



ROYALAX

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

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

1. Thành phần công thức thuốc.

Trong 1ml thành phẩm có chứa:

Thành phần dược chất: Levetiracetam 100mg/ml.

Thành phần tá dược: Đường trắng, Acid citric, kali sorbat, hương dâu, glycerin, nước tinh khiết.

2. Dạng bào chế:

Mô tả dạng bào chế: Chất lỏng trong suốt đến vàng nhạt, đồng nhất, vị ngọt, có thơm mùi dâu.

3. Chỉ định.

Điều trị:

• Các cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không kết hợp với cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên mới được chẩn đoán động kinh.

Kết hợp với các thuốc khác trong điều trị:

- Cơn động kinh khởi phát một phần, có hoặc không kết hợp với cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh từ 1 tháng tuổi trở lên bị động kinh.
- Cơn động kinh rung giật cơ ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi mắc bệnh động kinh rung giật cơ vị thành niên.
- Cơn động kinh co giật trương lực cơ toàn thân tiên phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi mắc bệnh động kinh toàn thể vô căn.

4. Cách dùng, liều dùng.

Đường dùng

Dùng đường uống.

Liều dùng

Co giật khởi phát cục bộ

Liều khuyến cáo cho đơn trị liệu (từ 16 tuổi) và phác đồ phối hợp là như nhau:

Tất cả các chỉ định

Người lớn (≥ 18 tuổi) và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) nặng từ 50 kg trở lên

Liều điều trị ban đầu là 500 mg hai lần mỗi ngày. Liều này có thể được bắt đầu vào ngày đầu tiên điều trị. Tuy nhiên, có thể dùng liều ban đầu thấp hơn là 250 mg hai lần mỗi ngày dựa trên đánh giá của bác sĩ về giảm co giật so với các tác dụng phụ tiềm ẩn. Liều dùng có thể được tăng lên 500 mg hai lần mỗi ngày sau hai tuần.

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp, liều hàng ngày có thể được tăng lên đến 1.500 mg hai lần mỗi ngày. Có thể thay đổi liều 250 mg hoặc 500 mg hai lần mỗi ngày tăng hoặc giảm sau mỗi hai đến bốn tuần.

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

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

Ngưng thuốc

Nếu phải ngưng levetiracetam, khuyến cáo nên ngưng dần dần (ví dụ: ở người lớn và thanh thiếu niên nặng hơn 50 kg: giảm 500 mg hai lần mỗi ngày hai đến bốn tuần; ở trẻ sơ sinh trên 6 tháng, trẻ em và thanh thiếu niên nặng dưới 50 kg: giảm liều không được vượt quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày hai tuần; ở trẻ sơ sinh (dưới 6 tháng): giảm liều không được vượt quá 7 mg / kg hai lần mỗi ngày hai tuần một lần).

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (65 tuổi trở lên)

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

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 dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với người lớn và thanh thiếu niên có cân nặng từ 50 kg trở lên, theo công thức sau:

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

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

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

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

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m ²)	Liều lượng và tần suất
Bình thường	>80	500 đến 1.500 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận nhẹ	50-79	500 đến 1.000 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận trung bình	30-49	250 đến 750 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận nặng	<30	250 đến 500 mg hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối - Đang chạy thận nhân tạo ⁽¹⁾	-	500 đến 1.000 mg mỗi ngày một lần ⁽²⁾

⁽¹⁾ Liều tấn công khuyến cáo là 750 mg cho ngày đầu điều trị bằng levetiracetam.

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

Đối với trẻ em bị suy thận, liều levetiracetam cần phải được điều chỉnh dựa trên chức năng thận vì độ thanh thải levetiracetam có liên quan đến chức năng thận. Khuyến cáo này dựa trên một nghiên cứu trên những bệnh nhân người lớn bị suy thận.

Có thể ước tính CLcr theo ml/phút/1,73 m² dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh, sử dụng công thức sau (công thức Schwartz):

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

$k_s = 0,45$ ở trẻ đủ tháng đến 1 tuổi; $k_s = 0,55$ ở trẻ em dưới 13 tuổi và ở nữ thanh thiếu niên; $k_s = 0,7$ ở nam thanh thiếu niên

Chỉnh liều cho trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên bệnh nhân nặng dưới 50kg bị suy thận:

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m ²)	Liều lượng và tần số ⁽¹⁾	
		Trẻ sơ sinh từ 1 đến dưới 6 tháng	Trẻ sơ sinh 6 đến 23 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên nặng dưới 50kg
Chức năng thận bình thường	> 80	7 đến 21 mg / kg (0,07 đến 0,21 ml/kg) hai lần mỗi ngày	10 đến 30 mg / kg (0,10 đến 0,30 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Suy thận nhẹ	50-79	7 đến 14 mg/kg (0,07 đến 0,14 ml/kg) hai lần mỗi ngày	10 đến 20 mg/kg (0,10 đến 0,20 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Suy thận trung bình	30-49	3,5 đến 10,5 mg/kg (0,035 đến 0,105 ml/kg) hai lần mỗi ngày	5 đến 15 mg/kg (0,05 đến 0,15 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Suy thận nặng	< 30	3,5 đến 7 mg / kg (0,035 đến 0,07 ml / kg) hai lần mỗi ngày	5 đến 10 mg / kg (0,05 đến 0,10 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo	--	7 đến 14 mg/kg (0,07 đến 0,14 ml/kg) mỗi ngày một lần ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 đến 20 mg / kg (0,10 đến 0,20 ml/kg) mỗi ngày một lần ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Nên sử dụng dung dịch uống levetiracetam với liều dưới 250 mg, khi bệnh nhân không thể nuốt viên nén hoặc dùng liều dưới 250mg.

⁽²⁾ Nên dùng liều tấn công 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) cho ngày đầu điều trị bằng levetiracetam.

⁽³⁾ Liều tấn công 15 mg / kg (0,15 ml/kg) được khuyến cáo cho ngày điều trị đầu tiên với levetiracetam.

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

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

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với những bệnh nhân bị suy gan nặng, thì độ thanh thải creatinin có thể không đánh giá hết được mức độ suy thận. Do đó, khuyến cáo giảm 50% liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút/1,73m².

Trẻ em

Các bác sĩ nên kê đơn dạng bào chế, dạng đóng gói và hàm lượng của thuốc phù hợp nhất dựa theo tuổi, cân nặng và liều dùng.

Dung dịch uống là dạng bào chế được ưa thích để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tuổi. Ngoài ra, hàm lượng levetiracetam có sẵn của viên thuốc không phù hợp để điều trị ban đầu ở trẻ cân nặng dưới 25 kg, đối với bệnh nhân không thể nuốt viên hoặc dùng liều dưới 250 mg. Trong tất cả các trường hợp trên, nên sử dụng dung dịch uống.

Đơn trị liệu

Sự an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi khi điều trị đơn trị liệu chưa có thông tin.

Không có dữ liệu sẵn có.

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 6 đến 23 tháng tuổi, trẻ em (2 đến 11 tuổi) và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) nặng dưới 50 kg

Liều điều trị ban đầu là 10 mg/kg hai lần mỗi ngày.

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều tới 30 mg/kg hai lần mỗi ngày. Mức độ điều chỉnh tăng lên hoặc giảm xuống không nên vượt quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi hai tuần. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều ở trẻ em từ 50 kg trở lên cũng giống với liều của người lớn.

Khuyến cáo về liều lượng cho trẻ sơ sinh từ 6 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên:

Cân nặng	Liều khởi đầu:	Liều tối đa:
	10 mg / kg hai lần mỗi ngày	30 mg / kg hai lần mỗi ngày
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) hai lần mỗi ngày	180 mg (1,8 ml) hai lần mỗi ngày
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) hai lần mỗi ngày	300 mg (3 ml) hai lần mỗi ngày
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) hai lần mỗi ngày	450 mg (4,5 ml) hai lần mỗi ngày
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) hai lần mỗi ngày	600 mg (6 ml) hai lần mỗi ngày
25 kg	250 mg hai lần mỗi ngày	750 mg hai lần mỗi ngày
Từ 50 kg ⁽²⁾	500 mg hai lần mỗi ngày	1.500 mg hai lần mỗi ngày

⁽¹⁾ Trẻ em 25 kg trở xuống tốt nhất 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.

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 1 tháng đến dưới 6 tháng.

Liều điều trị ban đầu là 7 mg/kg hai lần mỗi ngày.

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp, có thể tăng liều tới 21 mg/kg hai lần mỗi ngày. Thay đổi liều không được vượt quá tăng hoặc giảm 7 mg/kg hai lần mỗi ngày hai tuần một lần. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Trẻ sơ sinh nên bắt đầu điều trị bằng dung dịch uống levetiracetam 100 mg/ml.

Khuyến cáo về liều cho trẻ từ 1 tháng đến dưới 6 tháng tuổi:

Cân nặng	Liều khởi đầu:	Liều tối đa:
	7 mg / kg hai lần mỗi ngày	21 mg / kg hai lần mỗi ngày
4 kg	28 mg (0,3 ml) hai lần mỗi ngày	84 mg (0,85 ml) hai lần mỗi ngày
5 kg	35 mg (0,35 ml) hai lần mỗi ngày	105 mg (1,05 ml) hai lần mỗi ngày
7 kg	49 mg (0,5 ml) hai lần mỗi ngày	147 mg (1,5 ml) hai lần mỗi ngày

Cách dùng

Dung dịch uống có thể được pha loãng trong một cốc nước hoặc bình sữa của em bé và có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Sau khi uống, có thể có vị đắng của levetiracetam.

Bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ nếu quên dùng thuốc một lần hoặc nhiều lần. Không được uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Bệnh nhân không được tự ý ngừng sử dụng thuốc vì điều đó có thể làm gia tăng các cơn động kinh.

Sử dụng cốc đong có chia vạch đối với qui cách lọ 100ml.

5. Chống chỉ định.

Chống chỉ định với Levetiracetam trong trường hợp:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc các dẫn xuất khác của pyrrolidone hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Ngừng thuốc

Nếu phải ngưng điều trị với levetiracetam thì khuyến cáo nên giảm liều dần dần (ví dụ ở người lớn và thanh thiếu niên cân nặng trên 50kg; giảm 500mg hai lần mỗi ngày cho mỗi lần 2 đến 4 tuần; trẻ em và thanh thiếu niên cân nặng dưới 50kg; không nên giảm liều quá 10mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần).

Suy thận hoặc suy gan

Có thể cần điều chỉnh liều 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.

Trầm cảm và/hoặc ý định 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. Khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên gặp bác sĩ khi xuất hiện các dấu hiệu và/hoặc ý định và hành vi tự tử.

Trẻ em

Dữ liệu sẵn có ở trẻ em không gợi ý tác động của levetiracetam lên sự phát triển và tuổi dậy thì. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tác dụng 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.

Tá dược

Thuốc này chứa đường trắng, do đó việc sử dụng thuốc không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không dung nạp fructose, hội chứng kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu men sucrase-isomaltase (bệnh di truyền hiếm gặp).

Trong trường hợp bệnh tiểu đường hoặc chế độ ăn ít carbohydrate, hãy cân nhắc lượng saccharose trong mỗi ống: 5,5 g.

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 có nguy cơ tiềm ẩn trên người.

Phụ nữ 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.

Dữ liệu hậu mãi từ một số đăng ký về khả năng mang thai được ghi nhận những kết quả trong hơn 1000 phụ nữ phơi nhiễm với levetiracetam đơn trị liệu trong suốt 3 tháng đầu của thai kỳ. Nhìn chung, những dữ liệu này không cho thấy một sự tăng đáng kể các nguy cơ dị tật bẩm sinh nặng, mặc dù nguy cơ gây quái thai không thể được loại trừ hoàn toàn. Liệu pháp với nhiều thuốc chống động kinh có liên quan đến nguy cơ cao hơn các dị tật bẩm sinh so với đơn liệu và, do vậy, đơn trị liệu nên được cân nhắc sử dụng. Các nghiên cứu trên động vật có thấy độc tính sinh sản.

Những thay đổi trong sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Đã phát hiện thấy có giảm nồng độ levetiracetam huyết tương trong thai kỳ. 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. Việc ngừng điều trị thuốc chống động kinh có thể dẫn đến đợt kịch phát của bệnh có thể gây hại cho người mẹ hoặc thai nhi.

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.

8. 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 các 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 bệnh nhân thực hiện những công việc đòi hỏi kỹ năng, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc. Khuyến bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác nhận được khả năng thực hiện những hoạt động này không bị ảnh hưởng.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Tương tác của thuốc

Các thuốc động kinh

Dữ liệu trước khi lưu hành từ các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trên người lớn cho thấy rằng levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của thuốc chống động kinh hiện hành (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin và primidone) và các thuốc 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 ở bệnh nhân nhi dùng levetiracetam lên đến 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 dùng đường uống không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepine và valproate dùng đồng thời. Tuy nhiên, dữ liệu gợi ý rằng độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng các thuốc chống động kinh cảm ứng men gan. Không yêu cầu điều chỉnh liều.

Probenecid

Probenecid (liều 500mg 4 lần mỗi ngày), một chất ức chế bài tiết tại ống thận, đã cho độ thanh thải 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.

Methotrexate

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

Thuốc tránh thai đường uống, digoxin và wafarin

Levetiracetam liều 1.000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinyl-estradiol và levonorgestrel); các thông số nội tiết (hormone luteinizing và progesteron) không bị thay đổi. Levetiracetam 2.000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin; thời gian prothrombin không bị biến đổi. Việc đồng thời với các

thuốc digoxin, thuốc tránh thai đường uống và warfarin không ảnh hưởng đến tới dược động học của levetiracetam.

Thuốc nhuận tràng

Đã có báo cáo riêng biệt về giảm tác dụng của levetiracetam khi macrogol nhuận tràng thẩm thấu đã khi dùng đồng thời với levetiracetam uống. Do đó, macrogol không nên dùng đường uống trong khoảng thời gian trước một giờ và sau một giờ khi uống 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. Chưa có sẵn dữ liệu về sự tương tác thuốc giữa levetiracetam với đồ uống có cồn (alcohol).

Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu biến cố bất lợi được trình bày dưới đây dựa trên sự phân tích các thử nghiệm lâm sàng chung có đối chứng với giả dược với tất cả các chỉ định, với tổng số 3.416 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.

Các tác dụng không mong muốn (ADRs) được liệt kê dưới đây theo hệ thống MedDRA phân loại cơ quan và theo tần suất:

Tần suất được quy định như sau: Rất thường gặp $\geq 1/10$; Thường gặp $\geq 1/100$ đến $<1/10$, Ít gặp $\geq 1/1000$ đến $<1/100$, Hiếm gặp $\geq 1/10000$ đến $<1/1000$, rất hiếm $<1/10000$, không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Hệ thống cơ quan MedDRA	Tần suất			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>	Viêm mũi họng			Nhiễm khuẩn
<i>Rối loạn về máu và hệ bạch huyết</i>			Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	Giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>				Hội chứng quá mẫn do thuốc tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), mẫn cảm (bao

				gồm phù mạch và sốc phản vệ)
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>		Chán ăn	Tăng/giảm trọng lượng cơ thể	Hạ natri máu
<i>Rối loạn tâm thần</i>		Trầm cảm, thù địch / gây hấn, lo lắng, mất ngủ, hồi hộp / khó chịu	Nỗ lực tự tử, ý tưởng tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, tức giận, trạng thái nhâm lẫn, tấn công hoang loạn, ảnh hưởng đến khả năng / thay đổi tâm trạng, kích động	Tự tử, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường, mê sảng
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Buồn ngủ, đau đầu	Co giật, mất thăng bằng, chóng mặt, thờ ơ, run.	Quên, giảm trí nhớ, rối loạn phối hợp, cảm giác khác thường, rối loạn tập trung	Chứng múa giật múa vờn, rối loạn vận động, tăng kali máu, rối loạn dáng đi, bệnh não
<i>Rối loạn về mắt</i>			Song thị, mờ mắt	
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>		Chóng mặt		
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>		Ho		
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>		Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn mửa, buồn nôn		Viêm tụy
<i>Rối loạn gan mật</i>			Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Suy gan, viêm gan
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				Chấn thương thận cấp tính
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>		Phát ban	Rụng tóc, chàm, ngứa,	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng
<i>Rối loạn cơ xương và hệ mô liên kết</i>			Yếu cơ, đau cơ	Tiêu cơ vân và creatine phosphokinase trong máu tăng *
<i>Rối loạn toàn</i>		Suy nhược / mệt		

<i>thân và tại chỗ</i>		mỗi		
Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật			Tổn thương	

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

Mô tả những tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Nguy cơ chán ăn cao hơn khi được dùng đồng thời với topiramate

Trong một số trường hợp bị rụng tóc, phát hiện thấy có sự hồi phục 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.

Đối tượng trẻ em

Trên những bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi, tổng cộng 645 bệnh nhân đã được điều trị bằng levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở và có đối chứng với giả dược. Có 233 bệnh nhân trong nhóm này đã được điều trị bằng 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.

Ngoài ra, 101 trẻ em dưới 12 tháng tuổi bị phơi nhiễm với thuốc trong một nghiên cứu an toàn được ủy quyền. Không có mối quan ngại với levetiracetam được xác định đối với trẻ em dưới 12 tháng tuổi bị động kinh. Dữ liệu về biến cố bất lợi của levetiracetam thường là tương tự nhau giữa các nhóm tuổi và giữa các chỉ định điều trị động kinh được phê duyệt. Kết quả về tính an toàn của levetiracetam trên bệnh nhân nhi trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược và trên người lớn là nhất quán, ngoại trừ các tác dụng không mong muốn về hành vi và tâm thần thường xuất hiện trên trẻ em hơn là ở người lớn. Trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 đến 16 tuổi, nôn (rất phổ biến, 11,2%), lo âu (phổ biến, 3,4%), thay đổi tâm trạng (phổ biến, 2,1%), cảm xúc không ổn định (phổ biến, 1,7%), dễ gây hấn (phổ biến, 8,2%), hành vi bất thường (phổ biến, 5,6%) và ngủ lịm (phổ biến, 3,9%) được báo cáo với tần suất nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong hồ sơ an toàn nói chung.

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

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

11. Quá liều và cách xử trí.

Dấu hiệu và triệu chứng:

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

Cách xử trí:

Sau khi quá liều cấp có thể làm rỗng dạ dày bằng cách 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. Xử trí tiếp tục nên được chỉ định trên lâm sàng hoặc khuyến cáo bởi trung tâm chống độc quốc gia khi cần.

12. Đặc tính dược lực học.

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống động kinh; thuốc chống động kinh khác.

Mã ATC: N03AX14

Cơ chế tác dụng

Hoạt chất levetiracetam là dẫn xuất của pyrrolidone (đồng phân đối hình S của α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) 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 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 sự giải phóng 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 β -carboline. 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 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 là không có hoạt tính.

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

13. Đặc tính dược động học.

Levetiracetam là chất có tính thấm và độ 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 dự 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 phát hiện 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 (C_{max}) đạt được sau 1,3 giờ sau khi uống. Trạng thái ổn định đạt được sau hai ngày với chế độ liều hai lần mỗi ngày.

Các nồng độ đỉnh (C_{max}) điển hình tương ứng là 31 và 43 $\mu\text{g/ml}$ sau liều đơn 1.000 mg và sau liều lặp lại 1.000 mg hai lần mỗi ngày.

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

Phân bố

Không có dữ liệu phân phối 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 phối của levetiracetam là khoảng 0,5 đến 0,7 l/kg, trị số này gắn 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% liều dùng) là thủy phân nhóm acetamide 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 của nhóm acetamide ở nhiều mô bao gồm cả tế bào máu. Chất chuyển hóa ucb L057 không có hoạt tính dược lý học.

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

Các thành phần khác không xác định khác 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 quá trình glucuronyl acid valproic *in vitro*.

Trong tế bào gan người nuôi cấy, levetiracetam ít hoặc không ảnh hưởng đến CYP1A2, SULT1E1 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 enzyme đáng kể *in vivo*. Do đó, không xảy ra tương tác levetiracetam với các chất khác, hoặc ngược lại.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là 7 ± 1 giờ và không thay đổi theo liều, đường dùng, hoặc dùng liều lặp lại. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,96 ml/phút/kg.

Đường thải trừ chính là qua đường tiểu, chiếm trung bình 95% của liều (khoảng 93% của liều được thải trừ trong vòng 48 giờ). Chỉ có 0,3% của liều thải trừ qua phân.

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

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Trẻ em (4 đến 12 tuổi)

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

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

Người cao tuổi

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

Suy thận

Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó tương quan với độ thanh thải creatinin. Chính vì vậy, đối với bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và nặng cần chỉnh liều duy trì hàng ngày của levetiracetam dựa trên độ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân người lớn bệnh thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán 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.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hại đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu quy ước về an toàn dược lý, độc tính gen và tính sinh ung thư.

Không phát hiện thấy các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng nhưng lại phát hiện thấy ở chuột cống và ít thấy hơn ở chuột nhắt ở các mức phơi nhiễm tương tự mức phơi nhiễm ở người và có thể có liên quan đến việc sử dụng trên lâm sàng là các thay đổi ở gan, biểu thị đáp ứng thích nghi như tăng cân và phì đại trung tâm tiểu thùy, thâm nhiễm chất béo và tăng các men gan trong huyết tương.

Với các liều trên 1.800 mg/kg/ngày (gấp 6 lần MRHD dựa trên mg/m² hoặc trên phơi nhiễm) không phát hiện thấy các tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản của chuột cống đực và chuột cống cái thế hệ bố mẹ và cả thế hệ F1.

Hai nghiên cứu về phát triển phôi thai – bào thai (EFD) đã được thực hiện trên chuột cống ở các liều 400, 1.200 và 3.600 mg/kg/ngày. Ở liều 3.600 mg/kg/ngày, chỉ 1 trong 2 nghiên cứu EFD, có sự giảm nhẹ trọng lượng bào thai đi kèm với tăng rất ít những thay đổi/bất thường nhẹ về xương. Không có ảnh hưởng đến sự mất phôi và không tăng tỉ lệ dị tật. NOAEL (mức liều không phát hiện

879
Y
IN
C
III
HAT

thấy tác dụng không mong muốn – No observed Adverse Effect Level) là 3.600 mg/kg/ngày cho chuột cống cái mang thai (gấp 12 lần MRHD dựa trên mg/m²) và 1.200 mg/kg/ngày cho bào thai. Bốn nghiên cứu về phát triển phôi thai – bào thai đã được thực hiện trên thỏ ở các liều 200, 600, 800, 1.200 và 1.800 mg/kg/ngày. Mức liều 1.800 mg/kg/ngày gây tăng đáng kể độc tính cho mẹ và giảm trọng lượng bào thai đi kèm với tăng tỉ lệ bào thai có các bất thường về tim mạch/xương. NOAEL là dưới 200 mg/kg/ngày cho mẹ và 200 mg/kg/ngày cho bào thai (tương đương với với MRHD dựa trên mg/m²).

Một nghiên cứu về sự phát triển chu sinh và sau sinh được thực hiện trên chuột cống ở các liều levetiracetam 70, 350 và 1.800 mg/kg/ngày. NOAEL là \geq 1.800 mg/kg/ngày cho chuột cái F0 và cho sự sống còn, tăng trưởng và phát triển của toàn bộ số chuột con F1 đến khi dứt sữa (gấp 6 lần MRHD dựa trên mg/m²).

Các nghiên cứu trên động vật mới sinh và chưa trưởng thành ở chuột cống và chó chứng minh rằng không phát hiện thấy tác dụng không mong muốn trong bất cứ tiêu chí chuẩn nào về phát triển hoặc trưởng thành ở các liều lên tới 1.800 mg/kg/ngày (gấp 6-17 lần MRHD dựa trên mg/m²).

14. Quy cách đóng gói.

Hộp 10 ống x 5ml, hộp 20 ống x 5ml.

Hộp 10 ống x 10ml, hộp 20 ống x 10ml.

Hộp 1 lọ x 100ml.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc.

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi mở nắp lọ: 30 ngày kể từ ngày mở nắp lọ.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc.



Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh.

Địa chỉ: Số 167, đường Hà Huy Tập, phường Nam Hà, thành phố Hà Tĩnh, tỉnh Hà Tĩnh.

