https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

LEVEMEB 1000

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

* Mỗi viên nén bao phim **LEVEMEB 1000** chứa:

Thành phần hoạt chất: Levetiracetam.....1000 mg

Thành phần tá dược: *Silicon dioxyd colloidal, natri croscarmellose, polyvinyl alcohol, magnesi stearat, hydroxypropyl methyl cellulose 606, hydroxypropyl methyl cellulose 615, macrogol 6000, bột Talc, titan dioxyd*.....vừa đủ 1 viên.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim. Viên nén dài bao phim, màu trắng, một mặt có vạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH:

Đơn trị liệu:

Điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ kèm theo hoặc không kèm theo cơn toàn thể hóa thứ phát ở bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên vừa được chẩn đoán động kinh.

Điều trị phối hợp:

- Trong điều trị động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có cơn toàn thể hóa thứ phát ở người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh từ 1 tháng tuổi trở lên bị động kinh.
- Trong điều trị các cơn giật cơ ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh giật cơ thiếu niên.
- Trong điều trị các cơn co cứng co giật toàn thể hóa nguyên phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi bị động kinh toàn thể vô căn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Levetiracetam được dùng bằng đường uống, nuốt cùng với lượng nước vừa đủ, có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn. Liều mỗi ngày được chia đều cho 2 lần uống.

Liều dùng:

Người lớn:

Đơn trị liệu: *Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên:*

Liều khởi đầu 250mg x 2 lần/ngày và tăng lên 500mg x 2 lần/ ngày sau 2 tuần. Liều này có thể tăng thêm 250mg x 2 lần/ngày mỗi 2 tuần tùy theo đáp ứng lâm sàng. Liều tối đa 1500mg x 2 lần/ngày.

Điều trị phối hợp:

Người lớn (≥ 18 tuổi) và thanh thiếu niên (12 – 17 tuổi) có cân nặng ≥ 50 kg:

Liều khởi đầu 500mg x 2 lần/ngày. Liều này có thể được bắt đầu vào ngày điều trị đầu tiên.

Tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp, có thể tăng lên 1500mg x 2 lần/ngày. Có thể điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống 500mg x 2 lần/ngày mỗi 2 – 4 tuần.

Trẻ em:

Bác sĩ nên kê toa dạng bào chế, dạng trình bày và hàm lượng thuốc phù hợp nhất theo tuổi, cân nặng và liều dùng.

Dạng thuốc viên nén không phù hợp để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tuổi. Dung dịch uống levetiracetam là dạng bào chế phù hợp hơn cho nhóm đối tượng này. Ngoài ra, hàm lượng hiện có của dạng viên nén không phù hợp để điều trị ban đầu ở 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.

Nhũ nhi và trẻ < 4 tuổi:

Chưa có đủ dữ liệu để khuyến cáo sử dụng levetiracetam cho trẻ dưới 4 tuổi.

Đơn trị liệu:

Sự an toàn và hiệu quả của levetiracetam ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi khi điều trị đơn trị liệu chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

https://trungtamthuoc.com/

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 4 đến 11 tuổi và thanh thiếu niên (12 – 17 tuổi) cân nặng < 50 kg:
Dung dịch uống levetiracetam là dạng bào chế thích hợp để sử dụng cho trẻ dưới 6 tuổi.
Liều điều trị khởi đầu là 10 mg/kg x 2 lần/ngày.
Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều lên tới 30 mg/kg x 2 lần/ngày. Mức điều chỉnh tăng lên hoặc giảm xuống không vượt quá 10 mg/kg x 2 lần cho mỗi 2 tuần. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.
Liều ở trẻ em 50 kg trở lên tương tự như ở người lớn.

Các khuyến cáo về liều lượng cho trẻ em và thanh thiếu niên

Cân nặng	Liều khởi đầu: 10 mg/kg x 2 lần/ngày	Liều tối đa: 30 mg/kg x 2 lần/ ngày
15 kg (1)	150 mg x 2 lần/ngày	450 mg x 2 lần/ngày
20 kg (1)	200 mg x 2 lần/ngày	600 mg x 2 lần/ngày
25 kg	250 mg x 2 lần/ngày	750 mg x 2 lần/ngày
Từ 50 kg (2)	500 mg x 2 lần/ngày	1500 mg x 2 lần/ngày

(1) Trẻ em từ 25 kg trở xuống nên bắt đầu điều trị bằng dung dịch uống levetiracetam 100 mg/ml.
(2) Liều ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 50 kg trở lên giống với liều của người lớn.
Người cao tuổi: Khuyến cáo ở những bệnh nhân cao tuổi có suy giảm chức năng thận (xem phần Suy thận dưới đây).
Bệnh nhân suy thận: Liều hàng ngày phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận.
Ở bệnh nhân trưởng thành, tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ dẫn. Để sử dụng bảng liều dùng này, cần phải ước tính độ thanh thải creatinin của bệnh nhân ClCr theo ml/phút. Có thể ước tính ClCr (ml/phút) dựa trên việc xác định creatinin huyết thanh (mg/dl), đối với người trưởng thành và thanh thiếu niên có cân nặng 50kg trở lên theo công thức sau:

$$\text{ClCr (ml/phút)} = \frac{140 - \text{tuổi (năm)} \times \text{cân nặng (kg)}}{72 \times \text{creatinine huyết thanh}} \text{ (x 0,85 đối với bệnh nhân nữ)}$$

Tiếp theo, ClCr được điều chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA) như sau:

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

Chỉnh liều cho bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên > 50kg bị suy giảm chức năng thận:

Nhóm	Độ thanh thải Creatinin (ml/ phút/ 1,73m^2)	Liều lượng và tần xuất
Chức năng thận bình thường	> 80	500 – 1500mg x 2 lần/ ngày
Suy thận nhẹ	50-79	500 – 1000mg x 2 lần/ ngày
Suy thận trung bình	30-49	250 – 750mg x 2 lần/ ngày
Suy thận nặng	< 30	250 – 500mg x 2 lần/ ngày
Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối - Đang phải thẩm phân (1)	-	500 – 1000mg x 1 lần/ ngày (2)

(1) Liều tấn công khuyến cáo là 750 mg vào ngày đầu điều trị bằng levetiracetam.
(2) Liều bổ sung khuyến cáo là 250 đến 500 mg sau khi thẩm phân.
Với trẻ em bị suy thận, liều levetiracetam cần phải được điều chỉnh dựa trên chức năng thận vì sự thanh thải levetiracetam liên quan đến chức năng thận. Khuyến cáo này dựa trên 1 nghiên cứu trên người trưởng thành bị suy thận.
Có thể ước tính CLcr theo ml/phút/1,73 m^2 dựa trên việc xác định creatinin huyết thanh (mg/dl), đối với thanh thiếu niên nhỏ và trẻ em, sử dụng công thức sau (công thức của Schwartz).

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

ks = 0,55 với trẻ em dưới 13 tuổi và thanh thiếu niên nữ

ks = 0,55 với thanh thiếu niên nam

https://trungtamthuoc.com/

Chỉnh liều cho bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng < 50kg bị suy thận:

Nhóm	Độ thanh thải Creatinin (ml/ phút/ 1,73m^2)	Liều lượng và số lần dùng [1]
Bình thường	> 80	10 – 30 mg/kg x 2 lần/ ngày
Nhẹ	50-79	10 – 20 mg/kg x 2 lần/ ngày
Trung bình	30-49	5 – 15 mg/kg x 2 lần/ ngày
Nặng	< 30	5 – 10 mg/kg x 2 lần/ ngày
Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang phải thẩm phân	-	10 – 20 mg/kg x 1 lần/ ngày [2] [3]

[1] Nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam với liều dưới 250 mg và cho bệnh nhân không thể nuốt được viên nén.
[2] Liều tấn công khuyến cáo là 15 mg/kg vào ngày đầu điều trị bằng levetiracetam.
[3] Sau khi thẩm phân, nên dùng liều bổ sung 5 đến 10 mg/ kg.

Suy gan:
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân bị suy gan nặng, độ thanh thải creatinin có thể không đánh giá được hết tình trạng suy thận. Do đó, nên giảm 50% liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/ phút/ 1,73m^2.

Khi có quyết định ngừng điều trị:
Nếu phải ngừng điều trị với levetiracetam, nên giảm dần dần (ví dụ: ở người lớn và thanh thiếu niên nặng ≥ 50kg: 500 mg giảm 2 lần mỗi ngày trong 2 – 4 tuần, ở trẻ > 6 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên có trọng lượng < 50 kg: Giảm liều không được vượt quá 10 mg/kg 2 lần mỗi ngày 2 tuần 1 lần, ở trẻ sơ sinh (dưới 6 tháng): giảm liều không quá 7 mg/kg 2 lần/ngày mỗi 2 tuần).

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
Quá mẫn cảm với levetiracetam hoặc các dẫn xuất pyrrolidon khác hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
Ngừng thuốc
Nếu phải ngừng điều trị với levetiracetam, nên giảm dần dần (ví dụ: ở người lớn và thanh thiếu niên nặng ≥ 50kg: giảm 500 mg 2 lần mỗi ngày trong mỗi 2 – 4 tuần, ở trẻ em và thanh thiếu niên có trọng lượng < 50 kg: không nên giảm liều quá 10 mg/kg 2 lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần).

Suy thận hoặc suy gan
Điều chỉnh liều levetiracetam ở bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nên đánh giá chức năng thận trước khi chọn liều. (Xem mục Cách dùng, Liều dùng)

Trầm cảm hoặc có ý định tự tử
Tự tử, nỗ lực 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 giả dược đối với các sản phẩm thuốc chống động kinh đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có suy nghĩ và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này.
Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/ hoặc ý định và hành vi tự tử và cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên gặp bác sĩ khi có dấu hiệu trầm cảm và/ hoặc ý định hoặc hành vi tự tử.

Trẻ em
Dạng viên nén không phù hợp để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tuổi.
Dữ liệu nghiên cứu sẵn có ở trẻ em không đề cập tác động của levetiracetam đến sự phát triển và dậy thì. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tác động lâu dài đến học tập, sự thông minh, phát triển, chức năng nội tiết, tuổi dậy thì và khả năng sinh sản trên trẻ em.
Sản phẩm có chứa màu sunset yellow, màu tartrazin có khả năng gây dị ứng.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:
- *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.

https://trungtamthuoc.com/

- *Thời kỳ mang thai:*
Không khuyến cáo levetiracetam trong thai kỳ và ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không dùng biện pháp tránh thai trừ khi thật cần thiết.
Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng levetiracetam ở phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với khả năng sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người chưa được biết.
Giống như các thuốc chống động kinh khác, những thay đổi sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Đã quan sát thấy có giảm nồng độ levetiracetam huyết tương trong thai kỳ. Sự giảm sút này rõ rệt hơn trong 3 tháng cuối của thai kỳ (đến 60% nồng độ ban đầu trước khi mang thai). Nên đảm bảo kiểm soát lâm sàng phù hợp cho phụ nữ mang thai được điều trị bằng levetiracetam. Việc ngừng điều trị thuốc chống động kinh có thể dẫn đến đợt kịch phát của bệnh có thể gây hại cho người mẹ và thai nhi.
- *Thời kỳ 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 bằng levetiracetam trong thời gian cho con bú, cần cân nhắc lợi ích/ nguy cơ của việc điều trị so với tầm quan trọng của việc cho con bú.

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

Chưa tiến hành nghiên cứu tác động của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành má móc.
Do sự nhạy cảm cá nhân có thể khác nhau, một số bệnh nhân có thể gặp phải 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. Vì vậy, khuyến cáo nên thận trọng đối với những bệnh nhân thực hiện những công việc đòi hỏi kỹ năng, như lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi được xác định rằng khả năng thực hiện các hoạt động đó không bị ảnh hưởng.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Các thuốc chống động kinh khác:

- Dữ liệu trước khi lưu hành từ các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các sản phẩm thuốc chống động kinh hiện hành (phenytoin, carbamazepin, axit valproic, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin và primidon) và các sản phẩm thuốc chống động kinh này không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.
- Giống 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) 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 cho thấy 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 (500mg x 4 lần mỗi ngày), một chất ức chế bài tiết ở ống thận, cho thấy ức chế sự thanh thải thận của chất chuyển hóa ban đầu nhưng không ức chế sự thanh thải thận của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn duy trì ở mức thấp. Người ta cho rằng các thuốc khác được thải trừ nhờ bài tiết chủ động qua ống thận cũng có thể làm giảm độ thanh thải của các chất chuyển hóa qua thận. Tác động của levetiracetam lên probenecid chưa được nghiên cứu và cũng chưa biết tác động của levetiracetam lên các thuốc được bài tiết chủ động khác, ví dụ như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), các sulfonamid và mehtotrexat.

Thuốc tránh thai đường uống, digoxin và wafarin

Levetiracetam liều 1000mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel) và các thông số nội tiết (LH và progesteron) không bị thay đổi. Levetiracetam liều 2000mg 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 đến dược động học của levetiracetam.

https://trungtamthuoc.com/

Các thuốc kháng acid

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của các thuốc kháng acid đối với hấp thu levetiracetam.

Thức ăn và đồ uống có cồn

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

Chưa có dữ liệu về sự tương tác của levetiracetam với đồ uống có cồn (alcohol).

TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC: Do không có các nghiên cứu về tương kỵ, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. 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. Hồ sơ an toàn của levetiracetam thường tương tự nhau giữa các nhóm tuổi (bệnh nhân trưởng thành và trẻ em) và trên các chỉ định điều trị động kinh đã được phê duyệt.

Các phản ứng có hại 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 (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và không biết (không thể ước tính tần suất từ các dữ liệu sẵn có).

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Rất thường gặp: Viêm mũi họng

Hiếm gặp: Nhiễm khuẩn

Rối loạn hệ thống máu và 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 thống miễn dịch

Hiếm gặp:

- Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và 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: Hạ natri máu

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Trầm cảm, chống đối/gây hấn, lo âu, mất ngủ, căng thẳng/ kích động

Ít gặp: Nỗ lực tự tử, ý định tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, lẫn, hoảng loạn, tính khí thất thường, lo âu

Hiếm gặp: Tự tử, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường

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

Hiếm gặp: Múa giật múa vờn, rối loạn vận động, tăng động

Rối loạn mắt

Ít gặp: Song thị, mờ mắt

Rối loạn tai và tai trong

Thường gặp: Chóng mặt

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: Ho

https://trungtamthuoc.com/

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 tiết niệu

Hiếm gặp: Tổn thương thận cấp tính

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, ban đỏ đa dạng

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Yếu cơ, đau cơ

Hiếm gặp: Tiêu cơ vân và tăng creatine phosphokinase máu*

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Thường gặp: Suy nhược/ mệt mỏi

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng do thủ thuật

Ít gặp: Chấn thương

** Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân Nhật Bản khi so sánh với bệnh nhân nước khác.*

Các trường hợp bệnh não hiếm khi xảy ra sau khi dùng levetiracetam. Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra khi bắt đầu điều trị (vài ngày đến vài tháng) và có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Nguy cơ chán ăn cao hơn khi levetiracetam được dùng chung với topiramat.

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

Ức chế tủy xương được xác định trong một số trường hợp giảm toàn thể huyết cầu.

Trẻ em

Trên những bệnh nhân 4-16 tuổi, tổng số 645 bệnh nhân đã được điều trị với levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở và có đối chứng với giả dược. Có 233 bệnh nhân trong nhóm này được điều trị với levetiracetam trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược. Những dữ liệu này được bổ sung vào kinh nghiệm sử dụng levetiracetam sau khi lưu hành thuốc. Dữ liệu về biến cố bất lợi của levetiracetam thường tương tự nhau giữa các nhóm tuổi và trên các chỉ định điều trị động kinh đã được phê duyệt. Kết quả an toàn của levetiracetam ở bệnh nhi trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược nhất quán với hồ sơ an toàn 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 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 với tần suất nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong hồ sơ an toàn nói chung. 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 hồ sơ an toàn tổng thể.

Một nghiên cứu an toàn mù đôi cho trẻ em, có đối chứng giả dược với thiết kế không kém đã đánh giá hiệu quả nhận thức và thần kinh học của levetiracetam ở trẻ em từ 4 đến 16 tuổi bị co

https://trungtamthuoc.com/

giật khởi phát cục bộ. Người ta đã 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 bộ nhớ Leiter-R, trong quần thể nghiên cứu 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 ngày càng xấu đi về hành vi hung hăng 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 CBCL - Achenbach). Tuy nhiên, các đối tượng, những người dùng levetiracetam trong nghiên cứu theo dõi nhãn mở dài hạn, không gặp phải tình trạng xấu đi về hành vi và cảm xúc của họ; đặc biệt các đánh giá về hành vi hung hăng không xấu đi so với ban đầu.

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

11. 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 khi dùng quá liều levetiracetam.

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

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

- *Nhóm dược lý*: Thuốc chống động kinh.
- *Mã ATC:* N03AX14.
- *Cơ chế tác dụng:*

• Levetiracetam là 1 dẫn xuất pyrrolidon (Đồng phân hình S của α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), có cấu trúc hóa học không liên quan đến các thuốc điều trị động kinh hiện hành.

• Cơ chế tác dụng của levetiracetam chưa được biết rõ. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cho thấy levetiracetam không làm thay đổi các đặc điểm tế bào cơ bản và 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 Ca^{2+} loại N và bằng cách 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 liên kết với một vị trí đặc hiệu trong 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 phóng thích các dẫn truyền thần kinh ra khỏi tế bào. 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 hoạt động chống động kinh của thuốc.

- *Tác dụng dược lực học:*

• Levetiracetam tăng cường bảo vệ chống cơn co giật trong nhiều mô hình động kinh cục bộ và toàn thể hóa nguyên phát trên động vật mà không ảnh hưởng điến khuynh hướng gây co giật. Các chất chuyển hóa chính không có hoạt tính.

• Ở người, thuốc có tác động trên cả động kinh cục bộ và toàn thể hóa nguyên phát (phóng điện kiểu động kinh/ đáp ứng đối với kích thích ánh sáng) đã khẳng định dược lý phổ rộng của levetiracetam.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Levetiracetam là một chất có tính hòa tan cao và thấm 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 khỏe mạnh và bệnh nhân động kinh.
- Do sự hấp thụ hoàn toàn và tuyến tính, nồng độ levetiracetam trong huyết tương có thể được dự đoán từ liều uống được biểu thị bằng mg/kg thể trọng. Do đó, không cần theo dõi nồng độ levetiracetam trong huyết tương.

https://trungtamthuoc.com/

- 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 dao động từ 1 đến 1,7 đối với dạng thuốc viên nén dùng đường uống và sau 4 giờ sau khi dùng dạng dung dịch uống).
- ***Hấp thu:*** Levetiracetam được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống gần 100%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau 1,3 giờ và trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày của liều dùng 2 lần mỗi ngày. Nồng độ đỉnh (C_{max}) thường là 31 và 43 µg/ml sau 1 liều đơn 1.000 mg và liều lặp lại 1.000 mg hai lần mỗi ngày. Mức độ hấp thu không phụ thuộc vào liều và không bị thay đổi bởi thực phẩm.
- ***Phân bố:*** Chưa có sẵn dữ liệu phân bố trong mô ở người. Tỉ lệ thuốc liên kết protein huyết tương thấp, < 10%. Thể tích phân bố của levetiracetam xấp xỉ 0,5 đến 0,7 L/kg, một giá trị gần với tổng thể tích dịch của cơ thể.
- ***Chuyển hóa:*** Levetiracetam không bị chuyển hóa nhiều. Con đường chuyển hóa chính (24% liều dùng) 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 được sự thủy phân của nhóm acetamid ở nhiều mô bao gồm cả các tế bào máu. Chất chuyển hóa ucb L057 không có hoạt tính dược lý. Hai chất chuyển hóa phụ cũng đã được xác định. Một chất thu được bằng cách hydroxyl hóa vòng pyrrolidon (1,6% liều) và chất còn lại thu được bằng cách mở vòng pyrrolidon (0,9% liều). Các thành phần không xác định khác chỉ chiếm 0,6% liều dùng. Không thấy có bằng chứng về sự chuyển đổi đối hình *in vivo* của levetiracetam và cả chất chuyển hóa chính của nó. *In vivo*, levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó đã được chứng minh 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 epoxit hydroxylase. Ngoài ra, levetiracetam không ảnh hưởng đến quá trình glucuronyl hóa axit valproic *in vitro*. Ở tế bào gan người được nuôi cấy, levetiracetam ít hoặc không ảnh hưởng đến CYP1A2, SUL T1E1 hoặc UGT1A1. Levetiracetam gây ra 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 sự cảm ứng enzym đáng kể nào trong *in vivo*. Do đó, sự tương tác của levetiracetam với các chất khác, hoặc ngược lại, là không thể.
- ***Thải trừ:*** Thời gian bán hủy trong huyết tương ở người trưởng thành là 7 ± 1 giờ và không thay đổi theo liều dùng, đường dùng hoặc cách dùng lặp lại. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,96 ml/phút/kg. Bài tiết chủ yếu là qua nước tiểu, chiếm trung bình 95% liều dùng (khoảng 93% liều dùng được bài tiết trong vòng 48 giờ). Bài tiết qua phân chỉ chiếm 0,3% liều dùng. Trong 48 giờ đầu, sự thải trừ tích lũy qua đường tiểu của levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó chiếm lần lượt 66% và 24% của liều. 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 bài tiết bằng cách lọc cầu thận với sự tái hấp thu ở ống thận và chất chuyển hóa chính cũng được bài tiết chủ động qua ống thận cùng với lọc cầu thận. Sự thải trừ levetiracetam có liên quan đến độ thanh thải creatinin.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

- *Trẻ em:*

- Trẻ em (từ 4 đến 12 tuổi): Sau khi cho trẻ uống liều duy nhất (20 mg/kg), thời gian bán hủy của levetiracetam là 6,0 giờ. Độ thanh thải biểu kiến được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể cao hơn khoảng 30% so với người lớn bị động kinh. Sau khi cho trẻ uống liều lặp lại (20 đến 60 mg/kg/ngày), levetiracetam được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát 0,5 đến 1,0 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong tăng tuyến tính và tỷ lệ thuận với liều. Thời gian bán hủy là khoảng 5 giờ. Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của thuốc là 1,1 ml/phút/kg.
- Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (từ 1 tháng đến 4 tuổi): Sau khi cho trẻ dùng liều duy nhất (20 mg/kg) dung dịch uống 100 mg/ml, levetiracetam được hấp thu nhanh chóng và nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Kết quả dược động học chỉ ra rằng thời gian bán hủy ngắn hơn (5,3 giờ) so với người lớn (7,2 giờ) và độ thanh thải rõ ràng nhanh hơn (1,5 ml/phút/kg) so với người lớn (0,96 ml/phút/kg).

https://trungtamthuoc.com/

- Trong phân tích dược động học được thực hiện ở bệnh nhân từ 1 tháng đến 16 tuổi, trọng lượng cơ thể có mối tương quan đáng kể với độ thanh thải (độ thanh thải tăng khi trọng lượng cơ thể tăng) và khối lượng phân bố rõ ràng. Tuổi cũng có ảnh hưởng đến cả 2 tham số. Hiệu ứng này đã được phát hiện ở trẻ nhỏ và giảm dần khi tuổi tăng lên, trở nên không đáng kể vào khoảng 4 tuổi.
- Trong cả 2 phân tích dược động học, độ thanh thải của levetiracetam đã tăng khoảng 20% khi nó được dùng cùng với một sản phẩm thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym.

- *Người cao tuổi:* Thời gian bán thải tăng khoảng 40% (10 – 11 giờ) ở người cao tuổi do suy giảm chức năng thận. (Xem mục Cách dùng, liều dùng)
- *Suy thận:* Độ thanh thải của cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó có liên quan đến độ thanh thải creatinin. Do đó, nên điều chỉnh liều duy trì hàng ngày của levetiracetam, dựa trên độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng. Bệnh nhân trưởng thành giai đoạn cuối vô niệu, thời gian bán hủy giữa các giai đoạn thẩm tách và trong giai đoạn thẩm tách tương ứng là 25 và 3,1 giờ. Thông thường khoảng 51% levetiracetam được loại bỏ trong phiên lọc máu kéo dài 4 giờ. (Xem mục Cách dùng, liều dùng)
- *Suy gan:* Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, không có sự khác biệt về độ thanh thải levetiracetam. Ở hầu hết các bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam đã giảm hơn 50% do suy thận đồng thời.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vỉ 10 viên – Hộp 03 vỉ, hộp 05 vỉ, hộp 10 vỉ .

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

***Điều kiện bảo quản*:** Nhiệt độ không quá 30 ^{0}C, tránh ánh sáng và ẩm.

***Hạn dùng của thuốc*:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

***Tiêu chuẩn chất lượng*:** USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

MEBIPHAR

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Lô III – 18, đường số 13, KCN Tân Bình, Phường Tây Thạnh, Quận Tân Phú, Tp. Hồ Chí Minh

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 26 tháng 05 năm 2023

Đại diện hợp pháp cơ sở đăng ký

GIÁM ĐỐC CHẤT LƯỢNG

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Ds. CAO MỘNG NGÂN