



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*SaVipharma* J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Lamotrigine (chai 100 viên)

Mẫu hộp

SaVi Lamotrigine
Hộp 1 chai 100 viên nén bao phim

SaVi Lamotrigine

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Lamotrigin 50 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

**CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH -
LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG -
THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :**
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

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

TIÊU CHUẨN : TCCS

SDK / Reg. No.:

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(*SaVipharma* J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Rx Thuốc bán theo đơn

SaVi Lamotrigine
Lamotrigin 50 mg

Hộp 1 chai
100
viên nén
bao phim

TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

SaVi Lamotrigine

COMPOSITION : Each tablet contains :
Lamotrigine 50 mg
Excipients q.s. for 1 tablet

**INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS -
DOSAGE - ADMINISTRATION -
PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS :**
See enclosed leaflet.

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

**Read carefully the leaflet before use
Keep out of reach of children**

SPECIFICATION : Manufacturer's

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
(*SaVipharma* J.S.C)
Lot No. Z.01-02-03a, Tan Thuan IZ/EPZ,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

Rx Prescription only medicine

SaVi Lamotrigine
Lamotrigine 50 mg

Bottle
of 100
film-coated
tablets

SOCIAL RESPONSIBILITIES

Số lô SX / Batch No. :
Ngày SX / Mfg. Date :
Hạn dùng / Exp. Date :

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 17 / 12 / 2015

Mẫu nhãn trên chai

Rx Thuốc bán theo đơn

SaVi Lamotrigine
Lamotrigin 50 mg

TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Chai 100 viên nén bao phim

Thành phần : Mỗi viên chứa :
Lamotrigin 50 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

**Chỉ định - Chống chỉ định -
Liều lượng - Cách dùng -
Thận trọng - Tác dụng phụ :**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Sản xuất tại :
**CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(*SaVipharma* J.S.C)**
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tiêu chuẩn : TCCS

SDK :

**Số lô SX, Ngày SX,
Hạn dùng :**
Xem dưới đây chai.

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



TP. Hồ Chí Minh, ngày 4 tháng 3 năm 2015
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi Lamotrigine
(hộp 3 vỉ)

Mẫu hộp



Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 4. tháng 3. năm 2015
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim SaVi Lamotrigine

THÀNH PHẦN

- Lamotrigin 50 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên
(*Celulose vi tinh thể 101, tinh bột biến tính, natri starch glycolat, povidon K30, magnesi stearat, colloidal silicon dioxyd, hypromelose 606, polyethylen glycol 6000, titan dioxyd, talc, sunset yellow lake*).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác động chính xác của lamotrigin trên hoạt động chống co giật hiện chưa biết. Trong các mô hình động vật được thiết kế để phát hiện các hoạt động chống co giật, lamotrigin tỏ ra có hiệu quả trong việc ngăn lan truyền cơn động kinh nhẹ do sốc điện tối đa (MES) và các thử nghiệm tương ứng khác.

Một đề xuất về cơ chế tác động của lamotrigin với mỗi liên hệ được thiết lập cho người, có liên quan đến hiệu ứng trên các kênh natri. Trong nghiên cứu dược lý *in vitro* cho thấy lamotrigin ức chế kênh Na nhạy cảm với điện áp, tạo sự ổn định màng tế bào thần kinh và do đó điều chỉnh dẫn truyền giải phóng trước khớp thần kinh kích thích acid amin (ví dụ glutamat và aspartat). Lamotrigin có tác dụng ức chế yếu trên thụ thể serotonin 5-HT₃ (IC₅₀ = 18 mM). Lamotrigin không thể hiện ái lực gắn kết cao (IC₅₀ > 100 mM) với các thụ thể chất dẫn truyền thần kinh sau đây : adenosin A₁ và A₂; adrenergic α ₁, α ₂, β , thụ thể D₁ và D₂; acid γ -aminobutyric (GABA) A và B; histamin H₁; kappa (μ -) opioid; muscarinic acetylcholin và serotonin 5-HT₂.

Lamotrigin có tác dụng yếu trên thụ thể sigma opioid (IC₅₀ = 145 mM).

Lamotrigin không ức chế sự hấp thu norepinephrin, dopamin, serotonin (IC₅₀ > 200 mM) khi được thử nghiệm *in vitro* trên tám tiếp hợp của chuột cống và/hoặc với tiêu cầu của người.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Lamotrigin được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống với chuyển hóa lần đầu không đáng kể. Khả dụng sinh học không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xảy ra từ 1,4 đến 4,8 giờ sau khi dùng thuốc.

Phân bố

Ước tính thể tích phân bố biểu kiến trung bình (Vd/F) của lamotrigin sau khi uống dao động từ 0,9 - 1,3 lít/kg. Tỷ số Vd/F độc lập với liều lượng và tương tự như nhau sau liều duy nhất hoặc đa liều ở cả hai bệnh nhân bị động kinh và người tình nguyện khỏe mạnh.

Các dữ liệu từ nghiên cứu *in vitro* cho thấy lamotrigin gắn kết khoảng 55% với protein huyết tương người để cho nồng độ trong huyết tương từ 1 đến 10 mcg/mL (10 mcg/mL là mức cao gấp 4 đến 6 lần nồng độ trong huyết tương lúc đói đã quan sát được ở các thử nghiệm có đối chứng về hiệu quả). Vì lamotrigin liên kết không cao với protein huyết tương, nên không có khả năng tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc khác thông qua cạnh tranh vị trí gắn kết với protein.

Chuyển hóa

Lamotrigin được chuyển hóa chủ yếu bởi liên hợp với acid glucuronic, chất chuyển hóa chính là liên hợp 2-N-glucuronid không có hoạt tính. Sau khi cho uống liều 240mg lamotrigin có ¹⁴C được đánh dấu (15 μ Ci) cho 6 người tình nguyện khỏe mạnh, có khoảng 94% liều được thu hồi trong nước tiểu và

2% được thu hồi trong phân. Phóng xạ trong nước tiểu bao gồm lamotrigin ở dạng không thay đổi (10%), các chất chuyển hóa 2-N-glucuronid (76%), 5-N-glucuronid (10%), 2-N-methyl (0,14%) và một lượng nhỏ chất chuyển hóa khác không xác định (4%).

Thải trừ

Thời gian bán hủy và độ thanh thải biểu kiến đường uống khác nhau tùy thuộc vào chất chống động kinh (AED) dùng đồng thời.

Độ thanh thải trung bình ở trạng thái ổn định ở người lớn khỏe mạnh là 39 \pm 14 mL/phút. Thanh thải lamotrigin chủ yếu ở dạng chuyển hóa và thải trừ tiếp theo ở dạng chất liên kết glucuronid trong nước tiểu. Dưới 10% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Chỉ khoảng 2% chất chuyển hóa của thuốc thải trừ qua phân. Độ thanh thải và nửa đời thải trừ không phụ thuộc liều. Nửa đời thải trừ trung bình ở người lớn khỏe mạnh là 24 đến 35 giờ. Nửa đời thải trừ của lamotrigin bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng liệu pháp điều trị kết hợp. Nửa đời thải trừ trung bình của thuốc giảm khoảng 14 giờ khi dùng chung với các thuốc gây cảm ứng sự glucuronid hóa như carbamazepin và phenytoin, và tăng trung bình khoảng 70 giờ khi chỉ dùng kết hợp với valproat.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- Động kinh

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Lamotrigin được chỉ định sử dụng phối hợp hoặc đơn trị liệu trong điều trị động kinh cục bộ và động kinh toàn thể, kể cả những cơn co giật+co cứng và những cơn co giật trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi

Lamotrigin được chỉ định như liệu pháp phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ và động kinh toàn thể, kể cả những cơn co giật + co cứng và những cơn co giật trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Sau khi đã kiểm soát được động kinh bằng liệu pháp phối hợp, có thể ngừng dùng các thuốc chống động kinh kết hợp và bệnh nhân tiếp tục dùng đơn trị liệu với lamotrigin.

Lamotrigin được chỉ định dùng đơn trị liệu cho những cơn vắng ý thức điển hình.

- Rối loạn lưỡng cực

Người lớn (từ 18 tuổi trở lên)

Lamotrigin được chỉ định để phòng ngừa các đợt thay đổi tính khí ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, chủ yếu là để phòng ngừa các cơn trầm cảm.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống. Nuốt cả viên, không cắt, nhai hoặc nghiền nát viên thuốc.

Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều chỉ tăng dần sau đó.

Liều lượng:

Điều trị động kinh

Nên cân nhắc đến tác động có thể xảy ra trên dược động học của lamotrigin khi ngưng các thuốc chống động kinh dùng đồng thời khi dùng đơn trị liệu lamotrigin hoặc dùng thêm các thuốc chống động kinh khác vào phác đồ điều trị có chứa lamotrigin.

Liều dùng trong điều trị động kinh với đơn trị liệu

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Liều khởi đầu là 25 mg, một lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 50 mg, một lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối

đa từ 50-100mg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu.

Liều duy trì thông thường của lamotrigin là 100 đến 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần. Một vài bệnh nhân cần dùng đến 500 mg lamotrigin/ngày để đạt được đáp ứng.

Lưu ý : Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều chỉ tăng dần sau đó.

Trẻ em từ 2 tuổi đến 12 tuổi

Không sử dụng viên bao phim SaVi Lamotrigine cho các đối tượng bệnh nhi này vì hàm lượng không phù hợp.

Liều dùng trong điều trị động kinh với liệu pháp phối hợp

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Ở những bệnh nhân đang uống valproat chung hoặc không cùng với thuốc chống động kinh khác, liều khởi đầu của lamotrigin là 25 mg, uống cách ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 25 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa là 25 đến 50 mg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu.

Liều duy trì thông thường của lamotrigin là 100 đến 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần.

Ở những bệnh nhân đang dùng kết hợp các thuốc chống động kinh khác hoặc các thuốc khác gây cảm ứng phản ứng glucuronid hóa lamotrigin chung hoặc không chung với các thuốc chống động kinh khác (ngoại trừ valproat), liều khởi đầu của lamotrigin là 50 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần, sau đó là 100 mg/ngày, chia 2 lần, dùng trong 2 tuần.

Sau đó nên tăng liều, tối đa là 100 mg mỗi 1-2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu.

Liều duy trì thông thường của lamotrigin là 200 đến 400 mg/ngày, chia 2 lần.

Một vài bệnh nhân cần dùng đến 700 mg lamotrigin/ngày để đạt được đáp ứng như mong đợi.

Ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác không ức chế hoặc gây cảm ứng đáng kể đến sự glucuronid hóa lamotrigin, liều lamotrigin khởi đầu là 25 mg x 1 lần/ngày, trong 2 tuần, tiếp theo là 50 mg x 1 lần/ngày, trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa 50 đến 100 mg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu.

Liều duy trì thông thường của lamotrigin là 100 đến 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia hai lần.

Lưu ý : Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều chỉ tăng dần sau đó.

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi

Không sử dụng viên bao phim SaVi Lamotrigine cho các đối tượng bệnh nhi này vì dạng bào chế không phù hợp.

Trẻ dưới 2 tuổi

(Động kinh – Đơn trị liệu và Điều trị phối hợp)

Lamotrigine chưa được nghiên cứu dùng đơn trị liệu ở trẻ dưới 2 tuổi hay điều trị kết hợp ở trẻ nhỏ hơn 1 tháng tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của lamotrigin trong điều trị phối hợp động kinh cục bộ ở trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 2 tuổi chưa được thiết lập.

Điều trị rối loạn lưỡng cực

Người lớn và trẻ em từ 18 tuổi trở lên

Lamotrigin được đề nghị để sử dụng cho bệnh nhân rối loạn lưỡng cực có nguy cơ bị cơn trầm cảm trong tương lai. Nên tuân theo liệu trình chuyển đổi sau đây để ngăn tái phát cơn trầm cảm.

Liệu trình chuyển đổi có liên quan tới việc tăng liều lamotrigin đến liều duy trì ổn định trong 6 tuần sau đó có thể ngừng các thuốc hướng tâm thần và/hoặc thuốc chống động kinh, nếu có chỉ định lâm sàng. Nên xem xét điều trị bổ sung để ngăn ngừa các cơn hưng cảm do chưa xác nhận hiệu quả của lamotrigin trong chứng hưng cảm.

Lưu ý : Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều chỉ tăng dần sau đó.

A) Liệu trình chuyển đổi liên quan tới liều lamotrigin để đạt liều duy trì ổn định trong 6 tuần

a.1) Điều trị kết hợp với các thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigin như valproat

Ở những bệnh nhân dùng kết hợp các thuốc ức chế phản ứng glucuronid hóa như valproat, liều khởi đầu của lamotrigin là 25 mg, uống cách ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 25 mg một lần mỗi ngày trong 2 tuần. Nên tăng liều đến 50 mg mỗi ngày (1 lần hoặc chia 2 lần) trong tuần thứ 5. Liều thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 100 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Tuy nhiên, có thể tăng đến liều tối đa mỗi ngày là 200 mg, tùy thuộc đáp ứng lâm sàng.

a.2) Điều trị phối hợp với các thuốc gây cảm ứng glucuronid hóa lamotrigin ở bệnh nhân KHÔNG dùng các thuốc ức chế như valproat.

Nên dùng chế độ liều này với phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon và các thuốc khác có cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin.

Ở những bệnh nhân hiện đang dùng các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin và KHÔNG dùng valproat, liều khởi đầu của lamotrigin là 50 mg, 1 lần/ngày, trong 2 tuần, tiếp theo là 100 mg/ngày chia 2 lần, trong 2 tuần. Ở tuần thứ 5 nên tăng liều đến 200 mg/ngày, chia 2 lần. Có thể tăng liều đến 300 mg/ngày ở tuần thứ 6, tuy nhiên liều cần thiết thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 400 mg/ngày, chia 2 lần, liều này có thể được sử dụng từ tuần thứ 7.

a.3) Đơn trị liệu với lamotrigin HOẶC điều trị kết hợp ở bệnh nhân đang dùng các thuốc khác không cảm ứng hoặc ức chế đáng kể đến sự glucuronid hóa lamotrigin.

Liều lamotrigin khởi đầu là 25 mg 1 lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 50 mg 1 lần/ngày (hoặc chia làm 2 lần/ngày) trong 2 tuần. Nên tăng liều đến 100 mg/ngày trong tuần thứ 5. Liều cần thiết thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 200 mg/ngày uống 1 lần/ngày hoặc chia làm 2 lần/ngày. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng thường dùng liều từ 100-400 mg.

Một khi đã đạt được liều ổn định duy trì hàng ngày cần thiết, có thể ngừng sử dụng các thuốc hướng thần khác như trình bày trong liệu trình về liều dưới đây (xem Bảng 2).

B). Tổng liều duy trì ổn định mỗi ngày trong chứng rối loạn lưỡng cực sau khi ngưng dùng các thuốc hướng thần hoặc thuốc chống động kinh khác

b.1) Sau khi ngưng các thuốc trong trị liệu phối hợp có sự ức chế glucuronid hóa lamotrigin như valproat

Nên tăng liều lamotrigin lên gấp đôi liều ổn định cần thiết ban đầu và duy trì ở liều này một khi ngừng sử dụng valproat.

Tuần 1: Nhân đôi liều ổn định nhưng không vượt quá 100 mg/tuần; có nghĩa là liều ổn định cần thiết 100 mg/ngày sẽ tăng trong tuần thứ 1 đến 200 mg/ngày

Tuần 2 và 3 trở đi *: Duy trì liều này (200 mg/ngày, chia 2 lần)

b.2) Sau khi ngưng dùng các thuốc trong trị liệu phối hợp có sự cảm ứng glucuronid hóa lamotrigin tùy thuộc liều duy trì ban đầu.

Nên dùng chế độ liều này với phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon hoặc với các thuốc khác gây cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin.

Nên giảm dần liều lamotrigin trong 3 tuần khi ngừng sử dụng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa.

Tuần 1 : 400 mg/300mg/200mg/ngày

Tuần 2 : 300 mg/225mg/150mg/ngày

Tuần 3 trở đi * : 200 mg/150mg/100mg/ngày

b.3) Sau khi ngừng dùng trị liệu phối hợp với các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể đến sự glucuronid hóa lamotrigin.

Nên duy trì liều cần thiết đạt được trong quá trình tăng liều khi ngừng dùng thuốc khác.

Liều dùng : 200mg/ngày, chia 2 lần.

Khoảng liều từ 100 đến 400mg.

LƯU Ý: Ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống động kinh khác mà hiện chưa biết có tương tác dược động học với lamotrigin hay không, chế độ điều trị đề nghị cho lamotrigin là lúc đầu duy trì mức liều hiện tại và điều chỉnh liều lamotrigin tùy theo đáp ứng lâm sàng.

* Có thể tăng liều đến 400 mg/ngày nếu cần.

Điều chỉnh liều dùng hàng ngày của lamotrigin cho bệnh nhân Rối loạn lưỡng cực sau khi dùng thêm các thuốc khác :
Không có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc điều chỉnh liều dùng hàng ngày của lamotrigin sau khi dùng thêm các thuốc khác. Tuy nhiên, dựa trên các nghiên cứu về tương tác thuốc, có thể sử dụng thuốc theo đề nghị dưới đây

Phác đồ điều trị	Liều ổn định đang dùng lamotrigin (mg/ngày)	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3 trở đi
(a) Bổ sung các thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigin như valproat, tùy theo liều lamotrigin ban đầu	200 mg	100 mg	Liều duy trì (100 mg/ngày)	
	300 mg	150 mg	Liều duy trì (150 mg/ngày)	
	400 mg	200 mg	Liều duy trì (200 mg/ngày)	
(b) Bổ sung thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin ở những bệnh nhân KHÔNG uống valproat và phụ thuộc liều lamotrigin ban đầu. Nên sử dụng chế độ liều này với: Phenytoin/ Carbamazepin/ Phenobarbital/ Primidon Hoặc với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin khác.	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Bổ sung các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigin.	Duy trì liều cần thiết đạt được trong việc điều chỉnh liều (200 mg/ngày) (khoảng liều từ 100 đến 400 mg)			
LƯU Ý: Ở bệnh nhân đang dùng các thuốc chống động kinh hiện chưa biết có tương tác dược động học với lamotrigin hay không, nên sử dụng phác đồ điều trị như khuyến cáo khi dùng lamotrigin kết hợp với valproat.				

Ngừng dùng lamotrigin ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không thấy tăng tần suất, mức độ nặng hoặc loại tác dụng phụ sau khi ngừng đột ngột lamotrigin so với giả dược. Do đó bệnh nhân có thể ngưng lamotrigin mà không cần giảm liều từng bước.

Trẻ em dưới 18 tuổi

Lamotrigin không được chỉ định điều trị rối loạn lưỡng cực ở trẻ em dưới 18 tuổi.

An toàn và hiệu quả của lamotrigin trong điều trị rối loạn lưỡng cực ở nhóm tuổi này chưa được thiết lập.

Do đó, chống chỉ định sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Đề nghị chung về liều lamotrigin ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

* **Phụ nữ dùng thuốc tránh thai dạng uống có chứa hormon**

a) Liều ban đầu của lamotrigin ở phụ nữ dùng thuốc tránh thai dạng uống chứa estrogen

Dù thuốc tránh thai uống chứa estrogen đã được chứng minh là làm tăng độ thanh thải của lamotrigin, nhưng không cần thiết điều chỉnh liều khuyến cáo ban đầu của lamotrigin theo hướng dẫn tăng liều bậc thang đã được đề nghị dựa trên việc sử dụng cùng với thuốc tránh thai chứa estrogen. Vì vậy, tăng liều bậc thang chỉ nên thực hiện theo các hướng dẫn liều đề nghị khi bắt đầu điều trị hỗ trợ với lamotrigin dựa trên các phản ứng bất lợi khi dùng đồng thời hoặc với các thuốc khác dùng đồng thời

b) Điều chỉnh liều duy trì lamotrigin ở phụ nữ dùng thuốc tránh thai uống chứa estrogen

(1) **Đang dùng thuốc tránh thai uống có chứa estrogen :**

Đối với phụ nữ KHÔNG dùng các thuốc gây cảm ứng glucuronid hóa lamotrigin như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon hoặc rifampin, liều duy trì của lamotrigin trong hầu hết các trường hợp cần phải được tăng lên gấp 2 lần so với liều duy trì mục tiêu được đề nghị để giữ được mức lamotrigin trong huyết tương phù hợp. Nên tăng thêm liều lamotrigin 50 – 100 mg/ngày mỗi tuần tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân. Không nên vượt quá giới hạn tăng liều này trừ khi đáp ứng lâm sàng cho phép.

(2) **Bắt đầu dùng các thuốc tránh thai uống chứa estrogen**

Ở phụ nữ đang dùng liều duy trì ổn định lamotrigin và KHÔNG dùng các thuốc gây cảm ứng glucuronid hóa lamotrigin như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon hoặc rifampin, liều duy trì trong hầu hết các trường hợp cần phải được tăng lên gấp 2 lần để duy trì mức lamotrigin huyết tương phù hợp. Liều tăng lamotrigin nên bắt đầu khi sử dụng cùng một lúc với thuốc ngừa thai, dựa trên đáp ứng lâm sàng, nhưng không được vượt quá liều 50 đến 100 mg/ ngày mỗi tuần.

Không nên vượt quá giới hạn tăng liều này trừ khi đáp ứng lâm sàng cho phép.

(3) **Ngưng dùng các thuốc tránh thai uống chứa estrogen**

Trong hầu hết các trường hợp, cần giảm liều duy trì lamotrigin đến 50%.

Trừ khi đáp ứng lâm sàng không cho phép, nên giảm dần liều dùng hàng ngày của lamotrigin 50-100 mg mỗi tuần (với mức độ giảm liều mỗi tuần không vượt quá 25% tổng liều dùng hàng ngày) trong vòng 3 tuần.

(4) **Phụ nữ với chế phẩm nội tiết tránh thai khác hoặc dùng liệu pháp thay thế hormon:**

Ảnh hưởng của các chế phẩm nội tiết tránh thai khác hoặc liệu pháp thay thế hormon trên dược động học của lamotrigin

chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Đã có báo cáo về ethinylestradiol (dùng trong liệu pháp thay thế hormon), không phải progestogen, làm tăng độ thanh thải lamotrigin lên gấp 2 lần và chế phẩm chỉ chứa progestogen (progestin-only pills) lại không có ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của lamotrigin.

Vì vậy, không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng của lamotrigin nếu dùng chung với progestogen đơn chất.

* Sử dụng đồng thời với kết hợp atazanavir/ritonavir

Mặc dù đã biết kết hợp atazanavir/ritonavir làm giảm nồng độ lamotrigin huyết tương, không cần thiết phải điều chỉnh liều khuyến cáo của lamotrigin theo hướng dẫn tăng liều chi dựa trên việc sử dụng atazanavir/ritonavir. Nên tuân thủ việc tăng liều như đề nghị khi sử dụng lamotrigin với valproat (thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigin) hoặc với một thuốc gây cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin; hay khi dùng thêm lamotrigin mà không sử dụng valproat hay một thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigin khác.

Với bệnh nhân đang dùng liệu duy trì lamotrigin và KHÔNG dùng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa, có thể phải tăng liều lamotrigin khi dùng thêm atazanavir/ritonavir, hoặc giảm liều lamotrigin khi ngưng sử dụng atazanavir/ritonavir.

* Người cao tuổi (> 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều từ phác đồ đã đề nghị. Dược động học của lamotrigin ở nhóm tuổi này không khác biệt đáng kể so với nhóm người trẻ tuổi hơn.

* Suy gan

Liều khởi đầu, liều tăng tiếp theo và liều duy trì thường nên giảm khoảng 50% lamotrigin ở những bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh độ B) và 75% ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C). Nên điều chỉnh liều tăng tiếp theo và liều duy trì tùy theo đáp ứng lâm sàng.

* Suy thận

Nên thận trọng khi dùng lamotrigin cho bệnh nhân suy thận. Đối với bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối, liều khởi đầu lamotrigin nên dựa trên phác đồ dùng thuốc chống động kinh của bệnh nhân; giảm liều duy trì có thể hiệu quả đối với những bệnh nhân suy chức năng thận đáng kể.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn đã biết với lamotrigin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi để điều trị rối loạn lưỡng cực.
- Người có tiền sử dị ứng hoặc phát ban da với các thuốc chống động kinh, kể cả lamotrigin
- Người có tiền sử quá mẫn và suy đa tạng cấp.
- Lái xe và vận hành máy móc.
- SaVi Lamotrigine chống chỉ định cho trẻ em 12 tuổi (động kinh) và 18 tuổi (rối loạn lưỡng cực)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

* Cảnh nhắc định chuẩn liều tổng quát

Cảnh báo về phát ban da nghiêm trọng

Đã có những gợi ý, tuy chưa được chứng minh về có nguy cơ phát ban nặng, đe dọa tính mạng, có thể tăng lên khi (1) dùng chung lamotrigin với valproat, (2) quá liều được đề nghị ban đầu của lamotrigin hoặc (3) vượt quá đề nghị tăng liều lamotrigin. Tuy nhiên, đã có các trường hợp xảy ra với sự vắng mặt của những yếu tố này. Vì vậy, điều quan trọng là các khuyến nghị dùng thuốc cần được theo dõi chặt chẽ.

Gần như tất cả các trường hợp phát ban đe dọa tính mạng do lamotrigin đã xảy ra trong vòng 2 đến 8 tuần bắt đầu điều trị. Tuy nhiên, trường hợp cá biệt đã xảy ra sau khi điều trị kéo dài (ví dụ 6 tháng). Theo đó, thời gian điều trị có thể không

được dựa vào như là phương tiện để dự đoán nguy cơ tiềm ẩn báo trước bởi sự xuất hiện đầu tiên bị phát ban.

Do đó, nên ngưng lamotrigin khi có dấu hiệu đầu tiên của phát ban, trừ khi phát ban rõ ràng là không liên quan đến thuốc. Ngưng điều trị không thể ngăn ngừa phát ban trở thành đe dọa cuộc sống hoặc vô hiệu hóa vĩnh viễn

Nguy cơ xuất hiện phát ban nặng ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Nguy cơ phát ban không nghiêm trọng có thể tăng lên sau liều đề nghị ban đầu và/hoặc vượt quá mức tăng liều đề nghị của lamotrigin và ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc phát ban với thuốc khác. Liều phù hợp với lịch trình chuẩn độ được đề nghị cho 5 tuần điều trị đầu tiên, dựa trên các thuốc dùng đồng thời cho bệnh nhân bị *bệnh động kinh* (> 12 tuổi) và *rối loạn lưỡng cực* (≥ 18 tuổi) được dự định nhằm giúp làm giảm tiềm năng phát ban.

Khuyến cáo lamotrigin không được tái sử dụng cho bệnh nhân phải ngưng thuốc do phát ban có liên quan với điều trị trước đó với lamotrigin, trừ khi lợi ích tiềm năng rõ ràng hơn những rủi ro. Nếu quyết định thực hiện việc tái sử dụng cho một bệnh nhân đã ngưng lamotrigin, nên đánh giá và cần phải sử dụng theo các liều khuyến cáo ban đầu.

Nếu một bệnh nhân đã ngưng lamotrigin trong một khoảng thời gian dài hơn 5 chu kỳ bán rã của thuốc, cần khuyến cáo và hướng dẫn dùng thuốc với liều thấp nhất ban đầu. Nửa đời của lamotrigin bị ảnh hưởng bởi các thuốc dùng đồng thời khác.

* Phản ứng quá mẫn đa tạng và suy yếu thể tạng

Phản ứng quá mẫn đa tạng, còn được gọi là phản ứng thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (triệu chứng DRESS=Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) đã xảy ra với lamotrigin. Một số đã gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng. Triệu chứng DRESS, mặc dù không tuyệt đối, đã biểu hiện ở phát ban, sốt và/hoặc bệnh hạch bạch huyết có liên quan đến sự tham gia của hệ thống cơ quan khác, chẳng hạn như viêm gan, viêm thận, bất thường về huyết học, viêm cơ tim hoặc viêm cơ, đôi khi giống như một bệnh nhiễm trùng cấp tính do virus. Tăng bạch cầu ái toan thường xuất hiện. Rối loạn này có thể thay đổi trong biểu hiện của nó và các hệ thống cơ quan khác không được lưu ý ở đây có thể tham gia.

Trường hợp tử vong liên quan tới suy yếu đa tạng cấp và các mức suy gan khác nhau đã được báo cáo ở 2 trong số 3.796 bệnh nhân người lớn và ở 4 trong số 2.435 bệnh nhân trẻ em đã được nhận lamotrigin trong các thử nghiệm lâm sàng chứng động kinh. Tử vong hiếm gặp tử suy đa tạng cũng đã được báo cáo sau khi đưa ra sử dụng trên thị trường. Suy gan riêng biệt mà không có phát ban hoặc có sự tham gia của các cơ quan khác cũng đã được báo cáo với lamotrigin.

Điều quan trọng cần lưu ý là biểu hiện sớm của quá mẫn cảm (ví dụ như sốt, hạch to) có thể có mặt mặc dù phát ban không rõ ràng. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng như vậy, bệnh nhân nên được đánh giá ngay lập tức. Nên ngưng lamotrigin nếu có một nguyên nhân thay thế cho các dấu hiệu hoặc triệu chứng do chưa thể được thành lập.

Trước khi bắt đầu điều trị với lamotrigin, bệnh nhân cần được hướng dẫn về phát ban hoặc dấu hiệu hoặc triệu chứng mẫn cảm (ví dụ như sốt, hạch to) có thể báo trước một sự kiện y tế nghiêm trọng và bệnh nhân nên báo cáo bất kỳ sự kiện nào như vậy cho bác sĩ ngay lập tức.

* Chứng loạn thể tạng máu (Blood Dyscrasias)

Đã có báo cáo về chứng loạn thể tạng máu có thể có hoặc không liên quan tới quá mẫn đa tạng (còn được gọi là triệu chứng DRESS). Những triệu chứng này bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, thiếu máu không tái tạo và hiếm gặp thiếu máu bất sản và bất sản tế bào tinh hồng cầu.

* Nguy cơ tự tử

Các triệu chứng của trầm cảm và/hoặc rối loạn lưỡng cực có thể xuất hiện ở bệnh nhân động kinh, và đã có bằng chứng về nguy cơ tự tử cao ở những bệnh nhân động kinh và rối loạn lưỡng cực. Có khoảng 25 – 50% bệnh nhân rối loạn lưỡng cực cố gắng tự tử ít nhất 1 lần và các triệu chứng trầm cảm có thể nặng hơn và/hoặc xuất hiện ý muốn và có hành vi tự tử, dù có sử dụng hay không thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực, bao gồm cả lamotrigin.

Có báo cáo về hành vi và ý muốn tự tử của những bệnh nhân điều trị với các thuốc chống động kinh khi dùng cho nhiều chỉ định, gồm cả chỉ định điều trị động kinh và rối loạn lưỡng cực. Một phân tích gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả được về các thuốc điều trị động kinh (bao gồm cả lamotrigin) cho thấy có tăng nhẹ nguy cơ có ý muốn và hành vi tự tử. Chưa biết cơ chế gây ra nguy cơ này và dữ liệu có sẵn không loại trừ khả năng tăng nguy cơ này khi dùng lamotrigin.

Do đó, nên theo dõi các dấu hiệu có ý muốn và hành vi tự tử của bệnh nhân. Nên khuyến cáo bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) đến để được tư vấn về y khoa nếu xuất hiện các dấu hiệu có ý muốn hoặc hành vi tự tử.

*** Sử dụng thuốc ở các bệnh nhân có rối loạn lưỡng cực**

Điều trị cấp tính triệu chứng thay đổi tâm trạng :

An toàn và hiệu quả của lamotrigin trong điều trị cấp tính triệu chứng thay đổi tâm trạng chưa được thành lập.

Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi:

An toàn và hiệu quả của lamotrigin ở những bệnh nhân ở độ tuổi dưới 18 với các rối loạn tâm trạng đã không được thành lập.

Tình trạng lâm sàng xấu đi và nguy cơ tự tử có liên quan tới rối loạn lưỡng cực:

Bệnh nhân rối loạn lưỡng cực có thể gặp tình trạng xấu đi với các triệu chứng trầm cảm và/hoặc xuất hiện ý định và hành vi tự tử (*suicidality*) cho dù họ có hoặc không dùng thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực. Bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ về tình trạng xấu đi của lâm sàng (bao gồm cả phát triển các triệu chứng mới) về ý định và hành vi tự tử, đặc biệt vào lúc bắt đầu quá trình điều trị hoặc ở thời điểm thay đổi liều.

Ngoài ra, bệnh nhân có tiền sử về hành vi hoặc ý định tự tử, bệnh nhân biểu lộ mức độ nghiêm trọng về ý định tự sát trước khi bắt đầu điều trị và thanh thiếu niên có nguy cơ gia tăng các ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử nên được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị.

Cần xem xét để thay đổi phác đồ điều trị, bao gồm cả việc có thể ngưng thuốc cho bệnh nhân đã trải qua tình trạng lâm sàng xấu đi (bao gồm cả phát triển các triệu chứng mới) và/hoặc có sự xuất hiện của ý định/hành vi tự sát, đặc biệt nếu các triệu chứng này trở nên nghiêm trọng, khởi phát đột ngột hoặc không phải là một phần biểu hiện các triệu chứng này của bệnh nhân.

Kê toa lamotrigin chỉ nên thực hiện với lượng cung cấp số viên nhỏ nhất, phù hợp với việc quản lý tốt bệnh nhân để làm giảm nguy cơ quá liều. Quá liều đã được báo cáo với lamotrigin, một số trong đó đã tử vong.

*** Viêm màng não vô trùng**

Điều trị với lamotrigin đã làm tăng nguy cơ phát triển bệnh viêm màng não vô trùng. Vì tiềm năng cho các kết quả nghiêm trọng của viêm màng não không được điều trị do các nguyên nhân khác, bệnh nhân cũng cần được đánh giá đối với các nguyên nhân khác của bệnh viêm màng não và điều trị thích hợp. Đã có báo cáo các trường hợp viêm màng não vô trùng sau khi đưa thuốc ra thị trường ở những bệnh nhân trẻ em và người lớn nhận lamotrigin dùng theo các chỉ định khác nhau. Các triệu chứng này bao gồm nhức đầu, sốt, buồn nôn, ói mửa và cứng gáy. Trong một số trường hợp đã ghi nhận được phát ban, sợ ánh sáng, đau cơ, ớn lạnh, ý thức thay đổi và buồn ngủ. Các triệu chứng được báo cáo này xảy ra trong

vòng từ 1 ngày đến 45 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng được báo cáo tự khỏi sau khi ngưng thuốc. Lập lại phơi nhiễm sẽ dẫn đến tình trạng các triệu chứng này quay trở lại nhanh chóng (trong vòng 30 phút đến 1 ngày sau lại bắt đầu điều trị) và thường nặng hơn. Một số bệnh nhân được điều trị với lamotrigin đã phát triển chứng viêm não vô trùng được chẩn đoán cơ bản là lupus ban đỏ toàn thân hoặc bệnh tự miễn dịch khác.

Phân tích dịch não tủy (CSF) ở thời điểm biểu hiện lâm sàng trong các trường hợp báo cáo cho thấy có các đặc trưng như tăng nhẹ đến trung bình mức tăng lympho bào dịch não tủy, nồng độ glucose bình thường và tăng nhẹ đến trung bình hàm lượng protein. Số tế bào bạch huyết CSF đếm được có sự chênh lệch và cho thấy mức ưu thế của bạch cầu trung tính trong đa số các trường hợp, mặc dù có sự vượt trội của tế bào lympho đã được báo cáo ở khoảng 1/3 các trường hợp. Một số bệnh nhân cũng đã có khởi phát mới các dấu hiệu và triệu chứng với sự tham gia của các cơ quan khác (chủ yếu là sự tham gia của gan và thận) có thể cho thấy rằng trong trường hợp viêm màng não vô trùng đã quan sát có một phần của phản ứng quá mẫn.

*** Sử dụng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống**

Xin xem mục Liều lượng và Cách dùng ở trên

*** Ngưng thuốc điều trị động kinh**

Tương tự như các thuốc chống động kinh (AEDs) khác, không nên ngưng lamotrigin đột ngột. Có khả năng tăng tần số cơn giật khi ngưng thuốc ở bệnh nhân bị bệnh động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, có 2 bệnh nhân đã trải qua cơn co giật ngay sau khi ngưng lamotrigin đột ngột, tuy nhiên còn có những yếu tố khác có thể đã góp phần vào sự xuất hiện các cơn động kinh ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực. Trừ khi có vấn đề về an toàn yêu cầu cần phải ngưng thuốc nhanh hơn, liều lamotrigin nên được giảm dần trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần (giảm khoảng 50% mỗi tuần).

*** Tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân trong bệnh động kinh (SUDEP)**

Trong quá trình phát triển thị trường của lamotrigin, đã có báo cáo của 20 trường hợp tử vong đột ngột không giải thích được được ghi nhận trong một nghiên cứu trên 4.700 bệnh nhân bị bệnh động kinh (có 5747 bệnh nhân phơi nhiễm cả năm).

TƯƠNG TÁC THUỐC KHÁC

a). Các tương tác thuốc của lamotrigin được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Thuốc dùng đồng thời	Nồng độ lamitrigin/ thuốc dùng chung	Nhận xét về lâm sàng
Chế phẩm tránh thai đường uống có chứa estrogen	↓ lamotrigin ↓ levonorgestrel	Giảm mức lamotrigin khoảng 50%. Giảm 19% levonorgestrel
Carbamazepin (CBZ) Và CBZ epoxide	↓ lamotrigin ? CBZ epoxide	Carbamazepin làm giảm nồng độ lamotrigin khoảng 40%. Có thể làm tăng mức độ của CBZ epoxide
Phenobarbital/ primidon	↓ lamotrigin	Giảm nồng độ lamotrigin khoảng 40%.
Phenytoin (PHT)	↓ lamotrigin	Giảm nồng độ lamotrigin khoảng 40%.



Rifampin	↓ lamotrigin	Giảm nồng độ lamotrigin khoảng 40%.
Valproat	↑ lamotrigin ? valproat	Tăng gần gấp 2 lần nồng độ lamotrigin. Giảm nồng độ valproat trung bình khoảng 25% sau 3 tuần rồi ổn định ở người tình nguyện khỏe mạnh; không thay đổi ở bệnh nhân động kinh trong các thử nghiệm lâm sàng

↓ = Giảm (gây cảm ứng lamotrigin glucuronidation).
 ↑ = Tăng (ức chế lamotrigin glucuronidation).
 ? = Dữ liệu đối kháng nhau

b). Các tương tác thuốc khác

- **Bupropion:**

Được động học của một liều 100 mg lamotrigin duy nhất ở người tình nguyện khỏe mạnh (n = 12) không bị thay đổi khi dùng chung với bupropion (150 mg × 2 lần mỗi ngày) đã bắt đầu điều trị từ 11 ngày trước đó.

- **Felbamat:**

Trong một nghiên cứu trên 21 người tình nguyện khỏe mạnh, việc dùng chung felbamat (1.200 mg × 2 lần mỗi ngày) với lamotrigin (100 mg × 2 lần mỗi ngày; trong 10 ngày) dường như không có tác dụng lâm sàng trên dược động học của lamotrigin.

- **Gabapentin:**

Dựa trên một phân tích hồi cứu nồng độ trong huyết tương của 34 bệnh nhân đã được nhận lamotrigin kể cả có và không gabapentin. Gabapentin đã không biểu hiện sự thay đổi độ thanh thải của lamotrigin.

- **Levetiracetam:**

Khả năng tương tác thuốc giữa levetiracetam và lamotrigin được đánh giá bằng cách đánh giá nồng độ huyết thanh của cả hai thuốc trong quá trình thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược. Những dữ liệu này cho thấy lamotrigin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam và levetiracetam cũng không ảnh hưởng đến dược động học của lamotrigin.

- **Lithi:**

Được động học của lithi không bị thay đổi khi dùng chung với lamotrigin (liều 100 mg/ngày; trong 6 ngày) cho người khỏe mạnh (n = 20).

- **Olanzapin:**

Các giá trị AUC và C_{max} của olanzapin cũng tương tự như khi bổ sung phối trị olanzapin (15 mg mỗi ngày một lần) với lamotrigin (200 mg mỗi ngày một lần) cho người tình nguyện nam giới khỏe mạnh (n = 16) so với AUC và C_{max} ở người tình nguyện khỏe mạnh nam nhận đơn trị olanzapin (n = 16). Trong một nghiên cứu tương tự như trên, giá trị AUC và C_{max} của lamotrigin đã giảm trung bình 24% và 20%, tương ứng, sau khi bổ sung phối trị olanzapin với lamotrigin ở người tình nguyện khỏe mạnh nam so với người được nhận lamotrigin đơn trị. Việc giảm nồng độ huyết tương lamotrigin này có thể không liên quan đến lâm sàng.

- **Oxcarbazepin:**

Giá trị AUC và C_{max} của oxcarbazepin và chất chuyển hóa có hoạt tính 10-monohydroxy oxcarbazepin không khác biệt đáng kể sau khi bổ sung phối trị oxcarbazepin (600 mg hai lần mỗi ngày) với lamotrigin (200 mg mỗi ngày một lần) trên các tình nguyện viên nam giới khỏe mạnh (n = 13) so với tình nguyện viên nam giới khỏe mạnh nhận oxcarbazepin đơn trị (n = 13). Trong nghiên cứu tương tự như trên, giá trị AUC và C_{max} của lamotrigin cũng tương tự như khi bổ sung phối trị

oxcarbazepin (600 mg hai lần mỗi ngày) với lamotrigin ở người tình nguyện khỏe mạnh nam so với những người nhận lamotrigin đơn trị. Số liệu lâm sàng còn hạn chế cho thấy có một tỷ lệ cao bị đau đầu, chóng mặt, buồn nôn và buồn ngủ khi dùng chung lamotrigin với oxcarbazepin so với khi lamotrigin đơn trị hoặc oxcarbazepin đơn trị.

- **Pregabalin:**

Trạng thái nồng độ huyết tương ổn định lúc đói của lamotrigin không bị ảnh hưởng bởi pregabalin khi dùng đồng thời (200 mg × 3 lần mỗi ngày). Không có tương tác dược động học giữa lamotrigin và pregabalin.

- **Topiramát:**

Topiramát cho kết quả không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của lamotrigin. Dùng chung với lamotrigin dẫn đến sự gia tăng 15% nồng độ của topiramát.

- **Zonisamid**

Trong một nghiên cứu trên 18 bệnh nhân bị bệnh động kinh, dùng chung zonisamid (200 đến 400 mg/ngày) với lamotrigin (150 đến 500 mg / ngày trong 35 ngày) không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamotrigin.

- **Thuốc được loại trừ chủ yếu bởi men CYP2D6**

Kết quả trong các thí nghiệm *in vitro* cho thấy lamotrigin không làm giảm độ thanh thải các thuốc được loại trừ chủ yếu bởi men CYP2D6.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Trường hợp có thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu trên động vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, thuốc này nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai chỉ khi lợi ích tiềm năng lớn hơn rủi ro cho thai nhi.

Trường hợp cho con bú

Lamotrigin đã xuất hiện trong sữa của phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ nhiều nghiên cứu nhỏ cho thấy nồng độ lamotrigin trong huyết tương người cho con bú được báo cáo đạt 50% nồng độ trong huyết thanh. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có nguy cơ đạt nồng độ cao trong huyết thanh vì mức độ trong huyết thanh và sữa của người mẹ có thể tăng lên sau khi sinh tới mức cao nếu liều lamotrigin đã được tăng lên trong thời kỳ mang thai. Nên cân nhắc lợi ích khi nuôi trẻ bằng sữa mẹ so với nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ ở trẻ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do đã xảy ra các tác dụng bất lợi như giảm thị lực, lú lẫn ... khi dùng thuốc. Các bệnh nhân *động kinh* hoặc *rối loạn lưỡng cực* đang được điều trị nên hạn chế lái xe và vận hành máy móc.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Các phản ứng phụ bất lợi đã được mô tả :

- Phát ban da nghiêm trọng
- Phản ứng quá mẫn đa tạng và suy đa tạng
- Chứng loạn thể tạng máu
- Có ý định và hành vi tự tử
- Viêm màng não vô trùng
- Ngưng thuốc điều trị động kinh
- Tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân trong động kinh

Các thử nghiệm lâm sàng

Lamotrigin đã được thăm định về an toàn ở những bệnh nhân bị bệnh động kinh và bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực I. Phản ứng bất lợi được báo cáo cho mỗi quần thể bệnh nhân này được liệt kê dưới đây. Đã loại trừ các phản ứng bất lợi được

coi là quá chung chung để thu được thông tin và những lý do không phù hợp trong việc sử dụng thuốc.

Bệnh động kinh:

- Phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng khi điều trị hỗ trợ ở người lớn bị bệnh động kinh:

Thường gặp nhất ($\geq 5\%$ phản ứng bất lợi của lamotrigin và gặp phổ biến hơn ở thuốc so với giả dược) có liên quan tới lamotrigin trong giai đoạn thử nghiệm khi điều trị hỗ trợ ở người lớn và không nhìn thấy tần số tương đương ở các bệnh nhân nhận giả dược là chóng mặt, mất điều hòa, buồn ngủ, nhức đầu, nhìn đôi, mờ tầm nhìn, buồn nôn, ói mửa và phát ban. Chóng mặt, nhìn đôi, mất điều hòa, mờ thị lực, buồn nôn và nôn có liên quan đến liều. Chóng mặt, nhìn đôi, mất điều hòa và nhìn mờ xảy ra phổ biến hơn ở những bệnh nhân được nhận carbamazepin cùng với lamotrigin hơn là ở những bệnh nhân được nhận các AED khác với lamotrigin. Dữ liệu lâm sàng cho thấy có một tỷ lệ cao hơn về phát ban, bao gồm ban đỏ nghiêm trọng ở bệnh nhân nhận valproat đồng thời so với bệnh nhân không nhận valproat. Khoảng 11% của tổng số 3.378 bệnh nhân người lớn được nhận lamotrigin như liệu pháp bổ trợ điều trị trong các thử nghiệm tiền tiếp thị lâm sàng phải ngưng điều trị do phản ứng bất lợi. Các phản ứng phụ phổ biến nhất có liên quan tới ngưng thuốc là phát ban (3,0%), chóng mặt (2,8%), nhức đầu (2,5%). Trong một nghiên cứu liều đáp ứng ở người lớn, tỷ lệ ngưng lamotrigin do chóng mặt, mất điều hòa, nhìn đôi, mờ thị lực, buồn nôn và nôn có liên quan đến liều.

- Đơn trị liệu ở người lớn bị bệnh động kinh:

Thường gặp nhất ($\geq 5\%$ phản ứng bất lợi của lamotrigin và phổ biến hơn ở thuốc so với giả dược) có liên quan tới sử dụng lamotrigin trong đơn trị liệu của giai đoạn thử nghiệm ở người lớn mà không nhìn thấy tỷ lệ tương đương trong nhóm đối chứng là ói mửa, phối hợp bất thường, khó tiêu, buồn nôn, chóng mặt, viêm mũi, lo âu, mất ngủ, nhiễm trùng, đau, trọng lượng cơ thể giảm, đau ngực và đau bụng kinh. Thường thấy nhất ($\geq 5\%$ phản ứng bất lợi của lamotrigin và phổ biến hơn ở thuốc so với giả dược) có liên quan tới lamotrigin trong khi chuyển đổi sang giai đoạn đơn trị liệu thêm (add-on) và không nhìn thấy một tần số tương đương ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng liều thấp valproat là chóng mặt, nhức đầu, buồn nôn, suy nhược, phối hợp bất thường, nôn, phát ban, buồn ngủ, nhìn đôi, mất điều hòa, chấn thương do tai nạn, run, mờ mắt, mất ngủ, rung giật nhãn cầu, tiêu chảy, bệnh hạch bạch huyết, ngứa và viêm xoang. Khoảng 10% của tổng số 420 bệnh nhân người lớn được nhận lamotrigin như đơn trị liệu trong các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa ra thị trường phải ngưng điều trị vì phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất có liên quan tới ngưng thuốc là phát ban (4,5%), nhức đầu (3,1%) và cơ thể suy nhược (2,4%).

Rối loạn lưỡng cực :

Thường thấy nhất ($\geq 5\%$) cấp cứu khẩn cấp về phản ứng bất lợi có liên quan tới việc sử dụng lamotrigin như đơn trị liệu (100 đến 400 mg/ngày) ở người lớn (≥ 18 tuổi) có rối loạn lưỡng cực trong 2 thử nghiệm mù đôi có kiểm soát với giả dược, thời hạn 18 tháng và tần số thường xuyên gặp cao hơn so với bệnh nhân được nhận giả dược. Phản ứng bất lợi xảy ra trong ít nhất là 5% số bệnh nhân và tần số gặp phổ biến hơn trong giai đoạn tăng liều của lamotrigin trong các thử nghiệm (khi bệnh nhân có thể đã được điều trị cùng với các thuốc dùng đồng thời) so với giai đoạn đơn trị liệu là nhức đầu (25%), phát ban (11%), chóng mặt (10%), tiêu chảy (8%), giấc mơ bất thường (6%) và ngứa (6%).

Các phản ứng bất lợi thường nhẹ đến trung bình về cường độ. Các phản ứng khác xảy ra ở 5% số bệnh nhân trở lên có tỷ lệ bằng hoặc cao hơn so với nhóm nhận giả dược là chóng mặt,

hung cảm, nhức đầu, nhiễm trùng, bệnh cúm, đau nhức, chấn thương do tai nạn, tiêu chảy và rối loạn tiêu hóa. Phản ứng bất lợi xảy ra có tần số thấp hơn 5% và lớn hơn 1% số bệnh nhân được nhận lamotrigin và thường xuyên gặp hơn so với giả dược là:

Toàn thân: Sốt, đau cổ.

Tim mạch: Đau nửa đầu.

Tiêu hóa: Đầy hơi.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cân, phù nề.

Cơ xương khớp: Đau khớp, đau cơ.

Hệ thần kinh: Mất trí nhớ, trầm cảm, kích động, rối loạn cảm xúc, mất điều phối vận động, suy nghĩ bất thường, giấc mơ bất thường, giảm cảm giác.

Hô hấp: Viêm xoang.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng tiết niệu.

Phản ứng bất lợi sau khi ngưng thuốc đột ngột

Trong 2 thử nghiệm liều duy trì, không thấy có sự tăng tỷ lệ mức độ nghiêm trọng hoặc các phản ứng bất lợi ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực sau khi đột ngột chấm dứt điều trị với lamotrigin. Trong các thử nghiệm lâm sàng với bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, có 2 bệnh nhân bị co giật ngay sau khi ngưng lamotrigin đột ngột. Tuy nhiên, cũng có những yếu tố khác có thể góp phần vào sự xuất hiện cơn động kinh ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực

Triệu chứng cuồng / Hung cảm nhẹ / Tâm trạng hỗn tạp

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có kiểm soát với giả dược cho rối loạn lưỡng cực I, ở đó bệnh nhân được chuyển đổi từ thuốc hướng tâm thần tới đơn trị liệu lamotrigin (liều 100 mg đến 400 mg/ ngày) và theo dõi trong 18 tháng, tỷ lệ hung cảm nhẹ hoặc các giai đoạn tâm trạng hỗn hợp được báo cáo là phản ứng bất lợi ở khoảng 5% đối với bệnh nhân được điều trị với lamotrigin (n = 227), 4% đối với bệnh nhân điều trị bằng lithi (n = 166) và 7% đối với bệnh nhân điều trị với giả dược (n = 190).

Ở tất cả các thử nghiệm lưỡng cực kết hợp có kiểm soát, phản ứng bất lợi như hung cảm nhẹ (bao gồm cả hung cảm nhẹ và các giai đoạn tâm trạng hỗn hợp) đã được báo cáo ở 5% số bệnh nhân được điều trị với lamotrigin (n = 956) 3% bệnh nhân được điều trị với lithi (n = 280), và 4% bệnh nhân được điều trị với giả dược (n = 803).

Phản ứng bất lợi khác được quan sát thấy trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng

Lamotrigin đã được dùng cho 6.694 bệnh nhân với dữ liệu phản ứng bất lợi hoàn chỉnh được gom từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng, chỉ có một số trong số đó là có kiểm soát với giả dược.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Lú lẫn và dị cảm.

Giác quan đặc biệt: Giảm thị lực.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tác dụng toàn thân: Phản ứng dị ứng, ớn lạnh, và mệt mỏi.

Hệ tim mạch: Đỏ bừng, nóng bừng, tăng huyết áp, đánh trống ngực, hạ huyết áp tư thế, ngất xỉu, nhịp tim nhanh, và giãn mạch.

Da: Mụn trứng cá, rụng tóc, rậm lông, phát ban dát sần, đổi màu da, nổi mề đay.

Hệ tiêu hóa: Khó nuốt, ợ hơi, viêm dạ dày, viêm nướu răng, tăng sự thèm ăn, tăng tiết nước bọt, xét nghiệm chức năng gan bất thường, và loét miệng.

Hệ bạch huyết và huyết học: Bầm xuất huyết dưới da và giảm bạch cầu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng men aspartat transaminase.

Hệ cơ xương khớp: Viêm khớp, chuột rút ở chân, nhược cơ và co giật.

Hệ thần kinh : Nằm/ngồi không yên, thờ ơ, mất ngôn ngữ,
Hệ thống thần kinh trung ương (CNS): trầm cảm, mất nhân cách, loạn vận ngôn, rối loạn vận động, sáng khoái, ảo giác, thù địch, tăng vận động, tăng trương lực, giảm ham muốn tình dục, giảm trí nhớ, rối loạn chuyển động, rung giật cơ, hốt hoảng, phản ứng hoang tưởng, rối loạn nhân cách, rối loạn tâm thần, rối loạn giấc ngủ, trạng thái sững sờ và ý định tự sát.

Hệ hô hấp: Ngáp.

Hệ tiết niệu sinh dục: Xuất tinh bất thường, tiểu máu, liệt dương, rong kinh, tiểu nhiều, tiểu không tự chủ.

Giác quan đặc biệt: Bất thường về nơi ăn nghỉ, viêm kết mạc, khô mắt, đau tai, sợ ánh sáng, sai lệch vị giác và ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Phù mạch, ban đỏ, tróc da, viêm da do nấm, nhiễm Herpes zoster, bạch bì, ban đỏ đa dạng, phát ban xuất huyết, phát ban mụn mủ, hội chứng Stevens-Johnson và phát ban mụn nước.

Hệ tiêu hóa : Xuất huyết tiêu hóa, viêm lưỡi, xuất huyết nướu răng, nướu răng tăng sản, nôn ra máu, xuất huyết viêm đại tràng, viêm gan, phân đen, loét dạ dày, viêm miệng, và phù nề lưỡi.

Hệ nội tiết : Bướu cổ và suy giáp.

Hệ bạch huyết và huyết học: Thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan, giảm fibrin, giảm fibrinogen, thiếu máu thiếu sắt, tăng bạch cầu, tăng lympho bào, thiếu máu do đại hồng cầu, đốm xuất huyết và giảm tiểu cầu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Không dung nạp rượu, tăng phosphatase kiềm, tăng transaminase alanin, tăng bilirubin máu, phù nề chung, tăng men gamma glutamyl transpeptidase và tăng đường huyết.

Hệ cơ xương khớp: Viêm bao hoạt dịch, teo cơ, gãy xương bệnh lý và co rút gân.

Hệ thần kinh: Chứng múa giật, mê sảng, ảo giác, bất an, loạn trương lực cơ, hội chứng ngoại tháp, ngất, co giật toàn thân, liệt nửa người, tăng cảm đau, tăng cảm giác, giảm chức năng vận động, giảm trương lực, phản ứng trầm cảm, co thắt cơ, đau thần kinh, loạn thần kinh, tê liệt và viêm dây thần kinh ngoại vi.

Hệ hô hấp: Nấc cục và thở gấp.

Hệ tiết niệu sinh dục: Suy thận cấp tính, không thể đạt cực khoái cảm, áp xe vú, khối u vú, tăng creatinin, viêm bàng quang, khó tiểu, viêm mào tinh hoàn, suy thận, đau thận, tiểu đêm, bí tiểu và cấp cứu đường tiểu.

Giác quan đặc biệt: Điếc, rối loạn chảy nước mắt, nhìn dao động, loạn khứu, sa mí mắt, lác, mất vị giác, viêm màng bồ đào và khuyết tật trường thị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp các tác dụng không mong muốn nên ngưng thuốc và tham vấn với bác sĩ điều trị ngay.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm quá liều ở người

Đã có các báo cáo quá liều lên đến 15g lamotrigin, một số trong đó đã tử vong. Quá liều đã dẫn đến mất điều hòa, rung giật nhãn cầu, co giật tăng lên, giảm mức độ ý thức, hôn mê và chậm dẫn truyền trong não thất.

Xử lý quá liều

Không có thuốc giải độc cụ thể cho lamotrigin. Sau một nghi ngờ quá liều, bệnh nhân cần được nhập viện. Chỉ định chung là chăm sóc hỗ trợ, bao gồm giám sát thường xuyên các dấu hiệu quan trọng và quan sát chặt chẽ bệnh nhân. Nếu có chỉ định, nên gây nôn, nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa thông thường để bảo vệ đường hô hấp.

Cần lưu ý là lamotrigin được hấp thu nhanh chóng. Việc chạy thận nhân tạo không hẳn là phương tiện hiệu quả nhất để loại bỏ lamotrigin từ máu. Ở 6 bệnh nhân suy thận, có khoảng 20% số lượng lamotrigin trong cơ thể được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo lâu đến 4 giờ.

ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ × 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 1 chai × 100 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN :

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG :

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG :

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

Đề xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (SaViphaarm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

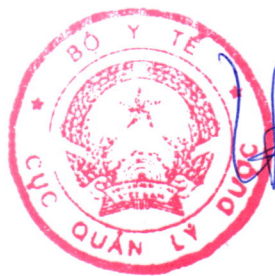
Điện thoại : (84.8) 37700142-143-144

Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 8 tháng 9 năm 2015

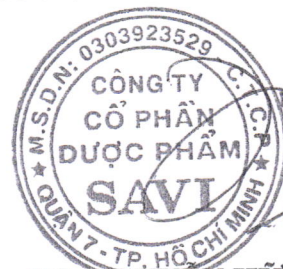
KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)



TU QU CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Thị Thu Thủy



DS. NGUYỄN HỮU MINH