

Levetiracetam 100 mg/ml

DOKITAM

Rx: Thuốc kê đơn

Dung dịch uống

DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml



**CPC** HN

Hộp 1 lọ

100 ml

DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml

Thành phần:
Mỗi 1 ml có chứa :
Levetiracetam 100 mg

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Bảo quản: Trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30 °C

**CPC** HN

Nhà sản xuất:
Công ty cổ phần Dược phẩm CPC Hà Nội
Cụm công nghiệp Hà Bắc Phương, xã Văn Bình,
huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội.

Rx: Thuốc kê đơn

Dung dịch uống

DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml



**CPC** HN

Hộp 1 lọ

100 ml

DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml

Quy cách : Hộp 1 lọ 100 ml
kèm cốc đong hoặc xilanh
có chia vạch

Tiêu chuẩn chất lượng:
TCCS

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng
trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

SDK:
Số Lô SX:
NSX: dd/mm/yy
HĐ: dd/mm/yy

Mã vạch

Rx: Thuốc kê đơn

Dung dịch uống

DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml



**CPC** HN

100 ml

DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml

Thành phần:
Mỗi 1 ml có chứa :
Levetiracetam 100 mg

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Bảo quản: Trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30 °C

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng
trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

**CPC** HN

Nhà sản xuất:
Công ty cổ phần Dược phẩm CPC Hà Nội
Cụm công nghiệp Hà Bắc Phương, xã Văn Bình,
huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội.



5 ml



Levetiracetam 100 mg/ml



Công ty CPDP CPC1 Hà Nội

Dung dịch uống

Không được tiêm



Số lô SX, Hạn dùng được dập nổi trực tiếp ở chân ống dưới dạng:
Lô SX: nnmmyy
HD: dd.mm.yy



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



DOKITAM

Levetiracetam 100 mg/ml

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần: Mỗi 1 ml dung dịch có chứa:

Thành phần hoạt chất: 100 mg levetiracetam

Thành phần tá dược: Sucralose, amonium glycyrrhizinat, glycerin, sorbitol, acid citric monohydrat, natri citrat, natri benzoat, kali sorbat, hương tự nhiên, nước tinh khiết vừa đủ.

Dạng bào chế: Dung dịch uống.

Mô tả: Dung dịch uống trong suốt, có hương tự nhiên

pH: 4,8 – 6,3

Đặc tính dược lực học

Nhóm điều trị: Thuốc chống động kinh, thuốc chống động kinh khác

Mã ATC: N03AX14

Hoạt chất levetiracetam là một dẫn chất của pyrrolidon (S-enantiomer của α -ethyl-2-oxo-1-pirolidin acetamid), không có liên quan về mặt hóa học với các hoạt chất chống động kinh khác.

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của levetiracetam vẫn cần phải được chứng minh một cách đầy đủ. Các thí nghiệm *in vitro* và *in vivo* cho thấy levetiracetam không làm thay đổi các đặc tính của các tế bào nền và sự dẫn truyền thần kinh thông thường.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy levetiracetam ảnh hưởng đến nồng độ Ca^{2+} trong thần kinh bằng cách ức chế một phần kênh Ca^{2+} typ N và bằng cách giảm sự giải phóng Ca^{2+} từ các khu dự trữ trong thần kinh. Ngoài ra, levetiracetam cũng ức chế làm giảm kênh GABA và kênh đóng mở theo glycin bởi kẽm và β -carbolin. Hơn nữa, trong các nghiên cứu *in vitro*, levetiracetam có liên kết với một vị trí cụ thể trong mô não của động vật gặm nhấm. Vị trí gắn kết này là protein 2A vận hành ở synap, được xem là có liên quan đến sự hình thành mạch máu và sự lan truyền của các chất dẫn truyền thần kinh. Levetiracetam và các chất đồng đẳng tương tự đã đưa ra một dải có ái lực khác nhau với protein 2A vận hành ở synap tương quan với khả năng chống động kinh của chúng trong mô hình nghiên cứu chứng động kinh ở chuột. Phát hiện này cho thấy sự tương tác giữa levetiracetam với protein 2A vận hành ở synap có thể góp phần vào cơ chế chống động kinh của thuốc.

Tác dụng dược động học

Levetiracetam tạo nên sự bảo vệ trong cơn động kinh ở hàng loạt các mô hình nghiên cứu các cơn động kinh toàn thể nguyên phát và cục bộ mà không có tác dụng gây co giật. Chất chuyển hóa ban đầu không có hoạt tính.

Ở nam giới, levetiracetam có tác dụng trong cả tình trạng động kinh toàn thể và cục bộ (sự phóng điện dạng động kinh/đáp ứng photoparoxysmal).

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Điều trị hỗ trợ trong cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không xuất hiện tình trạng toàn thể hóa thứ phát ở người lớn, trẻ vị thành niên, trẻ em hay trẻ sơ sinh từ 1 tháng tuổi với chứng động kinh.

Ở người lớn, hiệu quả điều trị của levetiracetam được chứng minh trong 03 nghiên cứu đối chứng, mù đôi với liều 1000 mg, 2000 mg và 3000 mg/ngày, chia làm 2 lần trong 18 tuần. Trong một phân tích tổng hợp, tỷ lệ bệnh nhân giảm tần suất động kinh khởi phát cục bộ ở mức ổn định (12/14 tuần) là 27,7%; 31,6% và 41,3% đối với bệnh nhân sử dụng 1000 mg, 2000 mg và 3000 mg so với giả dược.

Trẻ em

Ở trẻ em (từ 4 đến 16 tuổi), hiệu quả điều trị của levetiracetam được xác lập trong nghiên cứu đối chứng, mù đôi trên 198 bệnh nhân trong 14 tuần với liều levetiracetam 16 mg/kg/ngày (2 lần/ngày).

44,6% bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam và 19,6% bệnh nhân sử dụng giả dược đã giảm được tối thiểu 50% tần suất động kinh khởi phát cục bộ mỗi tuần so với thời gian bắt đầu nghiên cứu. Khi tiếp tục điều trị dài hạn, 11,4% bệnh nhân không bị động kinh trong ít nhất 6 tháng và 7,2% bệnh nhân không bị động kinh trong ít nhất 1 năm.

Ở trẻ nhỏ (1 tháng đến 4 tuổi), hiệu quả điều trị levetiracetam được xác lập trong nghiên cứu đối chứng mù đôi trên 116 bệnh nhân trong 5 ngày: liều đơn 20 mg/kg - 40 mg/kg dùng cho trẻ sơ sinh tới trẻ dưới 6 tháng tuổi, 2 lần/ngày; liều đơn 25 mg/kg - 50 mg/kg dùng cho trẻ nhỏ từ 6 tháng đến 4 tuổi; 2 lần/ngày.

Đánh giá cơ bản về hiệu quả dựa trên tỷ lệ đáp ứng (phần trăm bệnh nhân giảm $\geq 50\%$ tần suất co giật khởi phát cục bộ so với thời điểm bắt đầu điều trị) được đánh giá bởi một người được làm mù sử dụng điện não đồ 48 giờ. Phân tích hiệu quả trên 109 bệnh nhân thực hiện điện não đồ trong ít nhất 24 giờ từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu đến thời điểm đánh giá. 43,6% bệnh nhân điều trị bằng levetiracetam và 19,6% bệnh nhân sử dụng giả dược được cho là có đáp ứng. Kết quả là tương đương ở các nhóm tuổi. Khi tiếp tục điều trị dài hạn, 8,6% bệnh nhân không bị động kinh trong ít nhất 6 tháng và 7,8% bệnh nhân không bị động kinh trong ít nhất 1 năm.

35 trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi có cơn động kinh khởi phát cục bộ trong nghiên cứu đối chứng, trong đó chỉ có 13 trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Đơn liều trong điều trị động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không xuất hiện tình trạng toàn thể hóa thứ phát ở bệnh nhân từ 16 tuổi với cơn động kinh mới được chẩn đoán.

Hiệu quả của levetiracetam khi dùng đơn liều đã được xác lập trong so sánh không kém hơn, song song và mù đôi với viên giải phóng kéo dài carbamazepin trên 576 bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên với cơn động kinh mới được chẩn đoán. Các bệnh nhân chỉ xuất hiện cơn động

kinh khởi phát cục bộ không do kích thích hoặc cơn động kinh co cứng- co giật toàn thể. Bệnh nhân được ngẫu nhiên sử dụng carbamazepin CR 400-1200 mg/ngày hoặc levetiracetam 1000-3000 mg/ngày trong 121 tuần tùy thuộc vào khả năng đáp ứng của bệnh nhân.

Khả năng không xuất hiện cơn co giật trong 6 tháng đạt được trên 73,0% bệnh nhân sử dụng levetiracetam và 72,8% bệnh nhân sử dụng carbamazepin CR, sự khác biệt tuyệt đối được điều chỉnh giữa hai liệu pháp điều trị là 0,2% (95 % CI: -7,8 8,2). Hơn một nửa số bệnh nhân không có cơn động kinh trong 12 tháng (56,6% và 58,5% lần lượt với bệnh nhân dùng levetiracetam và carbamazepin CR).

Trong một nghiên cứu phản ánh thực tế lâm sàng, thuốc chống động kinh sử dụng kèm theo với levetiracetam có thể bị ngừng ở một số bệnh nhân đáp ứng với levetiracetam (36 bệnh nhân trưởng thành trong tổng số 69 bệnh nhân)

Điều trị hỗ trợ cơn co giật ở người lớn và trẻ vị thành niên trên 12 tuổi có cơn động kinh co giật ở thiếu niên

Trong nghiên cứu này, levetiracetam, liều 3000 mg/ngày, chia làm 2 lần.

58,3% bệnh nhân điều trị bằng levetiracetam và 23,3% bệnh nhân sử dụng giả dược đã giảm ít nhất 50% tần suất động kinh mỗi tuần. Khi điều trị lâu dài, 28,6% bệnh nhân không bị động kinh trong ít nhất 6 tháng và 21,0% bệnh nhân không bị động kinh trong ít nhất 1 năm.

Điều trị hỗ trợ cơn động kinh nguyên phát toàn thể ở người lớn và trẻ vị thành niên trên 12 tuổi với cơn động kinh toàn thể vô căn

Hiệu quả của levetiracetam được xác lập trong nghiên cứu đối chứng mù đôi trong 24 tuần trên bệnh nhân trưởng thành và trẻ vị thành niên cùng một số trẻ em mắc chứng động kinh toàn phát vô căn kèm động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát với nhiều triệu chứng khác nhau (động kinh giật cơ ở thiếu niên hay động kinh co cứng-co giật khi thức dậy). Trong nghiên cứu này, liều levetiracetam là 3000 mg/ngày cho người lớn và trẻ vị thành niên và 60 mg/kg/ngày cho trẻ, chia hai lần.

72,2% bệnh nhân điều trị bằng levetiracetam và 45,2% bệnh nhân dùng giả dược giảm tối thiểu 50% tần suất động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát mỗi tuần. Khi điều trị dài hạn, 47,4% bệnh nhân không xuất hiện cơn động kinh co cứng- co giật trong ít nhất 6 tháng và 31,5% bệnh nhân không có cơn động kinh co cứng-co giật trong ít nhất 1 năm.

Đặc tính dược động học

Levetiracetam là một hợp chất có độ tan tốt và tính thẩm thấu cao. Các đặc điểm dược động học tuyến tính với sự thay đổi nhẹ trên từng bệnh nhân và trên nhiều bệnh nhân. Không có sự biến đổi về độ thanh thải sau khi dùng thuốc lặp lại. Không có bằng chứng nào về sự biến đổi liên quan tới giới tính, chủng tộc hay nhịp sinh học hàng ngày. Yếu tố dược động học là tương đương giữa người tình nguyện khỏe mạnh và trên bệnh nhân động kinh.

Do sự hấp thu hoàn toàn và tuyến tính, nồng độ trong huyết tương được dự đoán từ liều uống của levetiracetam theo đơn vị mg/kg thể trọng. Do đó, không cần theo dõi mức độ huyết

tương của levetiracetam.

Sự tương quan giữa nồng độ trong nước bọt và huyết tương đã cho thấy, ở người lớn và trẻ em (tỷ lệ nồng độ trong nước bọt/nồng độ trong huyết tương dao động từ 1 đến 1,7 với dạng viên uống và sau 4 giờ với dạng dung dịch uống).

Người lớn và thanh thiếu niên

Hấp thu

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

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1,3 giờ. Trạng thái ổn định đạt được sau hai ngày khi sử dụng 02 lần/ngày.

Nồng độ đỉnh thường là 31 và 43 µg/ml sau liều đơn 1000 mg và lặp lại liều 1000 mg x 02 lần/ngày.

Mức độ hấp thu là độc lập với liều lượng và không bị thay đổi do thức ăn.

Phân bố

Không có dữ liệu phân bố ở mô trên người.

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

Thể tích phân bố của levetiracetam xấp xỉ 0,5-0,7 l/kg, gần tương đương với thể tích nước trong cơ thể.

Chuyển hóa

Levetiracetam không được chuyển hóa hoàn toàn trên người. Con đường chuyển hóa chủ yếu (24% liều) là thủy phân acetamid bằng enzym. Sự tạo thành chất chuyển hóa chính, UCB L057, không được hỗ trợ bởi đồng vị cytochrom P450. Sự thủy phân của nhóm acetamid được đo lường trong một số lượng lớn mô bao gồm cả tế bào máu. Chất chuyển hóa UCB L057 là chất không có hoạt tính.

Hai chất chuyển hóa hàm lượng nhỏ cũng được xác định. Một chất thu được bằng cách hydroxyl hóa vòng pyrrolidon (1,6% liều), một chất thu được bằng cách mở vòng pyrrolidon (0,9% liều).

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

Không có sự chuyển đổi giữa các đồng phân của levetiracetam và chất chuyển hóa chính đã được chứng minh trong nghiên cứu *in vivo*.

Trong nghiên cứu *in vitro*, levetiracetam và chất chuyển hóa chính đã được chứng minh là không ức chế các đồng phân cytochrom P450 ở gan (CYP 3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 1A2), hoạt động của enzym glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT1A6) và epoxy hydroxylase. Bên cạnh đó, levetiracetam không ảnh hưởng đến sự glucuronid hóa của acid valproic.

Trong tế bào gan của người, levetiracetam có ít hoặc không có ảnh hưởng lên CYP1A2, SULT1E1 hoặc UGT1A1. Levetiracetam gây cảm ứng nhẹ CYP2B6 và CYP3A4. Các dữ liệu *in vitro* và dữ liệu tương tác *in vivo* với thuốc tránh thai, digoxin và warfarin chỉ ra rằng

không có sự cảm ứng enzym nghiêm trọng. Do đó, sự tương tác của **Dokitam** với các chất khác và ngược lại là khó xảy ra.

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 tiêm lặp lại. Độ thanh thải toàn thân trung bình là 0,96 ml/phút/kg.

Đường thải trừ chính của thuốc là qua nước tiểu, chiếm gần 95% liều (93% liều được bài tiết trong vòng 48 giờ). Sự bài tiết qua phân chỉ chiếm 0,3% liều.

Sự thải trừ của levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó qua thận chiếm 66% và 24% liều trong 48 giờ đầu tiên.

Độ thanh thải thận của levetiracetam và UCB L057 là 0,6 và 4,2 ml/phút/kg cho thấy rằng levetiracetam được bài tiết qua ống thận với sự tái hấp thu tại ống thận ngay sau đó và chất chuyển hóa chính cũng được bài tiết qua ống thận nhờ việc lọc cầu thận. Sự thải trừ levetiracetam có liên quan đến độ thanh thải creatinin.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi, thời gian bán thải tăng khoảng 40% (10-11 giờ) do sự suy giảm chức năng thận.

Suy thận

Sự thanh thải toàn thân của levetiracetam và chất chuyển hóa chính tương quan với độ thanh thải creatinin. Do đó, nên điều chỉnh liều duy trì hàng ngày của **Dokitam** dựa trên độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng.

Trong giai đoạn cuối suy thận, thời gian bán thải của thuốc kéo dài khoảng 25 giờ và 3,1 giờ trong suốt quá trình thẩm tích và lọc máu.

Tỉ lệ thải trừ levetiracetam là khoảng 51% trong khoảng thời gian chạy thận 4 giờ.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, không có sự điều chỉnh thích hợp cho độ thanh thải levetiracetam. Ở hầu hết các bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam đã giảm hơn 50% do mắc kèm suy thận.

Trẻ em

Trẻ em từ 4-12 tuổi

Sau khi uống liều duy nhất (20 mg/kg) cho trẻ em mắc chứng động kinh (6-12 tuổi), thời gian bán thải của levetiracetam là 6,0 giờ. Độ thanh thải được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể tăng lên 30% cao hơn so với người trưởng thành.

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

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

Trong phân tích dược động học được tiến hành trên bệnh nhân từ 1 tháng - 16 tuổi, trọng lượng cơ thể tuyến tính rõ rệt với độ thanh thải và thể tích phân bố. Tuổi cũng có ảnh hưởng đến hai thông số này. Tác động này được phát hiện trên trẻ nhỏ và giảm dần theo độ tuổi và không đáng kể trên trẻ 4 tuổi.

Trong cả hai phân tích dược động học, có khoảng 20% trường hợp tăng độ thanh thải của levetiracetam khi sử dụng đồng thời với một thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym.

Chỉ định

Dokitam được chỉ định như một liệu pháp đơn liều trong điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không xuất hiện toàn phát hóa thứ phát ở người lớn và thanh niên từ 16 tuổi với cơn động kinh mới được chẩn đoán.

Dokitam được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ trong:

- Điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không xuất hiện toàn phát hóa thứ phát ở người lớn, trẻ em và trẻ sơ sinh từ 1 tháng tuổi trở lên mắc chứng động kinh.
- Điều trị cơn động kinh co giật ở người lớn và thanh niên từ 12 tuổi mắc chứng động kinh ở thiếu niên.
- Điều trị cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể nguyên phát ở người lớn và thanh niên mắc chứng động kinh toàn phát vô căn.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng

Liệu pháp đơn liều cho người lớn và thanh niên từ 16 tuổi trở lên

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 ml x 2 lần/ngày và nên tăng liều lên 5,0 ml x 2 lần/ngày sau hai tuần. Liều có thể tăng thêm 2,5 ml x 2 lần/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng. Liều tối đa là 15,0 ml x 2 lần/ngày.

Điều trị bổ sung cho người lớn (≥ 18 tuổi) và thanh niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng từ 50 kg trở lên

Liều điều trị ban đầu là 5,0 ml x 2 lần/ngày. Liều này có thể sử dụng vào ngày điều trị đầu tiên.

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp liều hàng ngày, có thể tăng liều lên 15,0 ml x 2 lần/ngày. Điều chỉnh liều có thể tăng hoặc giảm 5,0 ml x 2 lần/ngày mỗi 2-4 tuần.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi suy giảm chức năng thận

Suy thận

Liều hàng ngày phải được cá thể hóa theo chức năng thận

Đối với bệnh nhân trưởng thành, tham khảo bảng sau để điều chỉnh liều. Khi sử dụng bảng dưới đây, cần ước tính độ thanh thải creatinin (CLcr) của bệnh nhân theo ml/phút. Độ thanh

thải creatinin theo ml/phút có thể được ước tính từ creatinin huyết thanh (mg/dl) đối với người lớn và thanh thiếu niên nặng trên 50 kg theo công thức sau:

$$\text{CLcr (ml/phút)} = \frac{[140 - \text{tuổi(năm)}] \times \text{cân nặng (kg)}}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết tương (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ (cho đối tượng phụ nữ)}$$

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

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

Liều được điều chỉnh cho bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên trên 50 kg mắc kèm suy thận:

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Liều và tần suất
Bình thường	>80	5,0-15,0 ml x 2 lần/ngày
Nhẹ	50-79	5,0-10,0 ml x 2 lần/ngày
Trung bình	30-49	2,5 ml đến 7,5 ml x 2 lần/ngày
Nặng	<30	2,5 ml đến 5,0 ml x 2 lần/ngày
Giai đoạn cuối suy thận cần lọc máu ⁽¹⁾	--	5,0-10,0 ml x 1 lần/ngày ⁽²⁾

(1): Liều khởi đầu 7,5 ml được khuyến cáo trong ngày điều trị đầu tiên

(2): Sau khi lọc máu, liều hỗ trợ 2,5 – 5,0 ml được khuyến cáo sử dụng.

Với trẻ em mắc suy thận, liều levetiracetam cần được điều chỉnh dựa trên chức năng thận do độ thanh thải của levetiracetam liên quan tới chức năng thận. Khuyến cáo dưới đây dựa trên nghiên cứu ở các bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận suy giảm.

CLcr tính theo ml/phút/1,73 m² có thể được ước tính dựa trên nồng độ creatinin huyết tương (mg/dl), với thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh, sử dụng công thức sau:

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

Ks= 0,45 đối với trẻ 1 tuổi

Ks= 0,55 với bé gái dưới 13 tuổi

Ks= 0,7 với nam thanh thiếu niên

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

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Liều và tần suất ⁽¹⁾	
		Trẻ sơ sinh dưới 6 tháng tuổi	Trẻ sơ sinh từ 6-23 tháng, trẻ em, thanh thiếu niên cân nặng dưới 50 kg
Bình thường	>80	0,07-0,21 ml/kg, x 2 lần/ngày	0,10-0,30 ml/kg, x 2 lần/ngày
Nhẹ	50-79	0,07-0,14 ml/kg, x 2 lần/ngày	0,10-0,20 ml/kg, x 2 lần/ngày
Trung bình	30-49	0,035-0,105 ml/kg, x 2 lần/ngày	0,05-0,15 ml/kg, x 2 lần/ngày
Nặng	<30	0,035-0,07 ml/kg, x 2 lần/ngày	0,05-0,10 ml/kg, x 2 lần/ngày
Giai đoạn cuối suy thận cần lọc máu ⁽¹⁾	--	0,07-0,14 ml/kg, x 1 lần/ngày ^{(2),(4)}	0,10-0,20 ml/kg, x 1 lần/ngày ^{(3),(5)}

(1): Dokitam cần được sử dụng với liều dưới 2,5 ml

(2): Liều khởi đầu 0,105 ml/kg được khuyến cáo sử dụng trong ngày điều trị đầu tiên.

(3): Liều khởi đầu 0,15 ml/kg được khuyến cáo sử dụng trong ngày điều trị đầu tiên.

(2): Sau khi lọc máu, liều hỗ trợ 0,035-0,07 ml/kg được khuyến cáo sử dụng

(2): Sau khi lọc máu, liều hỗ trợ 0,05-0,10 ml/kg được khuyến cáo sử dụng

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ở những bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải creatinin có thể đánh giá thấp sự suy giảm chức năng thận. Do đó, giảm 50% liều duy trì được khuyến cáo khi độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút/1,73 m².

Trẻ em

Bác sĩ nên kê đơn dựa theo dạng bào chế, biểu hiện và tình trạng sức khỏe theo tuổi, cân bằng và liều.

Dung dịch uống **Dokitam** là công thức dùng ưa thích của trẻ sơ sinh và trẻ dưới 6 tuổi.

Liệu pháp đơn liều

Sự an toàn và hiệu quả của **Dokitam** ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi khi điều trị đơn liều chưa được xác lập.

Không có dữ liệu.

Điều trị bổ sung cho trẻ sơ sinh từ 6-23 tháng tuổi, trẻ từ 2-11 tuổi và thanh thiếu niên từ 12-17 tuổi cân nặng dưới 50 tuổi.

Liều điều trị ban đầu là 0,1 ml/kg x 2 lần/ngày.

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp, liều có thể tăng lên đến 0,3 ml/kg x 2 lần/ngày. Thay đổi liều không vượt quá mức tăng hay giảm 0,1 ml/kg x 2 lần/ngày mỗi hai tuần. Cần sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả điều trị.

Liều ở trẻ em cân nặng trên 50 kg tương tự như người lớn.

Liều khuyến cáo cho trẻ sơ sinh trên 6 tháng tuổi, trẻ em và thanh thiếu niên:

Cân nặng	Liều khởi đầu	Liều tối đa
	0,1 ml x 02 lần/ngày	0,3 ml x 02 lần/ngày
6 kg	0,6 ml x 02 lần/ngày	1,8 ml x 02 lần/ngày
10 kg	1,0 ml x 02 lần/ngày	3,0 ml x 02 lần/ngày
15 kg	1,5 ml x 02 lần/ngày	4,5 ml x 02 lần/ngày
20 kg	2,0 ml x 02 lần/ngày	6,0 ml x 02 lần/ngày
25 kg	2,5 ml x 02 lần/ngày	7,5 ml x 02 lần/ngày
Trên 50 kg	5,0 ml x 02 lần/ngày	15,0 ml x 02 lần/ngày

Điều trị bổ sung cho trẻ sơ sinh từ 1-6 tháng tuổi

Liều điều trị ban đầu là 0,07 ml/kg x 02 lần/ngày

Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, liều có thể tăng lên đến 0,21 ml/kg x 02 lần/ngày. Thay đổi liều lượng không nên vượt quá tăng hay giảm 0,07 ml/kg x 02 lần/ngày. Cần sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả điều trị.

Khuyến cáo đối với trẻ sơ sinh từ 1-6 tháng tuổi:

Cân nặng	Liều khởi đầu 0,07 ml/kg x 02 lần/ngày	Liều tối đa 0,21 ml/kg x 02 lần/ngày
4 kg	0,28 ml x 02 lần/ngày	0,84 ml x 02 lần/ngày
5 kg	0,35 ml x 02 lần/ngày	1,05 ml x 02 lần/ngày
7 kg	0,49 ml x 02 lần/ngày	1,47 ml x 02 lần/ngày

Cách dùng:

Dung dịch uống có thể được pha loãng trong cốc hoặc bình cho trẻ và có thể hoặc không sử dụng cùng với thức ăn.

Ngừng thuốc

Nếu ngừng sử dụng levetiracetam, nên giảm dần liều (ví dụ: ở người lớn và thanh niên có trọng lượng trên 50 kg: giảm 5,0 ml x 2 lần/ngày mỗi 2-4 tuần; ở trẻ nhỏ trên 6 tháng, trẻ em và thanh thiếu niên có trọng lượng dưới 50 kg: giảm không quá 0,1 ml x 2 lần/ngày mỗi 2 tuần; trẻ sơ sinh dưới 6 tháng: giảm không quá 0,07 ml x 2 lần/ngày mỗi 2 tuần)

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Suy thận

Việc sử dụng levetiracetam cho bệnh nhân suy thận cần điều chỉnh liều. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, cần đánh giá chức năng thận trước khi lựa chọn liều

Tổn thương thận cấp tính

Việc sử dụng levetiracetam rất hiếm khi liên quan tới tổn thương thận cấp tính trong thời gian điều trị từ vài ngày đến vài tháng

Số lượng tế bào máu

Các trường hợp hiếm làm giảm số lượng tế bào máu (giảm bạch cầu trung tính, mất hạt bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu) được cho là có liên quan đến việc sử dụng levetiracetam, thường là khi bắt đầu điều trị. Cần kiểm soát số lượng tế bào máu ở bệnh nhân thể trạng yếu, sốt, nhiễm trùng tái phát hay rối loạn đông máu.

Tự tử

Tự tử, cố ý tự tử hay có suy nghĩ tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị thuốc chống động kinh bao gồm cả levetiracetam. Phân tích meta của các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên với các sản phẩm thuốc chống động kinh gây tăng nguy cơ có suy nghĩ và hành vi tự tử. Cơ chế chưa được biết đến.

Vì vậy, bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định, hành vi tự tử. Bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân nên được tư vấn khi xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định, hành vi tự tử.

Trẻ em

Dữ liệu sẵn có ở trẻ không đưa ra các tác động đến sự phát triển và thay đổi tuổi dậy thì. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tác động lâu dài đối với học tập, trí tuệ, chức năng nội tiết, thời kì dậy thì và chức năng sinh sản ở trẻ.

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

Phụ nữ có thai

Sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, cho thấy trên 1000 phụ nữ sử dụng trong 03 tháng đầu của thai kỳ. Nhìn chung, dữ liệu này không cho thấy sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nặng, mặc dù không loại bỏ nguy cơ gây quái thai. Điều trị với nhiều thuốc chống động kinh liên quan đến nguy cơ gây dị tật bẩm sinh hơn so liệu pháp đơn liều. Do đó, liệu pháp đơn liều có thể được xem xét. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản.

Không nên sử dụng levetiracetam trong thời kì mang thai và ở phụ nữ trong giai đoạn sinh nở cần sử dụng các biện pháp tránh thai khi cần thiết.

Thay đổi về sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ của levetiracetam. Giảm nồng độ levetiracetam đã được quan sát thấy trong thai kỳ. Sự giảm nồng độ levetiracetam rõ rệt hơn ở thời kỳ mang thai thứ 3 (lên đến 60%). Cần theo dõi lâm sàng phụ nữ mang thai sử dụng levetiracetam. Việc ngừng sử dụng thuốc chống động kinh có thể dẫn đến tình trạng bệnh trầm trọng hơn và có thể gây hại cho cả người mẹ và thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Levetiracetam được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, không nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên, nếu cần thiết, cần cân nhắc tầm quan trọng của việc cho con bú bằng sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Không có dữ liệu lâm sàng về nguy cơ tiềm ẩn trên người.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy móc

Levetiracetam có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Do sự đáp ứng trên các cá thể là khác nhau, một số bệnh nhân có thể cảm thấy buồn ngủ hoặc các triệu chứng thần kinh khác, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều. Do đó, cần cẩn thận trên các bệnh nhân này khi thực hiện các hoạt động lái xe hay vận hành máy móc. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho tới khi xác định không có ảnh hưởng nào.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc chống động kinh

Dữ liệu trước khi thuốc lưu hành trên thị trường từ các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ huyết thanh của các sản phẩm thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin, valproic acid, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin và primidon) và các 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 với liều lên đến 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc chứng động kinh từ 4-17 tuổi đã xác nhận rằng điều trị hỗ trợ với levetiracetam uống không ảnh hưởng đến nồng độ ổn định carbamazepin và valproat trong huyết thanh. Tuy nhiên, dữ liệu cho thấy độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ dùng các sản phẩm chống động kinh. Không cần điều chỉnh liều.

Probenecid

Probenecid (500 mg x 4 lần/ngày), thuốc ức chế bài tiết ở ống thận đã ức chế thải trừ qua thận chất chuyển hóa chính của levetiracetam, không phải levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ chất chuyển hóa này vẫn rất thấp.

Methotrexat

Sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexat làm giảm độ thanh thải methotrexat dẫn đến tăng hoặc kéo dài nồng độ methotrexat trong máu và có thể đạt mức gây độc. Nồng độ methotrexat và levetiracetam trong máu cần được theo dõi cẩn thận trên các bệnh nhân sử dụng đồng thời hai thuốc này.

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

Levetiracetam 1000 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc tránh thai đường uống (ethinyl-estradiol và levonorgestrel), các chỉ số nội tiết (hormon, LH, progesteron) không thay đổi. Levetiracetam 2000 mg/ngày không ảnh hưởng đến dược động

học của digoxin và warfarin, thời gian đông máu không bị thay đổi. Sử dụng đồng thời với digoxin, thuốc tránh thai đường uống và warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Thuốc nhuận tràng

Đã có những báo cáo riêng biệt về giảm hiệu quả của levetiracetam khi dùng đồng thời macrogol. Do đó, macrogol không nên dùng đường uống trong 1 giờ trước hoặc sau khi sử dụng levetiracetam.

Thực phẩm và cồn

Mức hấp thu của levetiracetam không bị thay đổi bởi thức ăn nhưng tỷ lệ hấp thu giảm nhẹ. Không có dữ liệu về tương tác của levetiracetam với rượu.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn phổ biến là viêm mũi-họng, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi và chóng mặt. Các tác dụng không mong muốn dưới đây dựa trên các thử nghiệm lâm sàng đối chứng được tổng hợp với tất cả các chỉ định lâm sàng trên 3.416 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam. Các dữ liệu này được bổ sung bằng việc sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu mở cũng như sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Thông tin an toàn về levetiracetam nhìn chung là tương tự giữa các nhóm tuổi và trên các chỉ định lâm sàng.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (trên người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ vị thành niên) và sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường được liệt kê trong bảng dưới đây. Tần suất phản ứng phụ được phân loại như sau:

- + Rất phổ biến ($\geq 1/10$)
- + Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)
- + Không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$)
- + Hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1000$)
- + Rất hiếm ($<1/10.000$)

Tần suất các phản ứng phụ được báo cáo như sau:

Hệ cơ quan	Tần suất			
	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm
Nhiễm trùng và lây nhiễm	Viêm mũi-họng			Nhiễm trùng
Rối loạn máu và tạo máu			Giảm tiêu cầu và giảm bạch cầu	Trầm cảm, giảm bạch cầu trung tính, mất hạt bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch				Tương tác của thuốc với bạch cầu ái toan và các triệu chứng

				toàn thân, quá mẫn (phù mạch và sốc phản vệ)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	Giảm/tăng cân	Hạ natri máu
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, thù địch/gây hấn, lo âu, mất ngủ, căng thẳng/khó chịu	Cố ý tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, tức giận, hoang loạn, thay đổi tâm trạng, kích động	Tự tử, rối loạn nhân cách, suy nghĩ bất thường
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ, nhức đầu	Co giật, rối loạn cân bằng, chóng mặt, lơ mơ, run	Mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, động tác phối hợp bất thường, mất ngủ, xáo trộn sự chú	Múa giật, Loạn vận động, tăng động
Rối loạn trên mắt			Chứng nhìn đôi, nhìn mờ	
Rối loạn tai và tai trong		Chóng mặt		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho		
Rối loạn tiêu hóa		Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn		Viêm tụy
Rối loạn mật			Xét nghiệm gan bất thường	Suy gan, viêm gan
Rối loạn thận và tiết niệu				Tổn thương thận cấp tính
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban	Rụng tóc, chàm, ngứa	Họa tử biểu bì gây độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng

				ban đa hình
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Yếu cơ, đau cơ	Tiêu cơ vân và giảm creatinin phosphokinase máu
Rối loạn chung và tại chỗ		Sung/mệt mỏi		
Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng			Tổn thương	

Các trường hợp bệnh não hiếm được quan sát 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 phục hồi sau khi ngừng thuốc.

Nguy cơ chán ăn càng cao khi levetiracetam dùng đồng thời với topiramat

Một số trường hợp rụng tóc, sự hồi phục được quan sát thấy sau khi ngừng dùng levetiracetam.

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

Trẻ em

Ở những bệnh nhân từ 1 tháng- 4 năm, trên 190 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam và giả được trong nghiên cứu mở đối chứng. 60 trong số các bệnh nhân này được điều trị bằng levetiracetam. Ở bệnh nhân 4-16 tuổi, tổng số 645 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam và giả được trong nghiên cứu mở đối chứng, 233 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam. Trong cả hai nhóm đối tượng này, những dữ liệu được hỗ trợ từ những thông tin sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Ngoài ra, 101 trẻ sơ sinh dưới 12 tháng tuổi được điều trị trong nghiên cứu an toàn được cấp phép. Không có một dữ liệu về độ an toàn nào được xác định trên trẻ sơ sinh dưới 12 tháng. Các tác dụng không mong muốn của levetiracetam trên các nhóm tuổi và trên các chỉ định là tương đương. Kết quả về độ an toàn trên trẻ em trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng là tương đương với kết quả trên người lớn. Ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 4-16 tuổi: nôn (rất phổ biến 11,2%), kích động (phổ biến, 3,4%), thay đổi tâm trạng (2,1%), ảnh hưởng đến sự thay đổi (phổ biến, 1,7%), hung hăng (phổ biến, 8,2%), hành vi bất thường (phổ biến, 5,6%) và ngủ mê (phổ biến, 3,9%) được báo cáo thường xuyên hơn so với các độ tuổi khác. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi, dễ bị kích động (rất phổ biến, 11,7%) và hoạt động phối hợp bất thường (phổ biến, 3,3%) được báo cáo nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác.

Một nghiên cứu đối chứng về an toàn nhi khoa đã được đánh giá hiệu quả về nhận thức và thần kinh của levetiracetam trên trẻ 4-16 tuổi khi bắt đầu xuất hiện cơn động kinh. Kết luận

rằng Dokitam không khác biệt so với giả dược về sự thay đổi nhận thức và trí nhớ. Kết quả liên quan đến hành vi và cảm xúc cho thấy bệnh nhân sử dụng levetiracetam có sự thay đổi trầm trọng hơn. Tuy nhiên, các bệnh nhân đã sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu mở tiếp theo và dài hạn không thay đổi trầm trọng hơn trong hành động và cảm xúc

Thông báo ngay cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Nôn, kích động, hưng hăng, suy giảm nhận thức, suy hô hấp và hôn mê được quan sát thấy khi dùng quá liều Dokitam

Xử trí quá liều: Sau khi dùng thuốc quá liều, cần rửa dạ dày hoặc gây nôn. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho levetiracetam. Nếu được chỉ định, nên loại bỏ lượng thuốc không được hấp thu bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày. Cần theo dõi cẩn thận để duy trì đường thở cho bệnh nhân. Chăm sóc bệnh nhân được chỉ định bao gồm theo dõi các dấu hiệu quan trọng và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Bên cạnh đó điều trị triệu chứng và có thể bao gồm thẩm phân máu. Hiệu quả thẩm phân có thể đạt 60% với levetiracetam và 74% đối với chất chuyển hóa chính của levetiracetam.

Quy cách đóng gói :

5,0 ml/ống nhựa, 5 ống nhựa/vi. Hộp 2 vi, 4 vi, 6 vi, 8 vi.

Hộp 1 lọ 100 ml kèm cốc đong hoặc xilanh có chia vạch.

Bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. 30 ngày sau mở nắp lọ 100 ml

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

Nhà sản xuất



Công ty cổ phần dược phẩm CPC1 Hà Nội

Cụm công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội.

