https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Viên nén bao phim
LEVEPRA TABLETS 750mg
(Levetiracetam 750mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.**
- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Levetiracetam……..750mg

Thành phần tá dược: Macrogol (P.E.G 6000), croscarmellose natri, colloidal silica khan (Aerosil 200), magnesi stearat, Opadry II màu cam 85F38005 [Polyvinyl alcohol-part hydrolyzed (E1203), titan dioxyd (E171), macrogol/PEG (E1521), talc (E553b), oxyd sắt vàng (E172), oxyd sắt đỏ (E172)]

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu cam nhạt, hai mặt lồi và trơn.

CHỈ ĐỊNH

Cơn co giật khởi phát cục bộ

Levepra Tablets 750mg được chỉ định để điều trị cơn co giật khởi phát cục bộ ở bệnh nhân từ 1 tháng tuổi trở lên.

Cơn giật cơ ở bệnh nhân mắc bệnh động kinh giật cơ thiếu niên (Juvenile Myoclonic Epilepsy)

Levepra Tablets 750mg được chỉ định như liệu pháp bổ trợ để điều trị cơn giật cơ ở bệnh nhân 12 tuổi trở lên mắc bệnh động kinh giật cơ thiếu niên.

Cơn động kinh co cứng, co giật toàn thể tiên phát

Levepra Tablets 750mg được chỉ định là liệu pháp bổ trợ để điều trị các cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên mắc chứng động kinh toàn thể vô căn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Hướng dẫn quan trọng về cách dùng

Levepra Tablets 750mg được uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Liều dùng của ***Levepra Tablets 750mg*** phụ thuộc vào chỉ định, độ tuổi, dạng bào chế (viên nén hoặc dung dịch uống) và chức năng thận.

Chỉ định dung dịch uống cho trẻ em cân nặng ≤ 20kg. Chỉ định dung dịch uống hoặc viên nén cho trẻ em cân nặng trên 20kg.

Nên nuốt nguyên viên ***Levepra Tablets 750mg***, không được nhai hoặc nghiền viên.

Liều dùng để điều trị cơn co giật khởi phát cục bộ

Liều dùng khuyến cáo cho đơn trị liệu và liệu pháp bổ trợ giống nhau và được nêu như sau:

Người lớn từ 16 tuổi trở lên

Điều trị khởi đầu với liều dùng mỗi ngày 1000mg/ngày, 2 lần/ngày (500mg, hai lần mỗi ngày). Có thể tăng liều bổ sung (thêm 1000 mg/ngày sau mỗi 2 tuần) đến liều tối đa được khuyến nghị hàng ngày là 3000 mg. Không có bằng chứng nào cho thấy liều trên 3000 mg/ngày mang lại thêm lợi ích.

Trẻ em

1 tháng đến < 6 tháng

Bắt đầu điều trị với liều dùng hàng ngày 14 mg/kg chia 2 lần (7 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng hàng ngày sau mỗi 2 tuần với mức tăng 14 mg/kg đến liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 42 mg/kg (21 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Trong thử nghiệm lâm sàng, liều dùng trung bình hàng ngày là 35 mg/kg ở nhóm độ tuổi này.

6 tháng đến < 4 tuổi

Bắt đầu điều trị với liều dùng hàng ngày 20 mg/kg chia 2 lần (10 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng hàng ngày sau mỗi 2 tuần với mức tăng 20 mg/kg đến liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 50 mg/kg (25 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Nếu bệnh nhân không dung nạp với liều

https://trungtamthuoc.com/

GETZ PHARMA (PRIVATE) LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP.HỒ CHÍ MINH

dùng hàng ngày 50 mg/kg, liều dùng hàng ngày có thể giảm. Trong thử nghiệm lâm sàng, liều dùng trung bình hàng ngày là 47 mg/kg ở nhóm độ tuổi này.

4 tuổi đến < 16 tuổi

Bắt đầu điều trị với liều dùng hàng ngày 20 mg/kg chia 2 lần (10 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng hàng ngày sau mỗi 2 tuần với mức tăng 20 mg/kg đến liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 60 mg/kg (30 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Nếu bệnh nhân không dung nạp với liều dùng hàng ngày 60 mg/kg, liều dùng hàng ngày có thể giảm. Trong thử nghiệm lâm sàng, liều dùng trung bình hàng ngày là 44 mg/kg ở nhóm độ tuổi này. Liều dùng hàng ngày tối đa là 3000 mg/ngày.

Levetiracetam dạng viên cho trẻ em cân nặng từ 20 – 40kg, bắt đầu điều trị với liều dùng hàng ngày 500mg chia 2 lần (250 mg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng hàng ngày sau mỗi 2 tuần với mức tăng 500mg đến liều dùng khuyến cáo tối đa hàng ngày là 1500 mg (750 mg, hai lần mỗi ngày).

Levetiracetam dạng viên cho trẻ em cân nặng trên 40kg, bắt đầu điều trị với liều dùng hàng ngày 1000mg chia 2 lần (500 mg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng hàng ngày sau mỗi 2 tuần với mức tăng 1000mg/ngày đến liều dùng khuyến cáo tối đa hàng ngày là 3000 mg (1500 mg, hai lần mỗi ngày).

Liều dùng để điều trị cơn giật cơ ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên mắc bệnh động kinh giật cơ thiếu niên

Bắt đầu điều trị với liều dùng 1000 mg/ngày, chia 2 lần (500 mg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng sau mỗi 2 tuần với mức tăng 1000 mg/ngày đến liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 3000 mg. Hiệu quả của liều thấp hơn 3000 mg/ngày vẫn chưa được nghiên cứu.

Liều dùng để điều trị cơn động kinh co cứng, co giật toàn thể tiên phát

Người lớn từ 16 tuổi trở lên

Bắt đầu điều trị với liều dùng 1000 mg/ngày, chia 2 lần (500 mg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng sau mỗi 2 tuần với mức tăng 1000 mg/ngày đến liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 3000 mg. Hiệu quả của liều thấp hơn 3000 mg/ngày vẫn chưa được nghiên cứu.

Trẻ em từ 6 tuổi đến < 16 tuổi

Bắt đầu điều trị với liều dùng hàng ngày 20 mg/kg, chia 2 lần (10 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Tăng liều dùng sau mỗi 2 tuần với mức tăng 20 mg/kg đến liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 60 mg/kg (30 mg/kg, hai lần mỗi ngày). Hiệu quả của liều thấp hơn 60 mg/kg/ngày vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Bệnh nhân cân nặng ≤ 20 kg nên sử dụng dung dịch uống. Bệnh nhân cân nặng trên 20 kg có thể sử dụng dạng viên hoặc dung dịch uống. Chỉ nên uống nguyên viên thuốc.

Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân người lớn bị suy giảm chức năng thận

Liều dùng levetiracetam phải được hiệu chỉnh cho từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận. Đối với bệnh nhân người lớn, tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ dẫn. Để tính liều dùng khuyến cáo cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, độ thanh thải creatinin điều chỉnh dựa vào diện tích bề mặt cơ thể phải được tính vào.

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

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

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

Bảng 1: Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân người lớn bị suy giảm chức năng thận

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m^2)	Liều dùng (mg)	Tần suất
Chức năng thận bình thường	> 80	500 – 1500	Mỗi 12 giờ
Suy thận nhẹ	50 – 80	500 – 1000	Mỗi 12 giờ#
Suy thận trung bình	30 – 50	250 – 750	Mỗi 12 giờ#
Suy thận nặng	< 30	250 – 500	Mỗi 12 giờ#
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối – Đang phải thẩm tách máu	---	500 – 1000*	Mỗi 24 giờ*#
*Sau khi thẩm tách máu, nên sử dụng thêm liều bổ sung từ 250 đến 500mg.			

https://trungtamthuoc.com/

GEET PHARMA (PRIVATE) LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP.HỒ CHÍ MINH

Ngưng thuốc

Tránh ngưng dùng levetiracetam đột ngột để giảm nguy cơ tăng tần suất co giật và tình trạng động kinh.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định levetiracetam trong trường hợp quá mẫn với hoạt chất hoặc các dẫn xuất khác của pyrrolidon hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Nên điều chỉnh liều dùng khi sử dụng levetiracetam cho bệnh nhân suy thận. Với bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo đánh giá chức năng thận trước khi chọn liều dùng.

Tổn thương thận cấp tính

Việc sử dụng levetiracetam rất hiếm gặp 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) đã được báo cáo liên quan đến việc dùng levetiracetam, thường là khi bắt đầu điều trị. Nên đánh giá công thức máu ở những bệnh nhân bị suy nhược nghiêm trọng, thiếu máu, nhiễm khuẩn tái phát hoặc rối loạn đông máu.

Tự tử

Đã có báo cáo về việc tự tử, nỗ lực tự tử, có ý định và hành vi tự tử ở bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh (kể cả levetiracetam). Một phân tích gộp (meta-analysis) từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên các thuốc chống động kinh khác đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có các ý nghĩ và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này.

Do đó nên theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự tử của bệnh nhân và cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp. Khuyên bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên gặp bác sĩ khi xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự tử.

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 tính dễ bị kích thích và hung hăng. Bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam nên được theo dõi tiến triển các dấu hiệu tâm thần cho thấy những thay đổi quan trọng về tâm trạng và/hoặc tính cách. Nếu nhận thấy những hành vi như vậy, nên xem xét việc điều trị thích hợp hoặc ngưng thuốc dần dần.

Trầm trọng hơn cơn co giật

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

Đã có báo cáo về việc không hiệu quả hoặc tình trạng co giật trầm trọng hơn ở những bệnh nhân bị động kinh liên quan đến đột biến tiểu đơn vị alpha kênh 8 (SCN8A) phụ thuộc vào điện áp natri.

Hội chứng QT kéo dài trên điện tâm đồ

Các trường hợp hiếm gặp khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ đã được ghi nhận trong quá trình giám sát sau lưu hành. Nên thận trọng khi sử dụng levetiracetam cho 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 có bệnh tim liên quan hoặc rối loạn điện giải.

Trẻ em

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi.

Dữ liệu hiện có ở trẻ em không cho thấy tác động của levetiracetam lên sự phát triển và tuổi dậy thì. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tác động lâu dài lên khả năng học tập, sự thông minh, phát triển, chức năng nội tiết, tuổi dậy thì và khả năng sinh sản trên trẻ em.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

Phụ nữ có khả năng mang thai

Những phụ nữ có khả năng mang thai nên được tư vấn bởi bác sĩ chuyên khoa. Nên cân nhắc việc điều trị levetiracetam cho phụ nữ dự định mang thai. Như tất cả các thuốc chống động kinh khác, nên tránh ngưng dùng levetiracetam đột ngột vì điều này có thể dẫn đến các cơn co giật đột ngột có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho phụ nữ và thai nhi. Nên ưu tiên liệu pháp đơn trị

https://trungtamthuoc.com/

liệu bất cứ khi nào có thể vì liệu pháp đa liều thuốc chống động kinh có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy thuộc vào loại thuốc chống động kinh sử dụng phối hợp.

GSK PHARMA (PRIVATE) LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP. HỒ CHÍ MINH

Phụ nữ có thai

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

Levetiracetam có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai, nếu sau khi đánh giá cẩn thận sự cần thiết về mặt lâm sàng. Trong trường hợp này, khuyến cáo dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Những thay đổi sinh lý khi mang thai có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Giảm nồng độ levetiracetam trong huyết tương đã được ghi nhận trong quá trình mang thai. Sự giảm sút này thể hiện rõ hơn trong ba tháng cuối của thai kỳ (đến 60% nồng độ ban đầu trước khi có thai). Nên đảm bảo kiểm soát lâm sàng phù hợp cho phụ nữ mang thai điều trị bằng levetiracetam.

Khả năng sinh sản

Không thấy ảnh hưởng lên khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Không có sẵn dữ liệu lâm sàng, chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn trên người.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Levetiracetam được bài tiết qua sữa mẹ. Vì vậy, không khuyến cáo cho con bú khi đang dùng thuốc. Tuy nhiên, nếu cần điều trị với levetiracetam trong khi cho con bú, nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ của việc điều trị so với tầm quan trọng của việc cho con bú.

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

Levetiracetam có ít tác động hoặc tác động trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Do tính nhạy cảm của mỗi cá nhân có thể khác nhau, một số bệnh nhân có thể buồn ngủ hoặc có các triệu chứng khác có liên quan đến hệ thần kinh trung ương, đặc biệt tại thời điểm bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều. Vì vậy khuyến cáo nên thận trọng đối với những bệnh nhân thực hiện những công việc đòi hỏi kỹ năng, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc. Khuyên bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác nhận được rằng khả năng thực hiện những hoạt động này không bị ảnh hưởng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Các thuốc chống động kinh

Dữ liệu trước khi lưu hành thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh hiện hành (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin và primidon) và các thuốc chống động kinh này không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Cũng như đối với người lớn, không có bằng chứng về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhi dùng levetiracetam lên tới 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học trên trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh (4 đến 17 tuổi) đã xác nhận điều trị kết hợp với levetiracetam uống không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepin và valproat dùng đồng thời. Tuy nhiên, dữ liệu gợi ý rằng độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng thuốc chống động kinh cảm ứng men gan. Không yêu cầu điều chỉnh liều.

Probenecid

Probenecid (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), một chất ức chế bài tiết tại ống thận, cho thấy ức chế độ thanh thải qua thận của chất chuyển hóa ban đầu nhưng không ức chế sự thanh thải qua thận của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn duy trì ở mức thấp.

Methotrexat

Sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexat đã được báo cáo làm giảm độ thanh thải của methotrexat, gây tăng/ kéo dài nồng độ methotrexat trong máu có khả năng gây độc. Nồng độ methotrexat và levetiracetam trong máu nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với cả hai thuốc.

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

https://trungtamthuoc.com/

GLEZ PHARMA (PRIVATE) LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP.HỒ CHÍ MINH

Levetiracetam liều 1000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel) và các thông số nội tiết (LH và progesteron) không bị thay đổi. Levetiracetam liều 2000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin; thời gian prothrombin không bị biến đổi. Việc dùng đồng thời với các thuốc digoxin, thuốc tránh thai đường uống và warfarin không ảnh hưởng tới dược động học của levetiracetam.

Thuốc nhuận tràng

Đã có những báo cáo riêng biệt về việc giảm hiệu quả của levetiracetam khi thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol được dùng đồng thời với levetiracetam đường uống. Do đó, không nên dùng macrogol bằng đường uống 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 bị giảm nhẹ.

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

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất là viêm mũi họng, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi và chóng mặt.

Dữ liệu tác dụng không mong muốn được trình bày dưới đây dựa trên phân tích các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược gộp chung với tất cả các chỉ định được nghiên cứu, với tổng số 3416 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam. Những dữ liệu này được bổ sung với việc sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở tương ứng cũng như trong kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc. Tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất nhiều nhất là viêm mũi-họng, buồn ngủ, đau đầu, mệt mỏi và choáng váng. Hồ sơ an toàn của levetiracetam thường là tương tự giữa các nhóm tuổi (bệnh nhân người lớn và trẻ em) và giữa các chỉ định động kinh đã được phê duyệt.

Những tác dụng không mong muốn sau được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000).

Các nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Rất thường gặp: Viêm mũi họng.

Hiếm gặp: Nhiễm khuẩn.

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Hiếm gặp: Giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt.

Rối loạn hệ miễn dịch

Hiếm gặp: Phản ứng thuốc có tăng eosinophi và các triệu chứng toàn thân (DRESS), quá mẫn (bao gồm phù mạch và sốc phản vệ).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Chán ăn.

Ít gặp: Sụt cân, tăng cân.

Hiếm gặp: Giảm natri huyết.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Trầm cảm, chống đối/gây hấn, lo lắng, mất ngủ, bồn chồn/kích thích.

Ít gặp: Nỗ lực tự tử, ý định tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, trạng thái lú lẫn, cơn hoảng sợ, không ổn định về cảm xúc/thay đổi tâm trạng, lo âu.

Hiếm gặp: Thực hiện hành vi tự tử, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường, tình trạng mê sảng.

Rất hiếm gặp: Rối loạn ám ảnh cưỡng chế**

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Buồn ngủ, đau đầu.

Thường gặp: Co giật, rối loạn thăng bằng, choáng váng, ngủ lịm, run.

Ít gặp: Quên, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa/ điều phối vận động bất thường, dị cảm, rối loạn tập trung.

https://trungtamthuoc.com/

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP.HỒ CHÍ MINH

Hiếm gặp: Múa giật múa vờn, rối loạn vận động, chứng tăng động, rối loạn dáng đi, bệnh lý não, cơn động kinh trầm trọng hơn.
Rối loạn về mắt
Ít gặp: Song thị, nhìn mờ.
Rối loạn tai và mê đạo
Thường gặp: Chóng mặt.
Rối loạn tim
Hiếm gặp: QT kéo dài trên điện tâm đồ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất
Thường gặp: Ho.
Rối loạn tiêu hóa
Thường gặp: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn, buồn nôn.
Hiếm gặp: Viêm tụy.
Rối loạn gan mật
Ít gặp: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.
Hiếm gặp: Suy gan, viêm gan.
Rối loạn thận và đường tiểu
Hiếm gặp: Tổn thương thận cấp.
Rối loạn da và mô dưới da
Thường gặp: Phát ban.
Ít gặp: Rụng tóc, chàm, ngứa.
Hiếm gặp: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.
Rối loạn cơ xương và hệ mô liên kết
Ít gặp: Yếu cơ, đau cơ.
Hiếm gặp: Tiêu cơ vân và tăng creatin phosphokinase trong máu*.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ
Thường gặp: Suy nhược, mệt mỏi.
Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật
Ít gặp: Chấn thương.
*Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân người Nhật Bản khi so sánh với bệnh nhân ở các quốc gia khác.
Bằng chứng cũng cho thấy người dân Nhật Bản có khuynh hướng mắc hội chứng an thần kinh ác tính (NMS).
**Các trường hợp rất hiếm gặp tiến triển rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD) ở những bệnh nhân có tiền sử OCD hoặc rối loạn tâm thần đã được ghi nhận trong quá trình giám sát sau khi lưu hành thuốc.

Mô tả những tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Nguy cơ chán ăn cao hơn khi levetiracetam được dùng đồng thời với topiramat.
Trong vài trường hợp bị rụng tóc, sự hồi phục đã được ghi nhận khi ngừng dùng levetiracetam.
Ức chế tủy xương được xác định trong một số trường hợp giảm toàn bộ huyết 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.

Trẻ em

Trên những bệnh nhân từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi, tổng số 190 bệnh nhân đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu nhãn mở rộng và đối chứng giả dược. Sáu mươi bệnh nhân trong số này đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu đối chứng với giả dược. Trên những bệnh nhân từ 4-16 tuổi, tổng số 645 bệnh nhân đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu nhãn mở và đối chứng giả dược. Có 233 bệnh nhân trong số này được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu có đối chứng giả dược. Ở cả hai độ tuổi nhi khoa này, những dữ liệu này được bổ sung vào kinh nghiệm sử dụng levetiracetam sau khi lưu hành thuốc.
Ngoài ra, 101 trẻ sơ sinh dưới 12 tháng tuổi đã bị phơi nhiễm trong một nghiên cứu về độ an toàn sau khi được cấp phép. Không có mối lo ngại mới về tính an toàn của levetiracetam được xác định ở trẻ dưới 12 tháng tuổi bị động kinh.
Dữ liệu phản ứng bất lợi của levetiracetam nhìn chung tương tự giữa các nhóm tuổi và giữa các chỉ định điều trị động kinh đã được phê duyệt. Kết quả về độ an toàn ở bệnh nhi trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng-giả dược phù hợp với dữ liệu an toàn của levetiracetam ở người

https://trungtamthuoc.com/

GLEE PHARMA (PRIVATE) LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP.HỒ CHÍ MINH

lớn ngoại trừ các phản ứng bất lợi về hành vi và tâm thần thường gặp ở trẻ em hơn ở người lớn. Ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 đến 16 tuổi, nôn (rất thường gặp, 11,2%), lo âu (thường gặp, 3,4%), thay đổi tâm trạng (thường gặp, 2,1%), cảm xúc không ổn định (thường gặp, 1,7%), dễ gây hấn (thường gặp, 8,2%), hành vi bất thường (thường gặp, 5,6%) và chứng ngủ lịm (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 thường gặp, 11,7%) và phối hợp bất thường (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, đối chứng-giả dược về tính an toàn ở trẻ em với thiết kế không thua kém đã đánh giá ảnh hưởng về nhận thức và tâm lý thần kinh của levetiracetam ở trẻ em từ 4 đến 16 tuổi bị cơn động kinh khởi phát cục bộ. Nghiên cứu cho thấy levetiracetam không khác biệt (không kém hơn) so với giả dược về sự thay đổi so với ban đầu trên thang điểm tổng hợp Leiter-R về kiểm tra trí nhớ và khả năng chú ý và ghi nhớ trên nhóm dân số theo đề cương. Các kết quả liên quan đến chức năng hành vi và cảm xúc cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam có hành vi hung hành trở nên xấu hơn khi được đo theo cách chuẩn hóa và có hệ thống bằng cách sử dụng một công cụ được thẩm định (Danh sách kiểm tra hành vi trẻ em của Achenbach - CBCL). Tuy nhiên, các đối tượng sử dụng levetiracetam trong nghiên cứu theo dõi nhãn mở kéo dài không gặp phải tình trạng xấu đi về hành vi và cảm xúc, đặc biệt các đánh giá về hành vi hung hăng không xấu đi so với ban đầu.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Buồn ngủ, lo âu, gây hấn, suy giảm nhận thức, suy hô hấp và hôn mê đã được quan sát thấy khi dùng quá liều levetiracetam.

Cách xử trí

Sau khi quá liều cấp có thể làm rỗng dạ dày bằng cách rửa dạ dày hoặc gây nôn. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với levetiracetam. Xử trí quá liều chủ yếu là điều trị triệu chứng và có thể bao gồm việc thẩm tách máu. Hiệu suất máy thẩm tách là 60% đối với levetiracetam và 74% đối với chất chuyển hóa chính.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược điều trị: Thuốc chống động kinh; thuốc chống động kinh khác.

Mã ATC: N03AX14

Cơ chế tác động

Hoạt chất levetiracetam là dẫn xuất của pyrrolidone (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. 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 lên 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 những 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 gắn kết với một vị trí đặc hiệu ở mô não của loài gặm nhấm. Vị trí gắn 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 gắn 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.

Tác dụng dược lực

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.

https://trungtamthuoc.com/

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).

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 (Cmax) 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 (Cmax) điển hình tương ứng là 31 và 43 µg/mL sau liều đơn 1.000 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 hủy 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 kế đó ở ống thận và cho thấy chất

https://trungtamthuoc.com/

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

Người lớn tuổi

Thời gian bán hủy 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 hủy 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.

Trẻ em

Trẻ em (4 đến 12 tuổi)

Sau khi dùng liều duy nhất (20 mg/kg) cho trẻ em bị động kinh (6 đến 12 tuổi), thời gian bán thải của levetiracetam là 6,0 giờ. Độ thanh thải điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể biểu kiến 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 em bị động kinh (4 đến 12 tuổi), levetiracetam được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát từ 0,5 đến 1,0 giờ sau khi dùng thuốc. Tính tuyến tính và sự gia tăng theo tỷ lệ liều đã được ghi nhận đối với nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong. Thời gian bán thải khoảng 5 giờ. Độ thanh thải cơ thể biểu kiến là 1,1 ml/phút/kg.

Trẻ sơ sinh và trẻ em (1 tháng đến 4 tuổi)

Sau khi dùng liều duy nhất (20 mg/kg) dung dịch uống 100 mg/ml cho trẻ em bị động kinh (1 tháng đến 4 tuổi), levetiracetam được hấp thu nhanh chóng và nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy 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 dân số được 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 tác cũng có ảnh hưởng đến cả hai thông số. Tác động này rõ rệt đối với trẻ nhỏ hơn, và giảm dần khi tuổi tác tăng lên, trở nên không đáng kể vào khoảng 4 tuổi.

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng và độ ẩm, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC: USP.

CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

GETZ PHARMA (PRIVATE) LIMITED
Plot No. 29-30, Sector 27, Korangi Industrial Area, Karachi, Pakistan.
FAX (92-21) 5057592 – ĐT (92-21) 111-111-511