



## LETRASA

(Viên nén bao phim Levetiracetam 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg)

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Đề xa tâm tay trẻ em*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc*

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

#### **Hoạt chất:**

*Viên nén bao phim Levetiracetam 250 mg:* Levetiracetam .....250 mg.

*Viên nén bao phim Levetiracetam 500 mg:* Levetiracetam .....500 mg.

*Viên nén bao phim Levetiracetam 750 mg:* Levetiracetam .....750 mg.

*Viên nén bao phim Levetiracetam 1000 mg:* Levetiracetam .....1000 mg.

**Tá dược:** Cellulose vi tinh thể 102, povidon K30, natri croscarmellose, silica keo khan, magnesi stearat, Vivacoat PA-1P-000 (thành phần: talc, titan dioxid, hypromellose 6, polyethylen glycol 3350, polydextrose).

#### **DẠNG BÀO CHẾ**

*Viên nén bao phim Levetiracetam 250 mg:* Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

*Viên nén bao phim Levetiracetam 500 mg:* Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

*Viên nén bao phim Levetiracetam 750 mg:* Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, trơn nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

*Viên nén bao phim Levetiracetam 1000 mg:* Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Levetiracetam được chỉ định đơn trị liệu trong điều trị các cơn co giật khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi mới được chẩn đoán động kinh.

Levetiracetam được chỉ định như một liệu pháp bổ trợ trong điều trị:

- Các cơn co giật khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh từ 1 tháng tuổi bị động kinh.
- Động kinh rung giật cơ ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi mắc bệnh động kinh rung giật cơ vị thành niên.
- Các cơn co cứng - co giật toàn thể nguyên phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi bị động kinh toàn thể vô căn.

#### **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**

##### **Liều dùng:**

### **Cơ giết khởi phát cục bộ:**

Liều khuyến cáo cho đơn trị liệu ( $\geq 16$  tuổi) và liệu pháp hỗ trợ là như nhau, như được nêu dưới đây.

### **Tất cả các chỉ định:**

*Người lớn ( $\geq 18$  tuổi) và thanh thiếu niên (12 – 17 tuổi) cân nặng  $\geq 50$  kg*

Liều điều trị ban đầu là 500 mg x 2 lần/ngày. Có thể bắt đầu liều này vào ngày điều trị đầu tiên. Tuy nhiên, có thể đưa ra liều khởi đầu thấp hơn 250 mg x 2 lần/ngày dựa vào đánh giá của bác sĩ về việc giảm cơn động kinh so với các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn. Có thể tăng đến 500 mg x 2 lần/ngày sau 2 tuần.

Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp, có thể tăng liều hàng ngày lên đến 1500 mg x 2 lần/ngày. Có thể thay đổi liều ở mức 250 mg hoặc 500 mg, tăng lên hoặc giảm xuống sau mỗi hai đến bốn tuần.

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

Bác sĩ nên kê đơn dạng bào chế, quy cách đóng gói và hàm lượng phù hợp nhất theo cân nặng, tuổi và liều dùng. Tham khảo phần đối tượng trẻ em để điều chỉnh liều dùng dựa trên cân nặng.

### **Ngừng dùng thuốc:**

Nếu phải ngừng sử dụng levetiracetam, nên ngừng dần dần (ví dụ: ở người lớn và thanh thiếu niên nặng hơn 50 kg: giảm 500 mg x 2 lần/ngày sau mỗi hai đến bốn tuần; ở nữ nhi trên 6 tháng, trẻ em và thanh thiếu niên nặng dưới 50 kg: giảm liều không quá 10 mg/kg x 2 lần/ngày mỗi hai tuần; ở nữ nhi (dưới 6 tháng): giảm liều không quá 7 mg/kg x 2 lần/ngày mỗi hai tuần).

### **Các đối tượng đặc biệt:**

*Người cao tuổi (65 tuổi trở lên):*

Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận.

*Suy thận:*

Phải cá nhân hóa liều hàng ngày theo chức năng thận.

Đối với người trưởng thành, tham khảo bảng sau và điều chỉnh liều theo chỉ định. Để sử dụng bảng liều dùng này, cần ước tính độ thanh thải creatinin (CLcr) của bệnh nhân tính bằng ml/phút. Có thể ước tính CLcr (ml/phút) từ việc xác định creatinin huyết thanh (mg/dl), đối với người trưởng thành và thanh thiếu niên nặng từ 50 kg trở lên, theo công thức sau:

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

Sau đó, CLcr được điều chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA) như sau:

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

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên nặng hơn 50 kg bị suy giảm chức năng thận.

| Nhóm        | Độ thanh thải creatinin<br>(ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> ) | Liều và tần suất            |
|-------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bình thường | > 80                                                      | 500 – 1.500 mg x 2 lần/ngày |

|                                                                  |         |                                            |
|------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|
| Nhẹ                                                              | 50 – 79 | 500 – 1.000 mg x 2 lần/ngày                |
| Vừa                                                              | 30 – 49 | 250 – 750 mg x 2 lần/ngày                  |
| Nặng                                                             | < 30    | 250 – 500 mg x 2 lần/ngày                  |
| Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm tách <sup>(1)</sup> | -       | 500 – 1.000 mg x 1 lần/ngày <sup>(2)</sup> |

(1) Khuyến cáo liều tấn công 750 mg vào ngày đầu tiên điều trị bằng levetiracetam.

(2) Sau khi thẩm tách, khuyến cáo dùng liều bổ sung 250 đến 500 mg.

Đối với trẻ em suy thận, cần điều chỉnh liều levetiracetam dựa trên chức năng thận vì độ thanh thải levetiracetam liên quan đến chức năng thận. Khuyến cáo này dựa trên một nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành suy thận.

Có thể ước tính CLcr tính bằng ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> từ việc xác định creatinin huyết thanh (mg/dl), đối với thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh, sử dụng công thức sau (công thức Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Chiều cao (cm)} \times ks}{\text{Creatinin huyết thanh (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 ở trẻ sơ sinh đủ tháng đến 1 tuổi; ks = 0,55 ở trẻ em dưới 13 tuổi và ở nữ vị thành niên; ks = 0,7 ở nam giới vị thành niên.

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

| Nhóm                                              | Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> ) | Liều và tần suất <sup>(1)</sup>                                  |                                                                                  |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                        | Trẻ sơ sinh từ 1 đến dưới 6 tháng                                | Trẻ sơ sinh từ 6 đến 23 tháng, trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng dưới 50 kg |
| Bình thường                                       | > 80                                                   | 7 – 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) x 2 lần/ngày                    | 10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) x 2 lần/ngày                                   |
| Nhẹ                                               | 50 – 79                                                | 7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) x 2 lần/ngày                    | 10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) x 2 lần/ngày                                   |
| Vừa                                               | 30 – 49                                                | 3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) x 2 lần/ngày              | 5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) x 2 lần/ngày                                    |
| Nặng                                              | < 30                                                   | 3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) x 2 lần/ngày                  | 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) x 2 lần/ngày                                    |
| Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm tách | --                                                     | 7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) x 1 lần/ngày <sup>(2) (4)</sup> | 10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) x 1 lần/ngày <sup>(3) (5)</sup>                |

(1) Nên sử dụng dung dịch uống Levetiracetam cho các liều dưới 250 mg, cho các liều không phải bội số 250 mg khi không thể dùng được liều khuyến cáo bằng cách uống nhiều viên và cho bệnh nhân không thể nuốt được viên.

(2) Khuyến cáo liều tấn công 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) vào ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

(3) Khuyến cáo liều tấn công 15 mg/kg (0,15 ml/kg) vào ngày đầu tiên điều trị với levetiracetam.

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

(5) Sau khi thăm tách, khuyến cáo dùng liều bổ sung 5 đến 10 mg/kg (0,05 đến 0,1 ml/kg).

*Suy gan:*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Ở bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải creatinin có thể đánh giá không đúng mức tình trạng suy thận. Do đó khuyến cáo giảm 50% liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinin  $< 60$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

*Trẻ em:*

Bác sĩ nên kê đơn với dạng bào chế và hàm lượng thích hợp nhất tùy theo độ tuổi, cân nặng và liều lượng.

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng cho nữ nhi và trẻ em dưới 6 tuổi. Ưu tiên sử dụng dạng dung dịch uống levetiracetam cho nhóm đối tượng này. Ngoài ra, hàm lượng sẵn có của viên nén không thích hợp để điều trị khởi đầu cho trẻ em cân nặng dưới 25 kg, bệnh nhân không nuốt được viên nén hoặc dùng liều dưới 250 mg. Trong tất cả các trường hợp trên, nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam.

*Đơn trị liệu:*

Chưa thiết lập tính an toàn và hiệu quả của levetiracetam ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi khi điều trị đơn trị liệu.

Không có dữ liệu.

*Thanh thiếu niên (16 và 17 tuổi) cân nặng  $\geq 50$  kg bị co giật khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát với bệnh động kinh mới được chẩn đoán.*

Tham khảo phần trên cho người lớn ( $\geq 18$  tuổi) và thanh thiếu niên (12 - 17 tuổi) nặng  $\geq 50$  kg.

*Liệu pháp bổ sung dành cho nữ nhi từ 6 đến 23 tháng, trẻ em (2 đến 11 tuổi) và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng dưới 50 kg.*

Ưu tiên sử dụng dạng dung dịch uống levetiracetam cho nữ nhi và trẻ em dưới 6 tuổi.

Đối với trẻ em từ 6 tuổi trở lên, nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam cho các liều dưới 250 mg, cho các liều không phải bội số 250 mg khi không thể dùng được liều khuyến cáo bằng cách uống nhiều viên và bệnh nhân không thể nuốt được viên.

Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả cho tất cả các chỉ định. Liều khởi đầu cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên dưới 25 kg nên là 250 mg x 2 lần/ngày với liều tối đa là 750 mg x 2 lần/ngày.

Liều ở trẻ em từ 50 kg trở lên giống như ở người lớn.

Tham khảo phần trên cho người lớn ( $\geq 18$  tuổi) và thanh thiếu niên (12 - 17 tuổi) nặng  $\geq 50$  kg cho tất cả các chỉ định.

*Liệu pháp bổ sung cho nữ nhi từ 1 tháng đến dưới 6 tháng:*

Dung dịch uống là dạng bào chế sử dụng cho nữ nhi.

**Cách dùng:**

Uống viên thuốc với một lượng chất lỏng vừa đủ và có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Sau khi uống, có thể cảm nhận được vị đắng của levetiracetam. Chia liều hàng ngày thành hai lần bằng nhau.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hay các dẫn xuất pyrrolidone khác hoặc với bất kỳ tá dược nào có trong thành phần của thuốc.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

### Suy thận:

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

### Tổn thương thận cấp tính:

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

### Số lượng tế bào máu:

Các trường hợp hiếm gặp về giảm số lượng tế bào máu (giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu) được cho là liên quan đến việc dùng levetiracetam, thường là khi bắt đầu điều trị. Khuyến cáo đếm tế bào máu toàn phần ở những bệnh nhân suy nhược, sốt, nhiễm trùng tái phát hoặc rối loạn đông máu.

### Tự tử:

Đã có báo cáo về tự tử, cố gắng tự tử, ý định và hành vi tự tử ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống động kinh (kể cả levetiracetam). Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược về các thuốc chống động kinh đã cho thấy nguy cơ tự tử và hành vi tự tử tăng nhẹ. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này.

Do đó, nên theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc có ý định và hành vi tự tử của bệnh nhân, đồng thời nên xem xét điều trị thích hợp. Khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) xin tư vấn y tế nếu xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định hoặc hành vi tự tử.

### Những hành vi bất thường và hung hăng:

Levetiracetam có thể gây ra các triệu chứng loạn thần và bất thường về hành vi bao gồm cấu kinh và hung hăng. Nên theo dõi bệnh nhân điều trị bằng levetiracetam về việc xuất hiện các dấu hiệu tâm thần cho thấy những thay đổi rõ rệt về tâm trạng và/hoặc tính cách. Nếu nhận thấy những hành vi này, nên cân nhắc sự thích ứng hoặc ngừng dần dần điều trị. Nếu cân nhắc ngừng thuốc, tham khảo phần "*Liều dùng và cách dùng*".

### Tình trạng co giật nặng hơn:

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

### Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ:

Đã ghi nhận các trường hợp hiếm gặp về kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường. Nên sử dụng levetiracetam thận trọng ở những bệnh nhân bị kéo dài khoảng QTc, điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến khoảng QTc, hoặc có bệnh tim từ trước hoặc rối loạn điện giải có liên quan.

### Trẻ em:

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng cho nữ nhi và trẻ em dưới 6 tuổi.

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

### Tá dược:

Sản phẩm này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản "không chứa natri".

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

### Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản:

Nên đưa ra lời khuyên cho những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Nên xem xét việc điều trị bằng levetiracetam khi phụ nữ dự định có thai. Như với tất cả các loại thuốc chống động kinh, nên tránh ngừng đột ngột levetiracetam vì điều này có thể dẫn đến các cơn động kinh đột ngột có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng cho phụ nữ và thai nhi. Nên ưu tiên đơn trị liệu bất cứ khi nào có thể vì điều trị phối hợp nhiều loại thuốc chống động kinh AED có thể có nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy vào loại thuốc chống động kinh đi kèm.

#### **Thời kỳ có thai:**

Một lượng lớn dữ liệu hậu mãi về phụ nữ mang thai dùng đơn trị liệu levetiracetam (hơn 1800, trong đó hơn 1500 trường hợp sử dụng trong 3 tháng đầu) 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 tiếp xúc với levetiracetam đơn trị liệu trong tử cung. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học hiện tại (trên khoảng 100 trẻ em) không cho thấy tăng nguy cơ rối loạn hoặc chậm phát triển thần kinh.

Sau khi đánh giá cẩn thận, có thể sử dụng levetiracetam trong thời kỳ mang thai, điều này được xem là cần thiết về mặt lâm sàng. Trong trường hợp này, khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Những thay đổi sinh lý khi mang thai có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Đã quan sát thấy nồng độ levetiracetam trong huyết tương giảm trong thời kỳ mang thai. Điều này thể hiện rõ hơn trong ba tháng cuối (lên đến 60% nồng độ ban đầu trước khi mang thai). Cần đảm bảo kiểm soát lâm sàng thích hợp đối với phụ nữ có thai điều trị bằng levetiracetam.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Levetiracetam được bài tiết qua sữa mẹ. Vì vậy, không khuyến khích cho con bú.

Tuy nhiên, nếu cần điều trị bằng levetiracetam trong thời kỳ cho con bú, nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ của điều trị so với tầm quan trọng khi cho con bú.

#### **Khả năng sinh sản:**

Không phát hiện tác động đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Không có sẵn dữ liệu lâm sàng, không rõ nguy cơ tiềm ẩn cho con người.

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

Levetiracetam có ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Do mức độ nhạy cảm của mỗi người có thể khác nhau, một số bệnh nhân có thể bị buồn ngủ hoặc các triệu chứng khác liên quan đến hệ thần kinh trung ương, 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 cần kỹ năng, như lái xe hoặc vận hành máy móc. Khuyến cáo bệnh nhân không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi khả năng thực hiện các hoạt động đó không còn bị ảnh hưởng.

### **TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác:**

##### **Thuốc chống động kinh:**

Dữ liệu trước khi đưa thuốc ra thị trường từ các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người lớn chỉ ra rằng levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ huyết thanh của các thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin

và primidone) và các thuốc chống động kinh này không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Cũng như ở người lớn, không có bằng chứng về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở trẻ em dùng levetiracetam lên đến 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh (4 đến 17 tuổi) xác nhận rằng liệu pháp bổ trợ với levetiracetam đường uống không ảnh hưởng đến nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepine và valproate khi dùng đồng thời. Tuy nhiên, dữ liệu cho thấy độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng các thuốc chống động kinh cảm ứng enzym. Không cần điều chỉnh liều.

#### Probenecid:

Probenecid (500 mg x 4 lần/ngày), một thuốc ức chế bài tiết ở ống thận, đã được chứng minh là ức chế sự thanh thải qua thận của chất chuyển hóa chính chứ không phải của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn thấp.

#### Methotrexate:

Đã có báo cáo về việc sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexate làm giảm độ thanh thải của methotrexate, dẫn đến tăng/kéo dài nồng độ methotrexate trong máu đến mức có thể gây độc. Nên theo dõi nồng độ methotrexate và levetiracetam trong máu cẩn thận ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với hai loại thuốc.

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

1000 mg levetiracetam mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc uống tránh thai (ethinyl-estradiol và levonorgestrel); các chỉ số nội tiết (hormon tạo hoàng thể và progesterone) không bị thay đổi. Levetiracetam 2000 mg/ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin; thời gian prothrombin không bị thay đổi. Dùng đồng thời với digoxin, thuốc uống tránh thai và warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

#### Thuốc nhuận tràng:

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

#### Thức ăn và rượu:

Mức độ hấp thu của levetiracetam không bị thay đổi bởi thức ăn, nhưng tốc độ hấp thu giảm nhẹ.

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

#### Tương kỵ:

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**

#### ***Tóm tắt hồ sơ an toàn:***

Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất là viêm mũi họng, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi và chóng mặt. Các phản ứng có hại được trình bày dưới đây dựa trên phân tích các thử nghiệm lâm sàng chung có đối chứng với giả dược với tất cả các chỉ định được nghiên cứu, với tổng số 3416 bệnh nhân điều trị bằng levetiracetam. Những dữ liệu này được

bổ sung khi sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu nhãn mở tương ứng, cũng như kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường. Hồ sơ an toàn của levetiracetam nói chung là tương tự nhau giữa các nhóm tuổi (bệnh nhân người lớn và trẻ em) và trên các chỉ định động kinh đã được phê duyệt.

**Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ )**

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mũi họng.

Thần kinh: Buồn ngủ, đau đầu.

**Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )**

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.

Tâm thần: Trầm cảm, chóng đờ/hung hăng, lo lắng, mất ngủ, bồn chồn/cáu kỉnh.

Thần kinh: Co giật, rối loạn thăng bằng, chóng mặt, hôn mê, run.

Tai và mê đạo: Chóng mặt.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn, buồn nôn.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Toàn thân và tại chỗ: Suy nhược/mệt mỏi.

**Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )**

Máu và hệ lympho: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cân, tăng cân.

Tâm thần: Cố gắng tự tử, ý định tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, tức giận, lú lẫn, cơn hoảng loạn, không ổn định cảm xúc/thay đổi tâm trạng, kích động.

Thần kinh: Quên, suy giảm trí nhớ, phối hợp bất thường/mất điều hòa, dị cảm, rối loạn chú ý.

Mắt: Song thị, nhìn mờ.

Gan mật: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da và mô dưới da: Rụng tóc, chàm, ngứa.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Yếu cơ, đau cơ.

Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật: Chấn thương.

**Hiếm gặp ( $1/10000 \leq ADR < 1/1000$ )**

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng.

Máu và hệ lympho: Giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.

Miễn dịch: Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), quá mẫn (bao gồm phù mạch và phản vệ).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ natri máu.

Tâm thần: Thực hiện hành vi tự tử, rối loạn nhân cách, suy nghĩ bất thường, mê sảng.

Thần kinh: Bệnh múa giật, rối loạn vận động, chứng tăng động, rối loạn dáng đi, bệnh não, co giật trầm trọng hơn, hội chứng ác tính do thuốc an thần.

Tim: Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Gan mật: Suy gan, viêm gan.

Thận và tiết niệu: Tổn thương thận cấp tính.

Da và mô dưới da: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Tiêu cơ vân và tăng creatin phosphokinase trong máu (Tỷ lệ hiện mắc cao hơn đáng kể ở bệnh nhân Nhật Bản khi so sánh với bệnh nhân không phải người Nhật Bản).

**Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc:**

Tăng nguy cơ chán ăn khi dùng chung levetiracetam với topiramate.

Trong một số trường hợp rụng tóc, ghi nhận hồi phục khi ngừng sử dụng levetiracetam.

Đã xác định ức chế tủy xương trong một số trường hợp giảm tiểu cầu.

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.

*Tùy theo mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở từng bệnh nhân, bác sĩ xem xét đưa ra quyết định ngừng thuốc và xây dựng phác đồ điều trị phù hợp.*

*Bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.*

**QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ**

***Triệu chứng:***

Đã quan sát thấy buồn ngủ, kích động, hưng hăng, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê khi dùng quá liều levetiracetam.

***Xử trí:***

Sau khi quá liều cấp tính, có thể làm rỗng dạ dày bằng cách rửa dạ dày hoặc gây nôn. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho levetiracetam. Điều trị triệu chứng và có thể thẩm phân máu. Hiệu quả thẩm phân là 60% đối với levetiracetam và 74% đối với chất chuyển hóa chính.

**ĐƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý:* Thuốc chống động kinh, thuốc chống động kinh khác.

*Mã ATC:* N03AX14.

Hoạt chất levetiracetam là một dẫn xuất pyrrolidone (đồng phân S của  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), không liên quan về mặt hóa học với các hoạt chất chống động kinh hiện có.

***Cơ chế tác dụng:***

Vẫn chưa biết rõ cơ chế tác dụng của levetiracetam. Các thí nghiệm *in vitro* và *in vivo* cho thấy levetiracetam không làm thay đổi các đặc điểm cơ bản của tế bào và sự dẫn truyền thần kinh bình thường.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy levetiracetam ảnh hưởng đến nồng độ  $Ca^{2+}$  trong tế bào thần kinh bằng cách ức chế một phần dòng  $Ca^{2+}$  loại N và làm giảm giải phóng  $Ca^{2+}$  từ các nguồn dự trữ trong tế bào thần kinh. Ngoài ra, thuốc làm phục hồi một phần sự giảm dòng điện qua cổng GABA và glycine gây ra bởi kẽm và  $\beta$ -carboline. Hơn nữa, trong các nghiên cứu *in vitro*, levetiracetam liên kết với một vị trí đặc hiệu trong 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 ra của túi và giải phóng chất dẫn truyền thần kinh. Levetiracetam và các chất tương tự có liên quan cho thấy thứ tự ái lực liên kết với protein 2A ở túi synap tương quan với tác dụng bảo vệ chống co giật của chúng trong mô hình chuột bị động kinh khi kích thích bằng âm thanh. Phát hiện

này cho thấy sự tương tác giữa levetiracetam và protein 2A ở túi synap đường như góp phần vào cơ chế hoạt động chống động kinh của thuốc.

#### ***Tác dụng dược lực học:***

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

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

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Levetiracetam là một chất hòa tan và thẩm thấu cao. Đặc tính dược động học tuyến tính với sự thay đổi nhỏ trong và giữa các cá thể. Không có sự thay đổi độ thanh thải sau khi dùng lặp lại. Không có bằng chứng cho bất kỳ sự khác biệt nào liên quan đến giới tính, chủng tộc hoặc thời gian trong ngày. Đặc tính dược động học có thể so sánh được ở những người tình nguyện khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị động kinh.

Do khả năng hấp thu hoàn toàn và tuyến tính, nồng độ trong huyết tương có thể được dự đoán từ liều uống levetiracetam được biểu thị bằng mg/kg thể trọng. Do đó không cần theo dõi nồng độ levetiracetam trong huyết tương.

Đã chứng minh được mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ thuốc trong nước bọt và huyết tương ở người lớn và trẻ em (tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong nước bọt/huyết tương dao động từ 1 đến 1,7 đối với dạng viên uống và sau 4 giờ sau khi dùng dạng dung dịch uống).

#### ***Người lớn và thanh thiếu niên:***

##### ***Hấp thu:***

Levetiracetam được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống gần 100%.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) đạt được tại 1,3 giờ sau khi dùng thuốc. Đạt trạng thái ổn định sau hai ngày với liều dùng hai lần mỗi ngày.

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

Mức độ hấp thu không phụ thuộc vào liều lượng và không bị thay đổi bởi thức ăn.

##### ***Phân bố:***

Không có dữ liệu phân bố trong mô ở người.

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

Thể tích phân bố của levetiracetam vào khoảng 0,5 đến 0,7 l/kg, giá trị này gần với tổng thể tích nước của cơ thể.

##### ***Chuyển hóa:***

Levetiracetam không được chuyển hóa nhiều ở người. Con đường chuyển hóa chính (24% liều dùng) là quá trình thủy phân bằng enzym của nhóm acetamide. Sự tạo thành chất chuyển hóa chính, ucb L057, không được hỗ trợ bởi các đồng phân cytochrom P<sub>450</sub> của gan. Sự thủy phân của nhóm acetamide có thể đo được trong một số lượng lớn các mô bao gồm tế bào máu. Chất chuyển hóa ucb L057 không có hoạt tính về mặt dược lý.

Hai chất chuyển hóa phụ cũng được xác định. Một loại thu được bằng cách hydroxyl hóa vòng pyrrolidone (1,6% liều) và một chất khác bằng cách mở vòng pyrrolidone (0,9% liều). Các thành phần không xác định khác chỉ chiếm 0,6% liều dùng.

Không có bằng chứng *in vivo* về sự chuyển đổi giữa các chất đối quang của levetiracetam hoặc chất chuyển hóa chính.

Trên *in vitro*, levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó không ức chế hoạt tính của các đồng phân cytochrom P<sub>450</sub> chính ở gan người (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT1A6) và epoxid hydroxylase. Ngoài ra, levetiracetam không ảnh hưởng đến quá trình glucuronid hóa *in vitro* của acid valproic.

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

#### *Thải trừ:*

Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là  $7 \pm 1$  giờ và không thay đổi theo liều lượng, đường dùng hoặc dùng lặp lại. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,96 ml/phút/kg. Đường thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, chiếm trung bình 95% liều dùng (thải trừ khoảng 93% liều dùng trong vòng 48 giờ). Thải trừ qua phân chỉ chiếm 0,3% liều dùng.

Sự thải trừ tích lũy qua nước tiểu của levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó lần lượt chiếm 66% và 24% liều dùng trong 48 giờ đầu.

Độ thanh thải ở thận của levetiracetam và ucb L057 lần lượt là 0,6 và 4,2 ml/phút/kg cho thấy levetiracetam được thải trừ qua quá trình lọc ở cầu thận với sự tái hấp thu ở ống thận và chất chuyển hóa chính cũng được thải trừ qua bài tiết tích cực ở ống thận cùng với quá trình lọc cầu thận. Sự thải trừ levetiracetam tương quan với độ thanh thải creatinin.

#### *Người cao tuổi:*

Ở người cao tuổi, thời gian bán thải tăng lên khoảng 40% (10 đến 11 giờ). Điều này có liên quan đến sự suy giảm chức năng thận trong nhóm đối tượng này.

#### *Suy thận:*

Độ thanh thải toàn thân biểu kiến của cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính tương quan với độ thanh thải creatinin. Do đó, khuyến cáo điều chỉnh liều levetiracetam duy trì hàng ngày dựa trên độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng.

Ở người lớn mắc bệnh thận giai đoạn cuối, thời gian bán thải khoảng 25 và 3,1 giờ tương ứng giữa các giai đoạn thẩm tách và trong quá trình thẩm tách.

Tỷ lệ loại levetiracetam là 51% trong một lần thẩm tách điển hình kéo dài 4 giờ.

#### *Suy gan:*

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa, không có sự thay đổi liên quan đến độ thanh thải của levetiracetam. Ở hầu hết các đối tượng suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam giảm hơn 50% do suy thận đồng thời.

#### *Trẻ em:*

*Trẻ em (4 đến 12 tuổi):*

Sau khi dùng liều duy nhất (20 mg/kg) cho trẻ động kinh (6 đến 12 tuổi), thời gian bán thải của levetiracetam là 6,0 giờ. Độ thanh thải biểu kiến điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể cao hơn khoảng 30% so với người lớn bị động kinh.

Sau khi dùng liều uống lặp lại (20 đến 60 mg/kg/ngày) cho trẻ động kinh (4 đến 12 tuổi), levetiracetam được hấp thu nhanh chóng. Ghi nhận nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 0,5 đến 1,0 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng tuyến tính và tỷ lệ với liều lượng. Thời gian bán thải khoảng 5 giờ. Độ thanh thải toàn thân biểu kiến là 1,1 ml/phút/kg.

*Nhũ nhi và trẻ em (1 tháng đến 4 tuổi):*

Sau khi dùng liều đơn (20 mg/kg) dung dịch uống 100 mg/ml cho trẻ động kinh (1 tháng đến 4 tuổi), levetiracetam được hấp thu nhanh chóng và quan sát thấy nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Kết quả dược động học chỉ ra rằng thời gian bán thải ngắn hơn (5,3 giờ) so với người lớn (7,2 giờ) và độ thanh thải biểu kiến nhanh hơn (1,5 ml/phút/kg) so với người lớn (0,96 ml/phút/kg).

Trong phân tích dược động học quần thể thực hiện ở bệnh nhân từ 1 tháng đến 16 tuổi, trọng lượng cơ thể có tương quan đáng kể với độ thanh thải biểu kiến (độ thanh thải tăng khi tăng trọng lượng cơ thể) và thể tích phân bố biểu kiến. Tuổi cũng có ảnh hưởng đến cả hai thông số. Tác dụng này rất dễ thấy đối với trẻ nhỏ hơn và giảm dần khi tuổi tăng lên, trở nên không đáng kể vào khoảng 4 tuổi.

Trong cả hai phân tích dược động học quần thể, có sự gia tăng khoảng 20% độ thanh thải biểu kiến của levetiracetam khi dùng đồng thời với một thuốc chống động kinh cảm ứng enzym.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ  $\times$  10 viên.

Hộp 10 vỉ  $\times$  10 viên.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

USP.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

*Sản xuất tại:*

**Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA**

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.