

102/160/6/11

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 22.02.2018

Tên sản phẩm: Hộp KAUSKAS-50

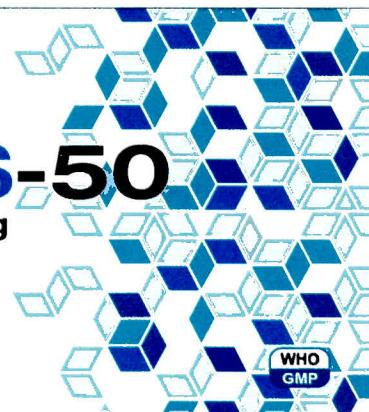
Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

HỘP 3 VỈ x 10 VIÊN NÉN

KAUSKAS-50
Lamotrigin 50 mg

DAVIPHARM

Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHỦ
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường
Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam



ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

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

KAUSKAS-50
Lamotrigin 50 mg

ĐỂ XÁT TẨM TAY TRÈ EM

Rx PRESCRIPTION DRUG

BOX OF 3 BLISTERS x 10 TABLETS

KAUSKAS-50
Lamotrigine 50 mg

DAVIPHARM

Manufactured by: DAT VI PHU PHARMACEUTICAL
JOINT STOCK COMPANY
Lot M7A, Road D17, My Phuoc 1 Industrial Zone, Thoi Hoa
Ward, Ben Cat Commune, Binh Duong Province, Vietnam



KAUSKAS-50
Lamotrigine 50 mg

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ
không quá 30°C

Số lô SX :

Ngày SX :

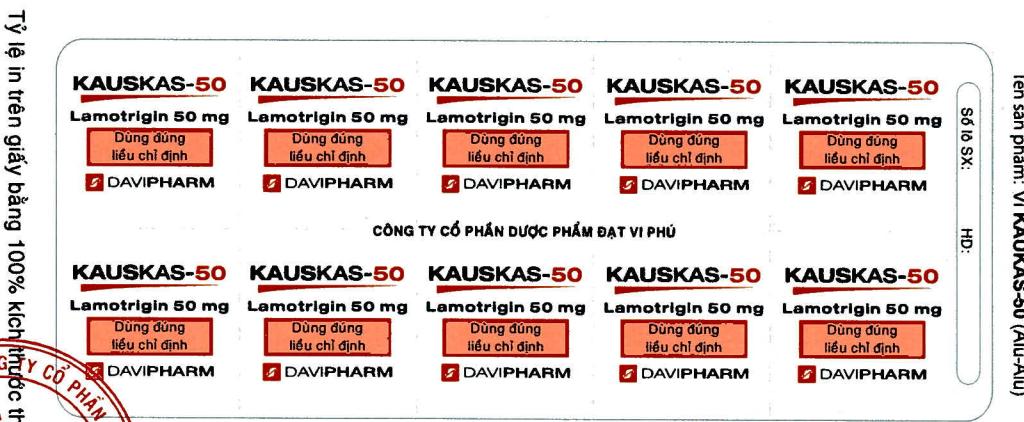
Hạn dùng:

SĐK :

CHỈ ĐỊNH / LIỀU DÙNG / CÁCH DÙNG / CHỐNG CHỈ
ĐỊNH / THẬN TRỌNG & CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xin đọc kỹ hướng dẫn sử dụng

Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật

Tổng Giám Đốc
Phạm Tài Trường



Tổng Giám đốc
Phạm Tài Trường



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

KAUSKAS-50

Viên nén

KAUSKAS-100

Viên nén

KAUSKAS-200

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần

Mỗi viên nén KAUSKAS-50 chứa:

Lamotrinin 50 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, povidon, cellulose vi tinh thể M101, magnesi stearat, PEG 6000, polysorbat 80, starch 1500, croscarmellose natri.

Mỗi viên nén KAUSKAS-100 chứa:

Lamotrinin 100 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, povidon, cellulose vi tinh thể M101, magnesi stearat, PEG 6000, polysorbat 80, starch 1500, croscarmellose natri.

Mỗi viên nén KAUSKAS-200 chứa:

Lamotrinin 200 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, povidon, cellulose vi tinh thể M101, magnesi stearat, PEG 6000, polysorbat 80, starch 1500, croscarmellose natri.

2. Mô tả sản phẩm

KAUSKAS-50: Viên nén tròn màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

KAUSKAS-100: Viên nén dài, màu trắng, hai mặt tròn.

KAUSKAS-200: Viên nén dài, màu trắng, hai mặt tròn.

3. Quy cách đóng gói

KAUSKAS-50: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

KAUSKAS-100: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

KAUSKAS-200: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

KAUSKAS-50/ KAUSKAS-100/ KAUSKAS-200 chứa hoạt chất lamotrinin thuộc nhóm thuốc chống động kinh, dùng để điều trị 2 tình trạng động kinh và rối loạn lưỡng cực.

Lamotrinin điều trị động kinh bằng cách ngăn chặn tín hiệu từ não đến để khởi phát cơn động kinh.

- Ở người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên, lamotrigin có thể được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc khác để điều trị động kinh. Lamotrigin còn có thể được dùng phối hợp với thuốc khác để điều trị động kinh xảy ra kèm với hội chứng Lennox-Gastaut.
- Ở trẻ em từ 2 - 12 tuổi, lamotrigin có thể được dùng phối hợp với thuốc khác để điều trị những triệu chứng trên. Lamotrigin cũng có thể được dùng đơn độc để điều trị động kinh vắng ý thức.

Lamotrigin cũng được dùng để điều trị rối loạn lưỡng cực.

Người bệnh rối loạn lưỡng cực (đôi khi được gọi là hưng cảm trầm cảm) có sự thay đổi cảm xúc mạnh mẽ, với giai đoạn hưng cảm (phản khích hoặc hưng phấn) xen kẽ với giai đoạn trầm cảm (đau buồn nhiều hoặc tuyệt vọng). Ở người lớn từ 18 tuổi trở lên, lamotrigin có thể được dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc khác để phòng ngừa giai đoạn trầm cảm xảy ra trong rối loạn lưỡng cực. Chưa rõ cách lamotrigin tác động lên não để có tác dụng này.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Có thể cần một khoảng thời gian để bác sĩ chọn được liều lamotrigin tốt nhất cho bạn. Liều dùng của bạn phụ thuộc vào:

- Tuổi tác.
- Bạn có dùng lamotrigin cùng với thuốc khác hay không.
- Bạn có vấn đề về gan hoặc thận hay không.

Bác sĩ sẽ kê cho bạn liều thấp để khởi đầu và tăng liều từ từ trong vài tuần cho đến khi đạt được liều có hiệu quả cho bạn. Không dùng lamotrigin nhiều hơn liều bác sĩ chỉ định cho bạn.

Liều có hiệu quả thường dùng của lamotrigin cho người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên là từ 100 - 400 mg/ ngày.

Đối với trẻ em từ 2 - 12 tuổi, liều có hiệu quả phụ thuộc vào thể trọng của cơ thể - thường từ 1 - 15 mg/ kg thể trọng, đến liều duy trì tối đa là 200 mg/ ngày.

Không khuyến cáo dùng lamotrigin cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Cách dùng:

Bạn nên dùng lamotrigin 1 hoặc 2 lần/ ngày như hướng dẫn của bác sĩ. Bác sĩ có thể cho bạn lời khuyên khởi đầu hoặc ngừng sử dụng thuốc khác dựa trên tình trạng và đáp ứng của bạn với thuốc.

Bạn có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nuốt nguyên viên, không bẻ, nhai hoặc nghiền viên. Luôn dùng thuốc đầy đủ theo chỉ định của bác sĩ.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với lamotrigin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, lamotrigin có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngừng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu ban gặp các phản ứng sau:

Các phản ứng có thể đe dọa tính mạng:

Một số ít bệnh nhân dùng lamotrigin có thể bị phản ứng dị ứng hoặc phản ứng da có thể đe dọa tính mạng, có thể tiến triển đến những biến chứng nghiêm trọng hơn nếu không được chữa trị.

Những triệu chứng này thường gặp hơn trong vài tháng đầu điều trị với lamotrigin, đặc biệt nếu bắt đầu với liều quá cao hoặc nếu tăng liều quá nhanh hoặc nếu lamotrigin được dùng với valproat. Một số triệu chứng thường gặp hơn ở trẻ em, vì vậy cha mẹ nên đặc biệt cẩn thận khi dùng thuốc cho con.

Triệu chứng của những phản ứng này bao gồm:

- Phát ban da hoặc đỏ da, có thể tiến triển thành phản ứng da có thể đe dọa tính mạng bao gồm phát ban lan rộng kèm bóng nước và bong tróc da, đặc biệt xảy ra ở quanh miệng, mũi, mắt và cơ quan sinh dục (hội chứng Stevens-Johnson), bong tróc da nặng (trên 30% bề mặt cơ thể - hoại tử biểu bì nhiễm độc) hoặc phát ban nặng kèm sự tham gia của gan, máu và các nội tạng khác của cơ thể (phản ứng do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân hay còn gọi là phản ứng quá mẫn DRESS).
- Loét ở miệng, cổ họng, mũi hoặc cơ quan sinh dục.
- Đau miệng hoặc đỏ hoặc sưng mắt (viêm kết mạc).
- Sốt, triệu chứng giống cúm hoặc buồn ngủ.
- Sưng quanh mặt hoặc sưng hạch bạch huyết ở cổ, nách hoặc đùi.
- Chảy máu hoặc bầm tím không rõ nguyên nhân hoặc ngón tay chuyển màu xanh.
- Đau cổ họng hoặc nhiễm trùng nhiều hơn (như cảm).
- Tăng nồng độ các enzym gan trong xét nghiệm máu.
- Tăng bạch cầu ái toan.
- Sưng hạch bạch huyết.
- Sự tham gia của các nội tạng của cơ thể bao gồm gan và thận.

Trong nhiều trường hợp, những triệu chứng này có thể là dấu hiệu của những tác dụng không mong muốn ít nghiêm trọng hơn nhưng bạn phải cẩn thận vì những triệu chứng này cũng có thể tiến triển thành những biến chứng nghiêm trọng hơn như suy các nội tạng, nếu bạn không được chữa trị.

Nếu bạn gặp những triệu chứng này, bạn nên liên hệ ngay với bác sĩ. Bác sĩ có thể quyết định cho bạn thực hiện các xét nghiệm gan, thận hoặc máu và cho bạn ngừng lamotrigin. Trong trường hợp bạn bị hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc, bác sĩ có thể không cho bạn dùng lamotrigin lại.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Rất thường gặp (gặp ở nhiều hơn 1 trên 10 người sử dụng)

Nhức đầu.

Phát ban da.

Thường gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 100 người sử dụng)

Hung hăng hoặc khó chịu.

Buồn ngủ.

Chóng mặt.

Run.

Khó ngủ.

Kích động.

Tiêu chảy.

Khô miệng.

Buồn nôn, nôn.

Mệt mỏi.

Đau ở lưng hoặc khớp hoặc nơi khác.

Ít gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 1.000 người sử dụng)

Vụng về và phối hợp kém (mất điều hòa).

Nhìn đôi hoặc nhìn mờ.

Rụng tóc bất thường

Hiếm gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 10.000 người sử dụng)

Nhóm triệu chứng bao gồm sốt, buồn nôn, nôn, nhức đầu, cứng cổ và nhạy cảm với ánh sáng quá mức. Nguyên nhân của tình trạng này có thể do viêm màng bao quanh não và tuy sống (viêm màng não). Những triệu chứng này thường khởi khi ngừng điều trị tuy nhiên nếu triệu chứng tiếp tục hoặc nặng hơn bạn nên liên hệ với bác sĩ.

Chuyển động nhanh và không kiểm soát của mắt (rung giật nhãn cầu).

Ngứa mắt, kèm chảy nước mắt hoặc có ghèn (viêm kết mạc).



Rất hiếm gặp (gặp ở 1 đến 10 trên 100.000 người sử dụng)

Thay đổi thông số xét nghiệm máu, bao gồm giảm số lượng hồng cầu (thiếu máu), giảm số lượng bạch cầu (giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt), giảm số lượng tiểu cầu, giảm số lượng tất cả các loại tế bào máu (giảm toàn thể huyết cầu) và bệnh tủy xương gọi là thiếu máu bất sản.

Ảo giác (thấy hoặc nghe thứ không có thật).

Lú lẫn.

Cảm giác lung lay hoặc không vững vàng khi đi lại.

Chuyển động không kiểm soát của cơ thể, co thắt cơ không kiểm soát tác động lên mắt, chứng múa giật múa vờn hoặc các chuyển động không kiểm soát khác của cơ thể như giật, run hoặc co cứng.

Ở bệnh nhân đã bị động kinh, tần suất động kinh có thể tăng lên.

Ở bệnh nhân đã bị Parkinson, triệu chứng có thể nặng hơn.

Phản ứng giống lupus (triệu chứng có thể bao gồm đau lưng hoặc đau khớp đôi khi có thể đi kèm với sốt và/ hoặc bệnh nói chung).

Chưa rõ tần suất

Bệnh xương bao gồm nhuyễn xương và loãng xương (làm xương mỏng hơn) và gãy xương. Bạn nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc được sỹ nếu bạn đang dùng thuốc chống động kinh dài hạn và có tiền sử loãng xương hoặc đang dùng steroid.

Ác mộng.

Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sĩ hoặc được sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc được sỹ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

Bác sĩ cần biết nếu bạn đang dùng các thuốc trị động kinh khác hoặc các bệnh tâm thần để đảm bảo bạn dùng đúng liều lamotrigin. Các thuốc này bao gồm:

- Oxcarbazepin, felbamat, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, topiramate hoặc zonisamide dùng để trị động kinh.
- Lithi, olanzapine hoặc aripiprazole dùng để trị các bệnh tâm thần.
- Bupropion dùng để trị các bệnh tâm thần hoặc cai thuốc lá.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc này.

Một số thuốc có thể tương tác với lamotrigin hoặc làm cho bệnh nhân dễ gặp tác dụng không mong muốn. Các thuốc này bao gồm:

- Valproate, carbamazepine, dùng để trị động kinh và các bệnh tâm thần.
- Phenytoin, primidone hoặc phenobarbital, dùng để trị động kinh.
- Risperidon, dùng để trị bệnh tâm thần.
- Thuốc dùng để trị nhiễm HIV (phối hợp lopinavir và ritonavir hoặc azatanavir và ritonavir).
- Biện pháp tránh thai hormon như thuốc tránh thai.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc này hoặc nếu bạn khởi đầu hoặc ngừng một thuốc nào đó.

Biện pháp tránh thai hormon (như thuốc tránh thai) có thể ảnh hưởng đến tác dụng của lamotrigin.

Bác sĩ có thể khuyên bạn sử dụng các biện pháp tránh thai hormon cụ thể hoặc các biện pháp tránh thai khác, như bao cao su, vòng tránh thai hoặc mũ tránh thai. Nếu bạn đang dùng các biện pháp tránh thai hormon như thuốc tránh thai, bác sĩ có thể cho bạn xét nghiệm máu để kiểm tra nồng độ lamotrigin. Nếu bạn đang dùng các biện pháp tránh thai hormon hoặc có ý định dùng, bạn nên hỏi ý kiến bác sĩ để biết biện pháp phù hợp cho mình.

Lamotrigin cũng có thể ảnh hưởng đến tác dụng biện pháp tránh thai hormon, mặc dù ảnh hưởng này ít khi làm giảm tác dụng của biện pháp tránh thai. Nếu bạn đang dùng biện pháp tránh thai

hormon và bạn thấy có sự thay đổi chu kỳ kinh nguyệt, như chảy máu hoặc nổi đốm quá mức giữa các chu kỳ kinh nguyệt, bạn nên thông báo bác sĩ vì đây có thể là dấu hiệu lamotrigin ảnh hưởng đến tác dụng của biện pháp tránh thai.

Sử dụng lamotrigin với thức ăn và đồ uống

Bạn có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên dùng một liều, không dùng gấp đôi liều để bù lại cho liều đã quên. Dùng liều tiếp theo như bình thường.

Nếu bạn quên dùng nhiều liều lamotrigin, bạn nên hỏi ý kiến bác sĩ để biết cách dùng thuốc trở lại.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Bạn cần phải dùng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo ngừng.

Nếu bạn có câu hỏi gì thêm, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất. Khi dùng quá liều bạn có thể gặp những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, có thể gây tử vong. Các triệu chứng bạn có thể gặp bao gồm:

- Chuyển động nhanh, không kiểm soát của mắt (rung giật nhãn cầu).
- Vụng về và thiếu phối hợp vận động, ảnh hưởng đến thăng bằng (mất đi равновесие).
- Thay đổi nhịp tim (được phát hiện trên điện tâm đồ).
- Mắt ý thức, động kinh (co giật) hoặc ngất xỉu.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Nếu bạn có vấn đề về thận.
- Nếu bạn từng bị phát ban sau khi dùng lamotrigin hoặc các thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực hoặc động kinh khác.
- Nếu bạn từng bị viêm màng não sau khi dùng lamotrigin.
- Nếu bạn đang dùng thuốc có chứa lamotrigin.

Nếu bạn gặp các vấn đề trên, bạn nên thông báo cho bác sĩ biết vì có thể lamotrigin không phù hợp cho bạn.

Thông tin về các phản ứng có thể đe dọa tính mạng

Một số ít bệnh nhân dùng lamotrigin có thể bị phản ứng dị ứng hoặc phản ứng da có thể đe dọa tính mạng, có thể tiến triển đến những biến chứng nghiêm trọng hơn nếu không được chữa trị.

Những phản ứng này bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân. Bạn cần biết những triệu chứng này để cẩn thận khi dùng lamotrigin.

Ý nghĩ tự làm hại bản thân hoặc tự tử

Thuốc chống động kinh được sử dụng để điều trị nhiều tình trạng khác nhau bao gồm động kinh và rối loạn lưỡng cực. Bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực đôi khi có ý nghĩ tự làm hại bản thân hoặc tự tử. Nếu bạn bị rối loạn lưỡng cực, bạn thường có suy nghĩ như vậy:

- Khi bạn mới bắt đầu điều trị.
- Nếu bạn từng có ý nghĩ tự làm hại bản thân hoặc tự tử.
- Nếu bạn dưới 25 tuổi.

Nếu bạn có suy nghĩ hoặc cảm giác buồn phiền, hoặc bạn cảm thấy triệu chứng tệ hơn hoặc có triệu chứng khi dùng lamotrigin, bạn nên đến gặp bác sĩ càng sớm càng tốt để được giúp đỡ. Bạn nên thông báo cho gia đình, người chăm sóc hoặc bạn thân rằng bạn bị có thể bị trầm cảm hoặc thay đổi cảm xúc đáng kể, và nhờ họ đọc tờ hướng dẫn sử dụng cũng như cho bạn biết nếu họ thấy lo lắng về tình trạng trầm cảm hoặc thay đổi hành vi của bạn.

Một số ít bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh như lamotrigin cũng có suy nghĩ tự làm hại bản thân hoặc tự tử. Nếu bạn có những suy nghĩ như vậy hãy đến gặp bác sĩ ngay.

Nếu bạn dùng lamotrigin để điều trị động kinh

Tình trạng co giật trong một số dạng động kinh có thể nặng hơn hoặc xảy ra thường xuyên hơn khi bạn dùng lamotrigin. Một số bệnh nhân có thể bị co giật nặng, dẫn đến các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng. Nếu bạn bị co giật thường xuyên hơn hoặc co giật nặng hơn khi dùng lamotrigin, bạn nên đến gặp bác sĩ càng sớm càng tốt.

Thuốc có chứa lactose, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đã từng được cho biết không dung nạp với bất cứ loại đường nào.

Thuốc có chứa polysorbate 80 có thể gây dị ứng.

Dùng thuốc cho trẻ em

Không nên dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi để điều trị rối loạn lưỡng cực. Thuốc chống trầm cảm và các bệnh tâm thần khác có thể làm tăng nguy cơ ý nghĩ hoặc hành vi tự tử ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Phụ nữ mang thai

Nếu bạn đang mang thai, nghĩ bạn có thể mang thai hoặc có ý định mang thai, bạn nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc được sỹ trước khi dùng thuốc.

Bạn không nên ngừng thuốc mà không hỏi ý kiến bác sĩ. Điều này đặc biệt quan trọng nếu bạn bị động kinh.

Mang thai có thể làm thay đổi hiệu quả của lamotrigin, vì vậy bạn có thể cần được xét nghiệm máu và thay đổi liều lamotrigin.

Có sự tăng nguy cơ khuyết tật bẩm sinh nhỏ, bao gồm sứt môi hoặc hở hàm ếch nếu người mẹ dùng lamotrigin được dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Bác sỹ có thể khuyên bạn dùng bổ sung acid folic nếu bạn có ý định mang thai và nếu bạn đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Nếu bạn đang cho con bú hoặc có ý định cho con bú, bạn nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc được sỹ trước khi dùng thuốc. Lamotrigin có thể tiết qua sữa và có thể ảnh hưởng đến con của bạn. Bác sỹ sẽ cho bạn biết nguy cơ và lợi ích của việc cho con bú khi đang dùng lamotrigin và sẽ kiểm tra con bạn thường xuyên nếu bạn quyết định cho con bú.

Lái xe và vận hành máy móc

Lamotrigin có thể gây nhìn đôi và chóng mặt. Không lái xe hoặc vận hành máy móc trừ khi bạn chắc chắn là không bị ảnh hưởng.

Nếu bạn bị động kinh, hỏi ý kiến bác sỹ về việc lái xe hoặc vận hành máy móc.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, được sỹ?

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc được sỹ.

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

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: N03AX09.

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh.

Lamotrigin là thuốc chống co giật thông qua cơ chế chặn kênh natri. Thuốc ngăn chặn sự dẫn truyền nơron và ức chế sự giải phóng glutamat (chất dẫn truyền thần kinh giữ vai trò quyết định trong khởi phát cơn động kinh).

Cơ chế vì sao lamotrigin có tác dụng trong rối loạn lưỡng cực chưa được biết rõ.

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Lamotrigin hấp thu nhanh và hoàn toàn từ ruột và không bị hiệu ứng vượt qua lần đầu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 2,5 giờ sau khi uống thuốc. Thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể kéo dài do ảnh hưởng của thức ăn nhưng lượng hấp thu không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Gắn kết với protein huyết tương khoảng 55%; rất hiếm gặp trường hợp gây độc tính khi thuốc bị đẩy ra khỏi protein huyết tương. Thể tích phân bố 0,92 - 1,22 L/kg.

Chuyển hóa

Enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa lamotrigin là UDP-glucuronyl transferase. Lamotrigin cảm ứng chuyển hóa của chính nó đến một mức độ nào đó phụ thuộc vào liều. Tuy nhiên, không có bằng chứng nào cho thấy lamotrigin gây ảnh hưởng đến dược động của thuốc khác và tài liệu cho thấy gần như không có tương tác nào xảy ra giữa lamotrigin và các thuốc chuyển hóa qua enzym cytochrome P450.

Thải trừ

Độ thanh thải huyết tương biểu kiến ở người bình thường là 30 mL/phút. Lamotrigin được đào thải dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp glucuronic trong nước tiểu. Dưới 10% được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Chỉ khoảng 2% lamotrigin được đào thải qua phân. Độ thanh thải và thời gian bán thải của thuốc không phụ thuộc vào liều. Thời gian bán thải biểu kiến của thuốc được ước tính khoảng 33 giờ (từ 14 đến 103 giờ). Thời gian bán thải của lamotrigin bị ảnh hưởng nhiều bởi các thuốc sử dụng chung.

3. CHỈ ĐỊNH

Động kinh

Người lớn và trẻ em trên 13 tuổi

- Đơn trị hay phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ hoặc toàn thể, bao gồm co cứng - co giật.
- Động kinh có liên quan đến hội chứng Lennox-Gastaut. Lamotrigin được sử dụng trong điều trị phối hợp nhưng có thể sử dụng là thuốc chống động kinh ban đầu trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi

- Phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ hay toàn thể, bao gồm co cứng - co giật và co giật do hội chứng Lennox-Gastaut.
- Đơn trị động kinh cơn vắng ý thức.

Rối loạn lưỡng cực

Người lớn trên 18 tuổi

- Phòng ngừa giai đoạn trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực chủ yếu trải qua giai đoạn trầm cảm.
- Lamotrigin không được chỉ định cho điều trị cấp tính giai đoạn hưng phấn hay trầm cảm.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Tái sử dụng lamotrigin

Bác sĩ kê đơn nên cân nhắc tăng剂量 đến liều duy trì của lamotrigin khi bắt đầu điều trị lại với

lamotrin sau khi bệnh nhân ngưng sử dụng thuốc vì bất kì lý do nào, vì nguy cơ nỗi ban nghiêm trọng khi sử dụng liều cao ban đầu và vượt quá liều được chỉ định của lamotrin. Khoảng cách so với liều trước càng xa thì càng nên cân nhắc tăng đến liều duy trì của lamotrin. Khi thời gian ngưng sử dụng lamotrin vượt quá 5 lần thời gian bán thải của thuốc, lamotrin nên được tăng đến liều duy trì theo lịch phù hợp.

Không khuyến cáo sử dụng lại lamotrin khi trước đó bệnh nhân bị ban da do dùng lamotrin trừ khi nguy cơ không đáng kể so với lợi ích của thuốc.

Động kinh

Khi các thuốc chống động kinh/ thuốc khác được thêm vào hoặc ngưng sử dụng trong quá trình điều trị với lamotrin, cân nhắc về tác động của các thuốc này đến dược động học của lamotrin.

Người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên.

Tuần 1 + 2	Tuần 3 + 4	Liều duy trì thông thường
Đơn trị:		
25 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	50 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	100 - 200 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 50 - 100 mg mỗi 1 - 2 tuần. Liều duy trì tối đa 500 mg/ ngày.
Điều trị phối hợp với valproat (chất ức chế glucuronic hóa lamotrin):		
12,5 mg/ ngày (25 mg mỗi 2 ngày)	25 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	100 - 200 mg/ ngày (chia 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 25 - 50 mg mỗi 1 - 2 tuần.
Điều trị phối hợp không có valproat nhưng có các chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrin:		
50 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	100 mg/ ngày (chia 2 lần/ ngày)	200 - 400 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 100 mg mỗi 1 - 2 tuần. Liều duy trì tối đa 700 mg/ ngày.
Điều trị phối hợp không có valproat và chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrin (Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ ritonavir):		
50 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	100 mg/ ngày (chia 2 lần/ ngày)	100 - 200 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 50 - 100 mg mỗi 1 - 2 tuần.
Điều trị phối hợp với chất không rõ có tương tác được động với lamotrin hay không: Chỉnh liều tương tự phác đồ điều trị phối hợp có valproat.		

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi - Phác đồ điều trị khuyến cáo cho bệnh động kinh

Tuần 1 + 2	Tuần 3 + 4	Liều duy trì thông thường
Đơn trị:		
0,3 mg/ kg/ ngày (1 - 2 lần/ ngày)	0,6 mg/ kg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày)	1 - 15 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 0,6 mg/ kg/ ngày mỗi 1 - 2 tuần. Liều duy trì tối đa là 200 mg/ ngày.

Điều trị phối hợp với valproat (chất ức chế glucuronic hóa lamotrigin):

0,15 mg/ kg/ ngày (1 lần/ ngày)	0,3 mg/ kg/ ngày (1 lần/ ngày)	1 - 5 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 0,3 mg/ kg/ ngày mỗi 1 - 2 tuần Liều duy trì tối đa là 200 mg/ ngày.
------------------------------------	-----------------------------------	--

Điều trị phối hợp không có valproat nhưng có các chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin:

0,6 mg/ kg/ ngày (chia 2 lần/ ngày)	1,2 mg/ kg/ ngày (2 lần/ ngày)	5 - 15 mg/ kg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 1,2 mg/ kg/ ngày mỗi 1 - 2 tuần Liều duy trì tối đa là 400 mg/ ngày.
--	-----------------------------------	---

Điều trị phối hợp không có valproat và chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin (Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ ritonavir):

0,3 mg/ kg/ ngày (1 - 2 lần/ ngày)	0,6 mg/ kg/ ngày (1 - 2 lần/ ngày)	1 - 10 mg/ kg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng tăng liều tối đa 0,6 mg/ kg/ ngày mỗi 1 - 2 tuần Liều duy trì tối đa là 200 mg/ ngày.
---------------------------------------	---------------------------------------	---

Điều trị phối hợp với chất không rõ có tương tác dược động với lamotrigin hay không:

Chỉnh liều tương tự phác đồ điều trị phối hợp có valproat.

Để đảm bảo hiệu quả điều trị nên theo dõi cân nặng của trẻ và chỉnh liều theo cân nặng. Bệnh nhân tuổi từ 2 đến 6 tuổi, nên chọn liều duy trì là giới hạn trên của liều khuyến cáo.

Nếu động kinh có thể kiểm soát với phác đồ điều trị phối hợp, có thể ngưng thuốc chống động kinh và bắt đầu đơn trị bằng lamotrigin.

Trẻ em dưới 2 tuổi

Dữ liệu về hiệu quả và an toàn của lamotrigin trong phối hợp điều trị động kinh cục bộ ở trẻ em từ 1 tháng đến 2 tuổi còn hạn chế. Không có dữ liệu ở trẻ em dưới 1 tháng tuổi. Do đó lamotrigin không nên sử dụng cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Rối loạn lưỡng cực

Vì nguy cơ nỗi ban không nên sử dụng quá liều được chỉ định.

Người lớn trên 18 tuổi - mức tăng liều khuyến cáo để đạt liều duy trì trong điều trị rối loạn lưỡng cực.

Tuần 1 + 2	Tuần 3 + 4	Tuần 5	Liều ổn định mục tiêu (tuần 6)*
+ Đơn trị hoặc phối hợp không có valproat và chất cảm ứng hoặc ức chế glucuronic hóa lamotrigin:			
25 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	50 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày)	100 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày)	200 mg/ ngày - liều mục tiêu thông thường. (chia 1 - 2 lần/ ngày) Khoảng liều 100 - 400 mg/ ngày sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng.

+ Điều trị phối hợp với valproat (chất ức chế quá trình glucuronic hóa lamotrigin):			
12,5 mg/ ngày (25 mg dùng cách ngày)	25 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	50 mg/ ngày (chia 1 - 2 lần/ ngày)	100 mg/ ngày - liều mục tiêu thông thường. Liều tối đa 200 mg/ ngày có thể sử dụng dựa trên đáp ứng lâm sàng.
+ Điều trị phối hợp không có valproat nhưng có các chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin (Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ ritonavir):			
50 mg/ ngày (1 lần/ ngày)	100 mg/ ngày (chia 2 lần/ ngày)	200 mg/ ngày (chia 2 lần/ ngày)	300 mg/ ngày trong tuần thứ 6, nếu cần tăng đến liều mục tiêu thông thường 400 mg/ ngày ở tuần thứ 7 (chia 2 lần/ ngày).
+ Điều trị phối hợp với chất không rõ có tương tác dược động với lamotrigin hay không: Chỉnh liều tương tự phác đồ điều trị phối hợp có valproat.			

*Liều ổn định mục tiêu sẽ khác nhau tùy theo đáp ứng lâm sàng.

Người lớn trên 18 tuổi - Hiệu chỉnh liều ổn định duy trì hàng ngày sau khi ngưng sử dụng các thuốc khác trong điều trị rối loạn lưỡng cực.

Khi đạt liều ổn định duy trì hàng ngày, có thể ngưng sử dụng các thuốc khác theo liệu trình dưới đây

Liều ổn định duy trì lamotrigin hiện tại	Tuần 1 (bắt đầu sau khi ngưng thuốc khác)	Tuần 2	Tuần 3 trở đi*
+ Ngưng sử dụng valproat (tăng gấp đôi liều hiện tại, không vượt quá 100 mg/tuần)			
100 mg/ ngày	200 mg/ ngày	Duy trì liều này (200 mg/ ngày) (chia 2 lần/ ngày)	
200 mg/ ngày	300 mg/ ngày	400 mg/ ngày	Duy trì liều này (400 mg/ ngày)
+ Ngưng sử dụng các chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin (Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ ritonavir)			
400 mg/ ngày	400 mg/ ngày	300 mg/ ngày	200 mg/ ngày
300 mg/ ngày	300 mg/ ngày	225 mg/ ngày	150 mg/ ngày
200 mg/ ngày	200 mg/ ngày	150 mg/ ngày	100 mg/ ngày
+ Ngưng sử dụng các thuốc không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể quá trình glucuronic hóa lamotrigin			
Duy trì liều mục tiêu đạt được (200 mg/ ngày; chia làm 2 lần) (khoảng liều 100 - 400 mg/ ngày)			
+ Điều trị phối hợp với chất không rõ có tương tác dược động với lamotrigin hay không: Duy trì liều lamotrigin hiện tại và hiệu chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng.			

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

Người lớn trên 18 tuổi - hiệu chỉnh liều lamotrigin hàng ngày sau khi sử dụng thêm thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực khác.

Không có kinh nghiệm lâm sàng trong việc hiệu chỉnh liều hàng ngày lamotrigin sau khi sử dụng thêm thuốc khác. Tuy nhiên, dựa trên nghiên cứu các thuốc khác, có thể sử dụng như sau:

Liều ổn định lamotrigin hiện tại	Tuần 1 (bắt đầu sau khi thêm thuốc khác)	Tuần 2	Tuần 3 trở đi
+ Sử dụng thêm valproat			
200 mg/ ngày	100 mg/ ngày	Duy trì liều này (100 mg/ ngày)	
300 mg/ ngày	150 mg/ ngày	Duy trì liều này (150 mg/ ngày)	
400 mg/ ngày	200 mg/ ngày	Duy trì liều này (200 mg/ ngày)	
+ Sử dụng thêm các chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin (Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ ritonavir) ở bệnh nhân không sử dụng valproat			
200 mg/ ngày	200 mg/ ngày	300 mg/ ngày	400 mg/ ngày
150 mg/ ngày	150 mg/ ngày	225 mg/ ngày	300 mg/ ngày
100 mg/ ngày	100 mg/ ngày	150 mg/ ngày	200 mg/ ngày
+ Sử dụng thêm các thuốc ức chế hoặc cảm ứng không đáng kể quá trình glucuronic hóa lamotrigin			
Duy trì liều mục tiêu đạt được (200 mg/ ngày; khoảng liều 100 - 400 mg/ ngày)			
+ Điều trị phối hợp với chất không rõ có tương tác dược động với lamotrigin hay không: Chỉnh liều tương tự phác đồ điều trị phối hợp có valproat.			

Ngưng sử dụng lamotrigin ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực: Trong thử nghiệm lâm sàng, tần suất, mức độ nghiêm trọng hoặc loại tác dụng không mong muốn không tăng lên sau khi ngừng lamotrigin so với giả dược. Do đó, bệnh nhân có thể ngừng lamotrigin mà không cần giảm liều.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Lamotrigin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Đối tượng đặc biệt

Phụ nữ dùng thuốc tránh thai: Có thể làm tăng độ thanh thải của lamotrigin khoảng 2 lần, dẫn đến giảm nồng độ lamotrigin. Cần tăng liều lamotrigin lên gấp 2 lần. Trong tuần không sử dụng thuốc tránh thai, nồng độ lamotrigin tăng gấp 2 lần, làm tăng nguy cơ gây ra tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều. Do đó, cần nhắc sử dụng thuốc tránh thai không có tuần nghỉ (ví dụ: ví dụ thuốc tránh thai hormon sử dụng liên tục hoặc sử dụng phương pháp tránh thai không hormon).

Bắt đầu sử dụng thuốc tránh thai hormon ở bệnh nhân đang sử dụng ổn định lamotrigin và không sử dụng chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin: Liều duy trì lamotrigin trong hầu hết các trường hợp đều cần phải tăng lên 2 lần. Khi bắt đầu sử dụng thuốc tránh thai hormon, tăng liều lamotrigin 50 - 100 mg/tuần theo đáp ứng lâm sàng. Đo nồng độ lamotrigin huyết thanh trước và sau khi sử dụng thuốc tránh thai hormon để đảm bảo nồng độ lamotrigin được duy trì. Điều chỉnh liều lamotrigin nếu cần. Đối với phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai hormon có 1 tuần nghỉ, nồng độ lamotrigin huyết thanh nên được đo trong tuần thứ 3 có sử dụng thuốc tránh thai, ví dụ ngày 15 - 21 chu kỳ sử dụng thuốc. Cân nhắc sử dụng thuốc tránh thai không có tuần nghỉ.

Ngưng sử dụng thuốc tránh thai hormon ở bệnh nhân đang sử dụng ổn định lamotrigin và không sử dụng chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin: Liều duy trì lamotrigin ở hầu hết các trường hợp cần giảm 50%. Nên giảm dần liều lamotrigin 50 - 100 mg/tuần (tỉ lệ không vượt quá 25% tổng liều trong tuần) trong vòng 3 tuần, trừ khi có chỉ định lâm sàng nào khác. Đo nồng độ lamotrigin huyết thanh trước và sau khi sử dụng thuốc tránh thai hormon để đảm bảo nồng độ lamotrigin được duy trì. Ở phụ nữ muốn ngưng sử dụng thuốc tránh thai hormon có 1 tuần nghỉ, nồng độ lamotrigin huyết thanh nên được đo trong tuần thứ 3 điều trị tích cực, ví dụ ngày 15 - 21 chu kỳ sử dụng thuốc. Không nên lấy mẫu xét nghiệm nồng độ lamotrigin trong vòng 1 tuần đầu sau khi ngưng thuốc.

Bắt đầu sử dụng lamotrigin ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc tránh thai hormon: Hiệu chỉnh liều theo liều khuyến cáo thông thường trong tờ hướng dẫn sử dụng này.

Bắt đầu hoặc ngưng sử dụng thuốc tránh thai hormon ở bệnh nhân đang sử dụng ổn định lamotrigin và chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa lamotrigin: Không yêu cầu điều chỉnh đến liều duy trì khuyến cáo của lamotrigin.

Sử dụng với atazanavir/ ritonavir: Không cần điều chỉnh liều khi dùng thêm lamotrigin ở bệnh nhân đang dùng atazanavir/ ritonavir.

Ở bệnh nhân đang dùng lamotrigin liều duy trì và không dùng chất cảm ứng quá trình glucuronic hóa, có thể tăng liều lamotrigin khi dùng thêm atazanavir/ ritonavir, hoặc giảm liều nếu ngưng sử dụng atazanavir/ ritonavir. Kiểm soát nồng độ lamotrigin huyết tương trước và trong 2 tuần sau khi bắt đầu sử dụng hoặc ngưng atazanavir/ ritonavir để đánh giá việc điều chỉnh liều lamotrigin có thật sự cần thiết.

Sử dụng với lopinavir/ ritonavir: Tương tự như với atazanavir/ ritonavir.

Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không cần hiệu chỉnh liều.

Suy thận: Thận trọng khi sử dụng lamotrigin cho bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, liều khởi đầu lamotrigin nên dựa trên các thuốc bệnh nhân đang sử dụng; giảm liều duy trì có thể hiệu quả ở bệnh nhân giảm chức năng thận nặng.

Suy gan: Ban đầu, khoảng tăng liều và liều duy trì nên giảm xuống 50% ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) và 75% ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Khoảng tăng liều và liều duy trì nên được điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với lamotrigin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ban da

Đã có báo cáo phản ứng trên da nghiêm trọng, thường xảy ra trong 8 tuần đầu tiên điều trị với lamotrigin. Đa số ban da nhẹ và tự khỏi, tuy nhiên ban da nghiêm trọng cần nhập viện và ngưng sử dụng lamotrigin cũng đã được báo cáo. Các ban da có khả năng đe dọa đến tính mạng như hội chứng Steven-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (DRESS), hay gọi chung là hội chứng quá mẫn (HSS).

Ban da nghiêm trọng xảy ra ở trẻ em nhiều hơn người lớn. Ở trẻ em, triệu chứng của ban da có thể nhầm lẫn với nhiễm trùng, bác sĩ nên cân nhắc khả năng gây ra ban da và sốt trong 8 tuần đầu sử dụng lamotrigin.

Ngoài ra, nguy cơ ban da tương quan nhiều với:

- Liều khởi đầu cao và khoảng tăng liều lamotrigin vượt quá khuyến cáo.
- Sử dụng chung với valproat.

Thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng hay ban da với các thuốc khác vì khả năng bị ban da không nghiêm trọng ở các bệnh nhân này sau khi điều trị với lamotrigin tăng gấp 3 lần.

Tất cả bệnh nhân (người lớn và trẻ em) bị ban da nên được đánh giá tình trạng ngay và ngưng thuốc trừ khi ban da không do lamotrigin. Không nên bắt đầu điều trị lại với lamotrigin ở bệnh nhân đã từng ngưng lamotrigin do ban da trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Nếu bệnh

nhân bị SJS, TEN hoặc DRESS khi sử dụng lamotrigin, không được điều trị lại với lamotrigin. Ban da là một phần của hội chứng quá mẫn đi kèm với các triệu chứng toàn thể khác bao gồm sốt, sưng hạch lympho, phù mặt, bất thường huyết học và gan, viêm não vô khuẩn. Hội chứng biểu hiện ở nhiều mức độ và có thể, hiếm khi, dẫn đến đông máu nội mạch lan tỏa và suy đa cơ quan. Chú ý ghi nhận các biểu hiện sớm của quá mẫn (ví dụ sốt, sưng hạch lympho) mặc dù chưa xuất hiện ban da. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng này xuất hiện, bệnh nhân nên được đánh giá tình trạng ngay và ngưng lamotrigin nếu không tìm ra được nguyên nhân.

Viêm não vô khuẩn biến mất khi ngưng thuốc trong hầu hết các trường hợp, nhưng tái lại trong một số trường hợp sử dụng lại lamotrigin. Sử dụng lại lamotrigin làm các triệu chứng xuất hiện lại nhanh và thường nghiêm trọng hơn. Không nên điều trị lại lamotrigin ở bệnh nhân đã ngưng thuốc do viêm não vô khuẩn do sử dụng lamotrigin.

Làm xáu đi tình trạng lâm sàng và nguy cơ tự tử

Ý nghĩ và hành vi tự tử đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với thuốc với các chỉ định khác nhau. Sử dụng thuốc có nguy cơ làm tăng nhẹ ý nghĩ và hành vi tự tử. Cơ chế vẫn chưa rõ và không ngoại trừ khả năng do lamotrigin. Do đó, bệnh nhân nên được kiểm soát dấu hiệu ý nghĩ và hành vi tự tử và điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên tìm tư vấn y tế khi dấu hiệu của ý nghĩ hoặc hành vi tự tử xuất hiện.

Ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, làm xáu đi các triệu chứng trầm cảm và/ hoặc tự tử có thể xảy ra khi có hoặc không dùng thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực, bao gồm lamotrigin. Do đó bệnh nhân sử dụng lamotrigin để điều trị rối loạn lưỡng cực nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm sàng (bao gồm sự xuất hiện các triệu chứng mới) và tự tử, đặc biệt khi bắt đầu điều trị, hoặc thay đổi liều. Những người đã từng có hành vi và ý nghĩ tự tử, người trẻ tuổi và bệnh nhân biểu hiện nhiều ý nghĩ tự tử trước khi bắt đầu điều trị, có nguy cơ cao hơn và nên được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Cân nhắc thay đổi phác đồ điều trị, bao gồm khả năng ngưng thuốc ở bệnh nhân có tình trạng lâm sàng xáu đi (bao gồm sự xuất hiện các triệu chứng mới) và/hoặc xuất hiện ý nghĩ/hành vi tự tử, đặc biệt nếu triệu chứng nghiêm trọng, đột ngột khởi phát, hoặc không thuộc các triệu chứng hiện có của bệnh nhân.

Thuốc tránh thai hormon

Tác động của thuốc tránh thai hormon trên hiệu quả lamotrigin: Sử dụng phối hợp ethinyloestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) làm tăng độ thanh thải của lamotrigin khoảng 2 lần, làm giảm nồng độ lamotrigin dẫn đến mất kiểm soát chứng co giật. Sau khi hiệu chỉnh liều, liều duy trì lamotrigin nên tăng lên (khoảng 2 lần) trong hầu hết các trường hợp để đảm bảo hiệu quả điều trị tối đa. Khi ngừng thuốc tránh thai hormon, độ thanh thải lamotrigin giảm một nửa. Nồng độ lamotrigin tăng lên làm tăng tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều.

Ở bệnh nhân chưa sử dụng chất cảm ứng quá trình glucuronic và đang sử dụng thuốc tránh thai hormon bao gồm 1 tuần nghỉ, nồng độ lamotrigin sẽ tăng dần trong tuần nghỉ. Sự thay đổi nồng độ lamotrigin có thể gây ra tác dụng không mong muốn. Do đó, cân nhắc sử dụng thuốc tránh thai không có tuần nghỉ (thuốc tránh thai hormon liên tục hoặc phương pháp không hormon).

Tương tác giữa các thuốc tránh thai đường uống hay liệu pháp thay thế hormon với lamotrigin chưa được nghiên cứu dù các thuốc này ảnh hưởng đến dược động học lamotrigin tương tự nhau.

Tác động của lamotrigin trên hiệu quả thuốc tránh thai hormon: Khi sử dụng lamotrigin với một thuốc tránh thai hormon (phối hợp ethinyloestradiol/levonorgestrel), có sự gia tăng đáng kể độ thanh thải và thay đổi FSH và LH huyết tương. Chưa rõ tác động của các thay đổi này trên sự rụng trứng. Tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng làm giảm hiệu quả thuốc tránh thai. Do đó, bệnh nhân nên báo cáo ngay các thay đổi về kinh nguyệt cho bác sĩ, ví dụ rong kinh.

Dihydrofolat reductase

Lamotrigin ức chế nhẹ dihydrofolic acid reductase, vì thế có khả năng ảnh hưởng đến chuyển hóa folat trong quá trình điều trị lâu dài. Tuy nhiên, lamotrigin không làm thay đổi nồng độ hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu, hoặc nồng độ folat tể bào hồng cầu hoặc huyết tương sau 1 năm hoặc nồng độ folat tể bào hồng cầu sau 5 năm.

Suy thận

Nghiên cứu sử dụng đơn liều ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, nồng độ lamotrigin huyết tương không thay đổi đáng kể. Tuy nhiên, có sự gia tăng quá trình glucuronic hóa; thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về tác động của lamotrigin trên quá trình sinh trưởng, phát triển giới tính và nhận thức, cảm xúc và hành vi ở trẻ em.

Động kinh

Như các thuốc khác, ngưng lamotrigin đột ngột có thể gây phản ứng ngược. Trừ trường hợp liên quan đến sự an toàn của thuốc (như ban da) thì phải ngừng ngay thuốc.

Đã có báo cáo co giật nghiêm trọng bao gồm tình trạng động kinh toàn thể có thể dẫn đến tiêu cơ vân, suy đa cơ quan và đông máu nội mạch lan tỏa, đôi khi dẫn đến tử vong. Các ca tương tự cũng xảy ra khi sử dụng lamotrigin.

Tần suất co giật có thể tăng lên thay vì cải thiện trên lâm sàng. Ở bệnh nhân bị nhiều hơn một loại co giật, nên đánh giá lợi ích việc kiểm soát loại co giật này nếu tình trạng của loại co giật khác ngày càng xấu đi.

Động kinh giật rung cơ có thể nặng hơn khi sử dụng lamotrigin.

Rối loạn lưỡng cực

Trẻ em dưới 18 tuổi: Điều trị trầm cảm làm tăng nguy cơ ý nghĩ và hành vi tự tử ở trẻ em và thanh thiếu niên bị rối loạn trầm cảm và các rối loạn tâm lý khác.

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa polysorbate 80 có thể gây dị ứng.

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

Ở phụ nữ đang điều trị động kinh, không nên ngưng thuốc đột ngột do có thể bị phản ứng ngược và ảnh hưởng nghiêm trọng đến mẹ và thai nhi. Nên sử dụng đơn trị ngay khi có thể vì sử dụng nhiều thuốc có thể dẫn đến nguy cơ bất thường bẩm sinh hơn đơn trị.

Phụ nữ có thai

Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả điều trị.

Do úc chế nhẹ dihydrofolic acid reductase nên có thể làm tăng nguy cơ tổn thương cơ tim thai nhi. Nên sử dụng acid folic khi có ý định mang thai và trong thai kì.

Nồng độ lamotrigin có thể giảm trong thai kì, làm giảm hiệu quả kiểm soát co giật. Sau khi sinh, nồng độ lamotrigin tăng nhanh trở lại, có thể gây ra tác dụng không mong muốn. Theo dõi nồng độ và tác dụng không mong muốn của lamotrigin trước, trong và sau khi mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Lamotrigin qua được sữa mẹ, nồng độ trong sữa mẹ có thể lên đến 50% và có thể gây ra tác dụng dược lý ở trẻ. Cần nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng cho bà mẹ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Thí nghiệm trên động vật không cho thấy ảnh hưởng đến quá trình sinh sản.

Ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Vì đáp ứng của mỗi người với thuốc chống động kinh khác nhau, nên khuyên bệnh nhân dùng lamotrigin thông báo cho bác sĩ những vấn đề gặp phải khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Chưa có nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Lamotrigin có thể gây các tác dụng không mong muốn lên hệ thần kinh như chóng mặt và nhìn đôi nên cần thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân lái xe hoặc vận hành máy móc.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

UDP-glucuronyl đã được xác định là enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa lamotrigin. Chưa có bằng chứng lamotrigin gây cảm ứng hoặc úc chế đáng kể trên lâm sàng các enzym chuyển hóa oxy hóa thuốc, và thường không có tương tác giữa lamotrigin và thuốc chuyển hóa bởi enzym

cytochrom P450. Lamotrigin có thể cảm ứng chuyển hóa của chính nó nhưng tác dụng ít và thường không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng.

Thuốc ức chế đáng kể sự glucuronic hóa lamotrigin: Valproat.

Thuốc cảm ứng đáng kể sự glucuronic hóa lamotrigin: Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ ritonavir, phối hợp ethinyloestradiol/ levonorgestrel, atazanavir/ ritonavir.

Thuốc không ức chế hoặc cảm ứng sự glucuronic hóa lamotrigin: Oxacarbazepin, felbamat, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, topiramat, zonisamid, lithi, bupropion, olanzapin, aripiprazol.

Tương tác liên quan đến các thuốc chống động kinh khác

Valproat ức chế sự glucuronic hóa lamotrigin, làm giảm chuyển hóa lamotrigin và tăng thời gian bán thải trung bình của lamotrigin gần gấp 2 lần. Ở bệnh nhân dùng chung lamotrigin và valproat, nên dùng phác đồ điều trị phù hợp.

Một số thuốc chống động kinh nhất định (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital và primidon) cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc ở gan, cảm ứng sự glucuronic hóa lamotrigin và tăng chuyển hóa lamotrigin. Ở bệnh nhân dùng chung lamotrigin với phenytoin, carbamazepin, phenobarbital và primidon, nên dùng phác đồ điều trị phù hợp.

Đã có báo cáo biến chứng trên hệ thần kinh trung ương bao gồm chóng mặt, mất điều hòa, nhìn đôi, nhìn mờ và buồn nôn ở bệnh nhân dùng carbamazepin sau khi dùng lamotrigin. Các biến chứng này thường khởi khi giảm liều carbamazepin. Ảnh hưởng tương tự cũng được thấy khi nghiên cứu dùng chung lamotrigin và oxcarbazepin ở người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng chưa có nghiên cứu giảm liều.

Đã có báo cáo giảm nồng độ lamotrigin khi dùng chung lamotrigin với oxcarbazepin. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tiền cứu, oxcarbazepin 1200 mg và lamotrigin 200 mg không làm thay đổi chuyển hóa của nhau. Vì vậy ở bệnh nhân dùng chung oxcarbazepin và lamotrigin, phác đồ điều trị hỗ trợ với lamotrigin không kèm valproat và không kèm thuốc cảm ứng glucuronic hóa lamotrigin nên được sử dụng.

Trong nghiên cứu ở đối tượng khỏe mạnh, sử dụng chung lamotrigin (100 mg x 2 lần/ ngày) và felbamat (1200 mg x 2 lần/ ngày) trong 10 ngày cho thấy không có ảnh hưởng trên dược động học của lamotrigin.

Dựa trên phân tích hồi cứu nồng độ huyết tương ở bệnh nhân dùng lamotrigin cùng và không vùng với gabapentin, gabapentin không làm thay đổi độ thanh thải biểu kiến của lamotrigin.

Khả năng tương tác giữa lamotrigin và levetiracetam được đánh giá dựa trên nồng độ huyết thanh của cả hai thuốc trong một thử nghiệm lâm sàng. Thông tin cho thấy lamotrigin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam và ngược lại.

Nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định của lamotrigin không bị ảnh hưởng khi dùng chung pregabalin (200 mg x 3 lần/ ngày). Không có tương tác dược động học giữa lamotrigin và pregabalin.

Dùng chung lamotrigin và topiramat không làm thay đổi nồng độ huyết tương lamotrigin. Lamotrigin làm tăng nồng độ topiramat 15%.

Trong nghiên cứu ở bệnh nhân động kinh dùng chung lamotrigin (150 - 500 mg/ ngày) và zonisamid (200 - 400 mg/ ngày) trong 35 ngày, không có ảnh hưởng đáng kể trên dược động học của lamotrigin.

Mặc dù có sự thay đổi nồng độ huyết tương của các thuốc chống động kinh khác được báo cáo, nghiên cứu cho thấy không có bằng chứng lamotrigin ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương khi dùng chung. Bằng chứng từ thử nghiệm *in vitro* cho thấy lamotrigin không thay thế các thuốc chống động kinh khác khỏi vị trí gắn kết protein.

Tương tác liên quan đến thuốc tác động trên tâm thần khác

Dược động học của lithi sau khi dùng 2 g lithi gluconat khan 2 lần/ ngày trong 6 ngày không bị thay đổi khi dùng chung với lamotrigin 100 mg.

Liều lặp lại bupropion đường uống không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamotrigin liều đơn và chỉ làm tăng nhẹ AUC của lamotrigin glucuronid.

Trong một nghiên cứu ở người lớn khỏe mạnh, olanzapin 15 mg làm giảm AUC và C_{max} của lamotrigin tương ứng trung bình 24% và 20%. Ảnh hưởng này thường không có ý nghĩa lâm sàng. Lamotrigin 200 mg không ảnh hưởng được động học olanzapin.

Liều lặp lại lamotrigin 400 mg đường uống không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đến được động học của liều đơn risperidon 2 mg.

Trong nghiên cứu ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực dùng lamotrigin (100 - 400 mg/ ngày), liều aripiprazol được tăng từ 10 mg/ ngày lên liều mục tiêu 30 mg/ ngày trong vòng 7 ngày và tiếp tục dùng 1 lần/ ngày trong 7 ngày tiếp theo. C_{max} và AUC của lamotrigin giảm trung bình khoảng 10%. Ảnh hưởng này thường không gây hậu quả lâm sàng.

Thử nghiệm *in vitro* cho thấy sự hình thành chất chuyển hóa chính của lamotrigin, 2-N-glucuronic, bị ức chế tối thiểu khi dùng chung với amitriptylin, bupropion, clonazepam, haloperidol hoặc lorazepam. Những thử nghiệm này cũng cho thấy sự chuyển hóa của lamotrigin thường không bị ức chế bởi clozapin, fluoxatin, phenelzin, risperidon, sertraline hoặc trazodon.Thêm vào đó, nghiên cứu chuyển hóa của bufuralol sử dụng vi lạp thể gan người cho thấy lamotrigin không làm giảm độ thanh thải của thuốc chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6.

Tương tác liên quan đến thuốc tránh thai hormon

Ảnh hưởng của thuốc tránh thai hormon lên được động học lamotrigin

Trong thử nghiệm sử dụng phối hợp thuốc tránh thai đường uống ethynodiol/levonorgestrel 30 µg/ 150 µg, độ thanh thải của lamotrigin tăng khoảng 2 lần khi dùng chung, gây giảm AUC và C_{max} tương ứng trung bình 52% và 39%. Nồng độ huyết thanh lamotrigin tăng trong giai đoạn không sử dụng thuốc tránh thai, với nồng độ cao gấp khoảng 2 lần so với nồng độ khi điều trị phối hợp. Không cần phải hiệu chỉnh hướng dẫn tăng liều khuyến cáo cho lamotrigin dựa trên việc sử dụng thuốc tránh thai hormon, nhưng liều duy trì lamotrigin cần được tăng lên hoặc giảm xuống trong hầu hết trường hợp khởi đầu hoặc ngừng sử dụng thuốc tránh thai đường uống.

Ảnh hưởng của lamotrigin lên được động học thuốc tránh thai hormon

Trong một nghiên cứu, liều ở trạng thái ổn định lamotrigin 300 mg không ảnh hưởng đến được động học của thành phần ethynodiol của thuốc tránh thai đường uống. Có sự tăng nhẹ độ thanh thải của thành phần levonorgestrel, gây giảm AUC và C_{max} levonorgestrel tương ứng 19% và 12%. Kiểm tra nồng độ huyết thanh của FSH, LH và estradiol cho thấy giảm tác dụng ức chế hormon buồng trứng ở một số phụ nữ, mặc dù kiểm tra nồng độ progesteron huyết thanh cho thấy không có bằng chứng hormon của sự rụng trứng. Ảnh hưởng của sự tăng nhẹ độ thanh thải levonorgestrel, và thay đổi nồng độ huyết thanh FSH và LH lên sự rụng trứng còn chưa rõ. Ảnh hưởng của lamotrigin liều không phải 300 mg/ ngày chưa được nghiên cứu và chưa có nghiên cứu với các thuốc tránh thai hormon khác.

Tương tác liên quan đến các thuốc khác

Rifampicin tăng độ thanh thải của lamotrigin và giảm thời gian bán thải lamotrigin do cảm ứng các enzym gan chịu trách nhiệm cho quá trình glucuronic hóa. Ở bệnh nhân dùng phối hợp rifampicin và lamotrigin, nên dùng phác đồ điều trị phù hợp.

Lopinavir/ ritonavir làm giảm nồng độ huyết tương lamotrigin còn một nửa, do cảm ứng sự glucuronic hóa. Ở bệnh nhân dùng phối hợp lopinavir/ ritonavir và lamotrigin, nên dùng phác đồ điều trị phù hợp.

Atazanavir/ ritonavir (300 mg/ 100 mg) dùng trong 9 ngày làm giảm AUC huyết tương và C_{max} lamotrigin (liều đơn 100 mg) tương ứng trung bình 32% và 6%. Ở bệnh nhân dùng phối hợp atazanavir/ ritonavir và lamotrigin, nên dùng phác đồ điều trị phù hợp.

Thông tin đánh giá *in vitro* cho thấy lamotrigin là một chất ức chế OCT 2 ở nồng độ có tác dụng lâm sàng, nhưng chất chuyển hóa N(2)-glucuronic không có tính chất này. Sử dụng chung lamotrigin với các thuốc thải trừ qua thận, là chất nền của OCT 2 (như metformin, gabapentin và vareniclin), có thể gây tăng nồng độ huyết tương của những thuốc này.

Chưa rõ những tương tác này có ảnh hưởng trên lâm sàng hay không nhưng nên cẩn thận ở bệnh nhân dùng chung lamotrigin với những thuốc này.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn phân theo tần suất và hệ cơ quan

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Thần kinh: Nhức đầu.

Da và mô dưới da: Phát ban da.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Tâm thần: Hung hăng, khó chịu.

Thần kinh: Buồn ngủ, chóng mặt, run, mất ngủ, kích động.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khô miệng.

Cơ xương và mô liên kết: Đau khớp.

Toàn thân và đường sử dụng: Mệt mỏi, đau, đau lưng.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Thần kinh: Mất điều hòa.

Thị giác: Nhìn đôi, nhìn mờ.

Da và mô dưới da: Rụng tóc.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Thần kinh: Rung giật nhăn cầu, viêm màng não vô trùng.

Thị giác: Viêm kết mạc.

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Máu và hệ bạch huyết: Bất thường huyết học bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt.

Miễn dịch: Hội chứng quá mẫn (bao gồm triệu chứng như sốt, sưng hạch bạch huyết, phù mặt, bất thường về máu và gan, đông máu rải rác lòng mạch, suy đa nội tạng).

Tâm thần: Lú lẫn, ảo giác, giật cơ.

Thần kinh: Đứng không vững, rối loạn vận động, làm nặng thêm bệnh Parkinson, ảnh hưởng ngoại tháp, chứng múa giật múa vòn, tăng tần suất động kinh.

Gan - mật: Suy gan, rối loạn chức năng gan, chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng.

Da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng da do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân.

Cơ xương và mô liên kết: Phản ứng giống lupus.

Chưa rõ tần suất

Máu và hệ bạch huyết: Sưng hạch bạch huyết.

Tâm thần: Ác mộng.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyên bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Đã có báo cáo quá liều cấp tính lên đến 10 - 20 lần liều điều trị tối đa, có trường hợp tử vong. Triệu chứng bao gồm cử động mắt không kiểm soát, thất điệu, không tỉnh táo, động kinh cơn lớn, hôn mê. Kéo dài khoảng QRS cũng có thể được ghi nhận ở các bệnh nhân sử dụng quá liều. Kéo dài QRS trên 100 mili giây có thể do nhiễm độc nghiêm trọng.

Xử trí

Điều trị hỗ trợ thích hợp khi quá liều. Dùng than hoạt để giảm hấp thu thuốc từ đường tiêu hóa. Không có kinh nghiệm thẩm phân máu trong điều trị quá liều lamotrigin. Ở 6 người tình nguyện suy thận, 20% lamotrigin được lọc ra khỏi cơ thể sau 4 giờ thẩm phân máu.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LUU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Điện thoại: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Tổng Giám Đốc
Phạm Tài Trường



Chủ Q. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Đoàn Huy Hùng