suy gan:

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan từ mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng thì độ thanh thải creatinin có thể không đánh giá hết được mức độ suy thận. Vì vậy nên giảm 50 % liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút/1,73 m².

Trẻ em:

Bác sĩ nên lựa chọn dạng bào chế phù hợp với tuổi, cân nặng và liều dùng.

Viên nén không thích hợp để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tuổi. Nên dùng dung dịch levetiracetam uống cho nhóm đối tượng này. Ngoài ra, mức liều có sẵn của dạng viên nén không phù hợp để điều trị ban đầu cho trẻ cân nặng dưới 25 kg, bệnh nhân không thể nuốt viên



thuốc hoặc dùng liều dưới 250 mg. Trong tất cả các trường hợp trên, nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam.

Đơn trị liệu

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng levetiracetam đơn trị liệu ở trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 16 tuổi chưa được thiết lập.

Không có dữ liệu.

Điều trị phối hợp cho trẻ sơ sinh từ 6 đến 23 tháng tuổi, trẻ em (2 đến 11 tuổi) và trẻ vị thành niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng dưới 50 kg

Ưu tiên lựa chọn dung dịch levetiracetam uống cho trẻ sơ sinh và trẻ dưới 6 tuổi.

Đối với trẻ em từ 6 tuổi trở lên, nên sử dụng dung dịch levetiracetam uống với liều dưới 250 mg hoặc khi liều dùng không phải bội số của 250 mg, không thể dùng dạng viên nén hoặc khi bệnh nhân không thể nuốt thuốc viên.

Nên sử dụng liều thấp nhất có tác dụng. Liều khởi đầu cho trẻ em hoặc trẻ vị thành niên cân nặng 25kg là 250mg hai lần mỗi ngày, liều tối đa là 750 mg hai lần mỗi ngày. Liều ở trẻ em cân nặng từ 50 kg trở lên giống như ở người lớn.

Điều trị phối hợp cho trẻ từ 1 tháng đến dưới 6 tháng

Sử dụng dung dịch levetiracetam uống để điều trị cho trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với levetiracetam, các dẫn chất khác của pyrrolidon hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Có thể cần điều chỉnh liều khi sử dụng levetiracetam cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng, nên đánh giá chức năng thận trước khi lựa chọn liều.

Tổn thương thận cấp tính

Sử dụng levetiracetam có liên quan đến tổn thương thận cấp tính, dù rất hiếm gặp, với thời gian khởi phát từ vài ngày đến vài tháng.

Công thức máu

Một số trường hợp hiếm gặp về giảm số lượng tế bào máu (giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và giảm cả ba dòng tế bào máu ngoại vi) đã được mô tả có liên quan đến việc sử dụng levetiracetam, thường xuất hiện ở thời gian đầu điều trị. Nên tiến hành xét nghiệm công thức máu toàn phần ở những bệnh nhân mệt mỏi, sốt, nhiễm khuẩn tái phát hoặc rối loạn đông máu.

Tự tử

Tự tử, cố gắng tự tử, có ý định và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh (bao gồm levetiracetam). Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đối với các sản phẩm thuốc chống động kinh đã cho thấy việc tăng nhẹ nguy cơ có ý định và hành vi tự sát. Hiện vẫn chưa biết cơ chế gây ra nguy cơ này.

Vì vậy, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự sát xem xét điều trị thích hợp nếu cần. Khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc) tìm đến tư vấn y tế khi có dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định hoặc hành vi tự sát.

Hành vi bất thường và hung dữ

Levetiracetam có thể gây ra các triệu chứng loạn thần và hành vi bất thường bao gồm khó chịu và hung dữ. Bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam nên được theo dõi về các dấu hiệu tâm thần gợi ý những thay đổi quan trọng về tâm trạng và/hoặc tính cách. Nếu quan sát thấy những



hành vi như vậy, nên cân nhắc việc điều chỉnh hoặc ngừng điều trị dần dần. Nếu ngừng thuốc, xem phần Cách dùng và liều dùng.

Làm trầm trọng thêm các cơn động kinh

Cũng như các loại thuốc chống động kinh khác, levetiracetam hiếm khi làm trầm trọng thêm tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của cơn động kinh. Tác dụng nghịch lý này hầu hết được báo cáo trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu dùng hoặc tăng liều levetiracetam, và có thể hồi phục khi ngừng thuốc hoặc giảm liều. Nên khuyên bệnh nhân đến gặp bác sĩ ngay lập tức trong trường hợp bệnh động kinh nặng thêm.

Điều trị thiếu hiệu quả hoặc cơn động kinh nặng hơn là ví dụ đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị động kinh liên quan đến đột biến kênh alpha tiểu đơn vị 8 (SCN8A) kênh điện áp natri.

Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ

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

Trẻ em

Dạng viên nén không phù hợp để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tuổi.

Dữ liệu có sẵn ở trẻ em không cho thấy ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và dậy thì. Tuy nhiên, ảnh hưởng lâu dài đến học tập, trí thông minh, tăng trưởng, chức năng nội tiết, tuổi dậy thì và khả năng sinh sản ở trẻ em vẫn chưa được biết.

Thuốc có chứa tá dược lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Nên xem xét điều trị bằng levetiracetam khi có dự định mang thai. Tương tự các thuốc chống động kinh khác, nên tránh ngừng thuốc đột ngột do nguy cơ gặp cơn động kinh bất ngờ có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho cả mẹ và thai nhi. Ưu tiên đơn trị liệu khi có thể vì điều trị bằng nhiều loại thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy thuộc vào thuốc chống động kinh sử dụng.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Một lượng lớn dữ liệu hậu mại về phụ nữ mang thai phơi nhiễm với levetiracetam đơn trị liệu (hơn 1800 trường hợp, trong đó hơn 1500 trường hợp phơi nhiễm trong 3 tháng đầu của thai kỳ) không cho thấy sự gia tăng nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng. Chỉ có bằng chứng hạn chế về sự phát triển thần kinh của trẻ em phơi nhiễm với levetiracetam đơn trị liệu trong khi sinh. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học hiện nay (trên khoảng 100 trẻ em) không thấy tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh hoặc chậm phát triển thần kinh.

Levetiracetam có thể được sử dụng trong thai kỳ, nếu sử dụng thuốc là cần thiết trên lâm sàng. Trong những trường hợp đó, khuyến cáo dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Thay đổi sinh lý khi mang thai có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Giảm nồng độ levetiracetam trong huyết tương đã được quan sát thấy trong thai kỳ. Nồng độ thuốc giảm rõ hơn trong ba tháng cuối của thai kỳ (lên đến 60% nồng độ thuốc bình thường trước khi mang thai). Cần theo dõi lâm sàng phù hợp cho phụ nữ mang thai được điều trị bằng levetiracetam.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Levetiracetam được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, không nên cho con bú khi dùng thuốc.

Tuy nhiên, nếu điều trị bằng levetiracetam là cần thiết trong thời gian cho con bú, cân nhắc lợi ích/nguy cơ của việc điều trị khi xem xét đến tầm quan trọng của việc cho con bú.



Khả năng sinh sản

Không phát hiện tác động nào đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Do thiếu dữ liệu lâm sàng trên người, nên nguy cơ tiềm ẩn đối với người không rõ

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Levetiracetam có ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do sự nhạy cảm với thuốc thay đổi theo từng cá thể, một số bệnh nhân có thể gặp tình trạng buồn ngủ hoặc các triệu chứng liên quan đến hệ thần kinh trung ương khác, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều. Do đó, nên thận trọng ở những bệnh nhân này khi thực hiện các công việc như lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân được khuyên không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi được xác định rằng khả năng thực hiện các hoạt động đó không bị ảnh hưởng.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc chống động kinh

Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng trước khi đưa thuốc ra thị trường được thực hiện ở người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh hiện có (phenytoin, carbamazepin, acid valproic, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin và primidon), đồng thời các thuốc này cũng không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Tương tự như ở người lớn, không có bằng chứng về tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng ở bệnh nhi dùng levetiracetam liều tới 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học ở trẻ em và trẻ vị thành niên bị động kinh (4 đến 17 tuổi) cho thấy điều trị kết hợp bằng levetiracetam dùng đường uống không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái cân bằng của carbamazepin và valproat. Tuy nhiên, dữ liệu cho thấy độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng các thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym. Điều chỉnh liều là không cần thiết.

Probenecid

Probenecid (500 mg bốn lần mỗi ngày), một thuốc giảm bài tiết ở ống thận, đã được chứng minh ức chế sự thanh thải ở thận của chất chuyển hóa chính, nhưng không làm ảnh hưởng đến độ thanh thải thận của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn thấp.

Methotrexat

Sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexat đã được báo cáo làm giảm độ thanh thải methotrexat, dẫn đến tăng nồng độ methotrexat trong máu kéo dài, đến mức gây độc. Nên theo dõi cẩn thận nồng độ methotrexat và levetiracetam trong máu ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng hai loại thuốc này.

Thuốc tránh thai đường uống và các tương tác dược động học khác

Levetiracetam 1000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinyl-estradiol và levonorgestrel); nồng độ hormon (LH và progesteron) không thay đổi. Levetiracetam 2000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin; thời gian prothrombin không thay đổi. Phối hợp với digoxin, thuốc tránh thai và warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Thuốc nhuận tràng

Đã có các báo cáo riêng lẻ về việc giảm hiệu quả điều trị của levetiracetam khi dùng đồng thời thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol và levetiracetam đường uống. Do đó, không nên dùng macrogol đường uống trong vòng một giờ trước và sau khi dùng levetiracetam.

Thức ăn và rượu

Thức ăn không làm thay đổi mức độ hấp thu, nhưng làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu levetiracetam.

Không có dữ liệu về tương tác của levetiracetam với rượu.



Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là viêm mũi họng, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi và chóng mặt. Các phản ứng bất lợi được trình bày dưới đây dựa trên phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng đối chứng với tất cả các chỉ định được nghiên cứu, với tổng số 3416 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam. Những dữ liệu này cũng được bổ sung thông tin từ việc sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu nhãn mờ, và kinh nghiệm hậu mại. Tính an toàn của levetiracetam thường tương tự nhau giữa các nhóm tuổi (bệnh nhân trưởng thành và trẻ em) và giữa các chỉ định điều trị động kinh đã được phê duyệt.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh > 1 tháng) và từ kinh nghiệm hậu mại được liệt kê trong bảng sau theo nhóm cơ quan và theo tần suất. Phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần và tần suất của chúng được xác định như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($1/10000$ đến $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10000$).

	Tần suất			
	Rất phổ biến	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm trùng	Viêm mũi họng			Nhiễm khuẩn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	Giảm cả ba dòng tế bào máu ngoại vi, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, mất bạch cầu hạt
Rối loạn hệ miễn dịch				Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) Phản ứng quá mẫn (bao gồm phù mạch và sốc phản vệ)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	Giảm cân, tăng cân	Giảm natri máu
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, hung hăng, lo lắng, mất ngủ, hội hộp/ khó chịu	Cố gắng tự sát, có ý định tự sát, rối loạn tâm thần, có hành vi bất thường, ảo giác, tức giận, nhảm lẩn, cơn hoảng loạn, tâm trạng thất thường, dễ kích	Tự sát, rối loạn nhân cách, suy nghĩ bất thường, mê sảng



			động	
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Buồn ngủ, đau đầu	Cơ giật, rối loạn thăng bằng, chóng mặt, thờ ơ, run	Mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa động tác, dị cảm, rối loạn chú ý	Bệnh múa giật, rối loạn vận động, tăng động, rối loạn dáng đi, bệnh não
Rối loạn thị giác			Nhìn đôi, nhìn mờ	
Rối loạn tai và đường rói tai trong		Chóng mặt		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất		Ho		
Rối loạn tiêu hóa		Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn, buồn nôn		Viêm tụy
Rối loạn gan mật			Bất thường xét nghiệm chức năng gan	Suy gan, viêm gan
Rối loạn thận – tiết niệu				Tổn thương thận cấp tính
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban	Rụng tóc, chàm, ngứa	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Yếu cơ, đau cơ	Tiêu cơ vân và tăng nồng độ creatin phosphokinase trong máu*
Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc		Suy nhược/ mệt mỏi		
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng về quy trình			Chấn thương	

* Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân Nhật Bản khi so sánh với bệnh nhân không phải người Nhật.

Mô tả một số phản ứng bất lợi

Nguy cơ chán ăn cao hơn khi levetiracetam được dùng cùng với topiramate.

Trong một số trường hợp rụng tóc, sự phục hồi đã được quan sát khi ngưng dùng levetiracetam.

Trong một số trường hợp giảm cả ba dòng tế bào máu ngoại vi thấy có ức chế tủy xương.



Các trường hợp bệnh não thường xảy ra khi bắt đầu điều trị (vài ngày đến vài tháng) và có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trẻ em

Có tổng cộng 190 bệnh nhân từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và nghiên cứu nhãn mờ. 60 bệnh nhân trong số này đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Có tổng cộng 645 bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và nghiên cứu nhãn mờ. 233 bệnh nhân trong số này đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Trong cả hai độ tuổi này, dữ liệu đã được bổ sung với kinh nghiệm hậu mại về việc sử dụng levetiracetam.

Ngoài ra, 101 trẻ sơ sinh dưới 12 tháng tuổi đã phơi nhiễm với thuốc trong một nghiên cứu an toàn sau cấp phép. Không thấy mối lo ngại mới về tính an toàn của levetiracetam đối với trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi bị động kinh.

Các phản ứng bất lợi của levetiracetam thường tương tự nhau giữa các nhóm tuổi và giữa các chỉ định điều trị động kinh đã được phê duyệt. Kết quả an toàn ở bệnh nhân nhi trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng phù hợp với dữ liệu an toàn của levetiracetam ở người lớn ngoại trừ các phản ứng bất lợi về hành vi và tâm thần thường gặp ở trẻ em hơn người lớn. Ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 4 đến 16 tuổi, nôn (rất phổ biến, 11,2%), kích động (thường gặp, 3,4%), thay đổi tâm trạng (thường gặp, 2,1%), tinh thần không ổn định (thường gặp, 1,7%), hung hăng (thường gặp, 8,2%), hành vi bất thường (thường gặp, 5,6%) và thờ ơ (thường gặp, 3,9%) được báo cáo thường xuyên hơn so với các độ tuổi khác hoặc trong dữ liệu an toàn tổng thể. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi, khó chịu (rất phổ biến, 11,7%) và bất thường phối hợp động tác (thường gặp, 3,3%) được báo cáo thường xuyên hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong dữ liệu an toàn tổng thể.

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

Quá liều và cách xử trí

Quá liều

Triệu chứng: Buồn ngủ, kích động, hung hăng, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê.

Cách xử trí

Nếu quá liều cấp thì có thể rửa dạ dày hoặc tăng cường gây nôn. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với levetiracetam. Xử trí quá liều chủ yếu điều trị triệu chứng và có thể thẩm tách. Hiệu quả thẩm tách là 60% đối với levetiracetam và 74% các chất chuyển hóa chính.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị động kinh.

Mã ATC: N03AX14.



Hoạt chất levetiracetam là dẫn xuất của pyrrolidon (đồng phân đối hình S của α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid) và không có liên quan về mặt hóa học với các thuốc chống động kinh hiện hành.

Cơ chế tác dụng của levetiracetam vẫn chưa được giải thích đầy đủ nhưng có vẻ khác với các cơ chế tác dụng của những thuốc chống động kinh hiện hành. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* gợi ý rằng levetiracetam không làm thay đổi các đặc tính cơ bản của tế bào và sự dẫn truyền thần kinh bình thường.

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

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

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

Đặc tính dược động học

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

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

Cũng quan sát thấy mối liên quan đáng kể giữa nồng độ thuốc trong nước bọt và trong huyết tương ở người lớn và trẻ em (tỷ lệ nồng độ thuốc trong nước bọt/nồng độ thuốc trong huyết tương là khoảng từ 1 đến 1,7 đối với dạng viên nén dùng đường uống và sau 4 giờ sau khi dùng đối với dung dịch uống).

• **Hấp thu:** Levetiracetam được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống đạt gần 100%.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1,3 giờ sau khi uống. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày với chế độ liều 2 lần mỗi ngày.

Các nồng độ đỉnh (C_{max}) điển hình tương ứng là 31 và 43 $\mu\text{g/ml}$ sau liều đơn 1000 mg và sau liều lặp lại 1000 mg hai lần mỗi ngày.

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



• **Phân bố:** Chưa có sẵn dữ liệu phân bố trong mô ở người.

Cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó đều không gắn kết đáng kể với protein huyết tương (< 10%).

Thể tích phân bố của levetiracetam là khoảng 0,5 đến 0,7 l/kg, trị số này gần với thể tích nước toàn bộ cơ thể.

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

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

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

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

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

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

• **Thải trừ:** Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là 7 ± 1 giờ và không thay đổi theo liều, đường dùng, hoặc dùng liều lặp lại. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,96 ml/phút/kg. Đường thải trừ chính là qua đường tiểu, chiếm trung bình 95% của liều (khoảng 93% của liều được thải trừ trong vòng 48 giờ). Chỉ có 0,3% của liều thải trừ qua phân.

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

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

• **Nhóm bệnh nhân đặc biệt:**

+ Trẻ em (4 đến 12 tuổi): Thời gian bán thải của levetiracetam ở trẻ bị động kinh (6 đến 12 tuổi) là 6 giờ sau khi uống liều đơn 20 mg/kg. Độ thanh thải biểu kiến được điều chỉnh theo cân nặng cao hơn khoảng 30% so với độ thanh thải ở người lớn bị động kinh.

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

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

+ Suy thận: Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó tương quan với độ thanh thải creatinin. Chính vì vậy, đối với bệnh nhân suy thận mức



độ trung bình và nặng cần chỉnh liều duy trì hàng ngày của levetiracetam dựa trên độ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân người lớn bệnh thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán thải giữa các giai đoạn thẩm tách và trong giai đoạn thẩm tách tương ứng là khoảng 25 và 3,1 giờ.

Tỷ suất loại levetiracetam là 51% trong một chu kỳ thẩm tách điển hình 4 giờ.

+ Suy gan: Không có sự thay đổi về độ thanh thải của levetiracetam ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình.

Ở hầu hết những bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam giảm trên 50% do suy thận đồng thời.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên nén.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

WhanIn Pharm. Co., Ltd.

50, Gongdan-ro, Anseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

