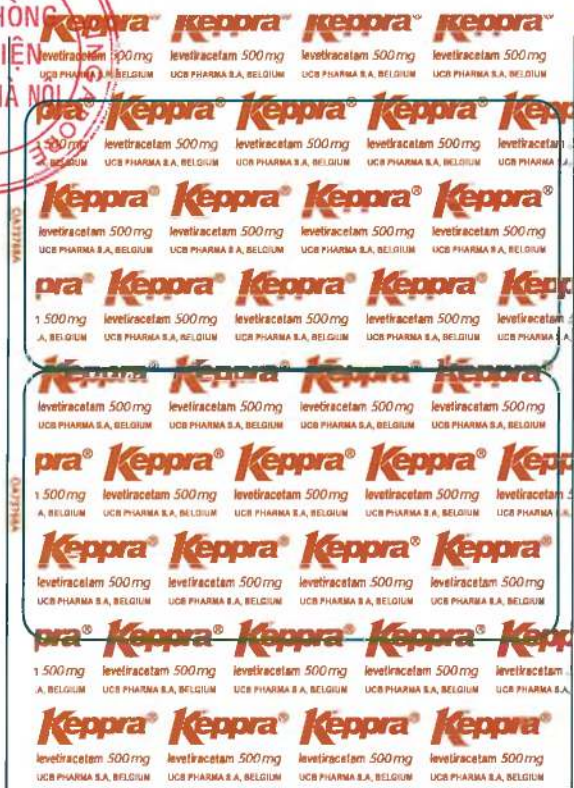


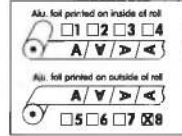


Số lô sản xuất & Hạn dùng sẽ được thêm vào trong quá trình sản xuất

25468/001



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 09/02/2015



BRAINE-ADDITIONAL ARTWORK INFORMATION PANEL	
USED OBJECT	
PRODUCT NAME:	Keppra
COLOUR:	180
ROLL WIDTH:	110 mm
REPETITIONS:	34 mm

Page 1 of 1

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved. RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life

GlaxoSmithKline	RSC A/W
Artwork Information Panel	Version: 2
Item Number: CIA73768A	
Manufacturing Site: GSK-ContractMfg-Eur-Pol-Belgium-UCB Braine	
Market or Pack Owner: Vietnam-VNM	
Market Trade Name: Keppra	
No. of Colours: 1 <small>(does NOT include Varnish, if applicable)</small>	
List Colours: <small>(Include sample in fields provided below; e.g. spot / spot-CMYK equivalent)</small>	
180	
Technical Reference No(s): 110 mm <small>(do NOT include the technical reference doc(s) version no(s))</small>	
Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.	
ATTENTION • ATTENTION	
To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing: FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 5). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing. FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.	

180 mm Measuring Bar
 If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

128 Code - CIA73769B

128 Code - CIA73769B



UCB- Additional Artwork Information Panel

Indicates Varnish Free Area. Ensure this dotted line is not printed.

Page 1 of 1

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK
Body text size: N/A
Smallest text size: N/A
Microtext: N

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel		Market Trade Name: Keppra		No. of Colours: 4 <small>(does NOT include Varnish, if applicable)</small>	
Item Number: CIA73769B		List Colours: <small>(include sample in fields provided; e.g. spot / spot-CMYK equivalent)</small>		K	C
Manufacturing Site: GSK-ContractMfg-Eur-Pol-Belgium-UCB Braine				M	Y
Market or Pack Owner: *LSP_AP_PORTFOLIO-LSP; Vietnam-VNM		Technical Reference No(s): 56 x 59 x 108 mm <small>(do NOT include the technical reference doc(s) version no(s).)</small>		RSC A/W Version: 1	

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 5).
Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content. Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved. RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life



KEPPRA® 500 mg

Levetiracetam

THUỐC BẮN THEO ĐƠN

TRÌNH BÀY

Hoạt chất

Mỗi viên nén bao phim chứa 500 mg levetiracetam.

Tá dược

Lõi viên nén: Natri croscarmellose, Macrogol 6000, Coloidal silica khan, Magnesi stearat.

Lớp bao phim: Opadry 85F32004: Cồn polyvinyl thủy phân một phần, Titan dioxyd (E171), Macrogol 3350, Talc, Oxit sắt vàng (E172).

Dạng bào chế

Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu vàng, được khắc mã "ucb" và "500" trên một mặt.

Quy cách đóng gói

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

CHỈ ĐỊNH

Levetiracetam được chỉ định đơn trị liệu trong điều trị

- các cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên mới được chẩn đoán động kinh.

Levetiracetam được chỉ định điều trị kết hợp trong điều trị

- các cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 4 tuổi trở lên bị bệnh động kinh.

- các cơn giật cơ ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh giật cơ thiếu niên (Juvenile Myoclonic Epilepsy)

- các cơn co cứng cơ giật toàn thể tiên phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị động kinh toàn thể vô căn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Viên nén bao phim phải được dùng đường uống, nuốt cùng với đủ lượng nước và có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn. Liều mỗi ngày được chia đều cho 2 lần uống.

Đường dùng

Dùng đường uống

Người lớn

Đơn trị liệu

Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên



Liều bắt đầu được khuyến cáo là 250 mg hai lần mỗi ngày và tăng lên đến liều điều trị khởi đầu 500 mg hai lần mỗi ngày sau 2 tuần. Liều này có thể tăng thêm 250 mg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Liều tối đa là 1500 mg hai lần mỗi ngày.

Điều trị kết hợp

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

Liều điều trị khởi đầu là 500 mg hai lần mỗi ngày. Liều này có thể bắt đầu ngay từ ngày đầu tiên điều trị.

Tùy thuộc đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều hàng ngày lên tới 1.500 mg hai lần mỗi ngày. Có thể điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống 500 mg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 đến 4 tuần.

Trẻ em

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

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi. Dung dịch uống levetiracetam là dạng bào chế phù hợp hơn cho nhóm đối tượng này. Ngoài ra, những hàm lượng hiện có của dạng viên nén không phù hợp cho điều trị ban đầu trên trẻ em cân nặng dưới 25 kg, bệnh nhân không nuốt được viên nén hoặc dùng liều dưới 250 mg. Trong tất cả những trường hợp trên, nên dùng dung dịch uống levetiracetam.

Nhũ nhi và trẻ dưới 4 tuổi

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

Đơn trị liệu

Chưa thiết lập được độ an toàn và hiệu quả của levetiracetam trong đơn trị liệu ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi.

Không có dữ liệu sẵn có.

Điều trị kết hợp cho trẻ từ 4 đến 11 tuổi và thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) cân nặng dưới 50 kg

Dung dịch uống levetiracetam là dạng bào chế thích hợp để sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi.

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

Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, có thể tăng liều lên tới 30 mg/kg hai lần mỗi ngày. Mức độ điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống không nên vượt quá 10 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi 2 tuần. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

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

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

Cân nặng	Liều khởi đầu: 10 mg/kg hai lần mỗi ngày	Liều tối đa: 30 mg/kg hai lần mỗi ngày
15kg ⁽¹⁾	150 mg hai lần mỗi ngày	450 mg hai lần mỗi ngày

20kg ⁽¹⁾	200 mg hai lần mỗi ngày	600 mg hai lần mỗi ngày
25kg	250 mg hai lần mỗi ngày	750 mg hai lần mỗi ngày
Từ 50kg ⁽²⁾	500 mg hai lần mỗi ngày	1.500 mg hai lần mỗi ngày

⁽¹⁾ Trẻ em từ 25 kg trở xuống nên bắt đầu điều trị bằng dung dịch uống levetiracetam 100 mg/ml.

⁽²⁾ Liều ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 50 kg trở lên giống với liều của người lớn.

Người cao tuổi

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

Suy thận

Liều hàng ngày phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận (*xem phần Cảnh báo và Thận trọng*).

Ở bệnh nhân người lớn, tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ dẫn. Để sử dụng bảng liều dùng này cần phải ước tính độ thanh thải creatinine của bệnh nhân (CLcr) theo ml/phút. Có thể ước tính CLcr (ml/phút) dựa trên việc xác định creatinine huyết thanh (mg/dl), đối với người lớn và thanh thiếu niên có cân nặng từ 50 kg trở lên theo công thức sau:

$$[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{trọng lượng (kg)}$$

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

$$72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dl)}$$

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

$$\text{CLcr (ml/phút)}$$

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

$$\text{BSA (m}^2\text{)}$$

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

Nhóm	Độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73m ²)	Liều lượng và số lần dùng
Chức năng thận bình thường	> 80	500 đến 1.500 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận nhẹ	50-79	500 đến 1.000 mg hai lần mỗi ngày

Suy thận trung bình	30-49	250 đến 750 mg hai lần mỗi ngày
Suy thận nặng	<30	250 đến 500 mg hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối - Đang phải thẩm phân ⁽¹⁾	-	500 đến 1.000 mg một lần mỗi ngày ⁽²⁾

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

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

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

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

Chiều cao (cm) x ks

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

Creatinine huyết thanh (mg/dl)

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

ks= 0,7 ở thanh thiếu niên nam

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

Nhóm	Độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73m ²)	Liều dùng và số lần dùng ⁽¹⁾
Bình thường	> 80	10 đến 30 mg/kg hai lần mỗi ngày
Nhẹ	50-79	10 đến 20 mg/kg hai lần mỗi ngày
Trung bình	30-49	5 đến 15 mg/kg hai lần mỗi ngày
Nặng	< 30	5 đến 10 mg/kg hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối - Đang phải thẩm phân	--	10 đến 20 mg/kg một lần mỗi ngày ^{(2) (3)}

⁽¹⁾ Nên sử dụng levetiracetam dạng dung dịch uống cho những liều dưới 250 mg và cho những bệnh nhân không nuốt được viên nén.

⁽²⁾ Liều tấn công khuyến cáo là 15 mg/kg cho ngày điều trị đầu tiên với levetiracetam.

⁽³⁾ Sau khi thẩm phân, liều bổ sung khuyến cáo là 5 đến 10 mg/kg.

Suy gan

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng thì độ thanh thải creatinine có thể không đánh giá hết được mức độ suy thận. Vì vậy

khuyến cáo giảm 50% liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinine dưới 60 ml/phút/1,73m².

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định levetiracetam trong trường hợp:

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG


Ngừng thuốc

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

Suy thận hoặc suy gan

Có thể cần điều chỉnh liều khi sử dụng levetiracetam cho bệnh nhân suy thận. Với bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo đánh giá chức năng thận trước khi chọn liều dùng (*xem phần "Liều lượng và cách dùng"*).

Trầm cảm và/hoặc ý định tự tử

Đã có báo cáo về việc tự tử, nỗ lực tự tử, có ý định và hành vi tự tử ở bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh (kể cả levetiracetam). Một phân tích gộp (meta-analysis) từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên các thuốc chống động kinh khác đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có các ý nghĩ và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này. 

Do đó nên theo dõi các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự tử của bệnh nhân và cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp. Khuyến bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên gặp bác sĩ khi xuất hiện các dấu hiệu trầm cảm và/hoặc ý định và hành vi tự tử.

Trẻ em

Dạng viên nén không thích hợp để sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi.

Dữ liệu sẵn có ở trẻ em không gợi ý tác động của levetiracetam lên sự phát triển và tuổi dậy thì. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tác động lâu dài lên khả năng học tập, sự thông minh, phát triển, chức năng nội tiết, tuổi dậy thì và khả năng sinh sản trên trẻ em.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc chống động kinh

Dữ liệu trước khi lưu hành thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh hiện hành (phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin và primidone) và các thuốc chống động kinh này không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Cũng như đối với người lớn, không có bằng chứng về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhi dùng levetiracetam lên tới 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học trên trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh (4 đến 17 tuổi) đã xác nhận điều trị kết hợp với levetiracetam uống không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepine và valproate dùng đồng thời. Tuy nhiên, dữ liệu gợi ý rằng độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng thuốc chống động kinh cảm ứng men gan. Không yêu cầu điều chỉnh liều.

Probenecid

Probenecid (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), một chất ức chế bài tiết tại ống thận, cho thấy ức chế độ thanh thải qua thận của chất chuyển hóa ban đầu nhưng không ức chế sự thanh thải qua thận của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn duy trì ở mức thấp. Người ta cho rằng các thuốc khác được thải trừ nhờ bài tiết chủ động qua ống thận cũng có thể làm giảm độ thanh thải của chất chuyển hóa qua thận. Tác động của levetiracetam lên probenecid chưa được nghiên cứu và cũng chưa biết tác động của levetiracetam lên các thuốc được bài tiết chủ động khác, ví dụ như các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), các sulfonamide và methotrexate.

Các thuốc tránh thai đường uống, digoxin và wafarin

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

Các thuốc kháng acid

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

Thức ăn và đồ uống có cồn

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

Chưa có sẵn dữ liệu về tương tác thuốc giữa levetiracetam và đồ uống có cồn (alcohol).

THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Khả năng sinh sản

Không thấy ảnh hưởng lên khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Không có sẵn dữ liệu lâm sàng, chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn trên người.

Thai kỳ

Không khuyến cáo levetiracetam trong thai kỳ và ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không dùng biện pháp tránh thai trừ khi thật cần thiết.

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng levetiracetam ở phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với khả năng sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người chưa được biết.

Giống như các thuốc chống động kinh khác, những thay đổi sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Đã quan sát thấy có giảm nồng độ levetiracetam huyết

tương trong thai kỳ. Sự giảm sút này thể hiện rõ hơn trong ba tháng cuối của thai kỳ (đến 60% nồng độ ban đầu trước khi có thai). Nên đảm bảo kiểm soát lâm sàng phù hợp cho phụ nữ mang thai điều trị bằng levetiracetam. Việc ngừng điều trị thuốc chống động kinh có thể dẫn đến đợt kịch phát của bệnh có thể gây hại cho người mẹ và thai nhi.

Cho con bú

Levetiracetam được bài tiết qua sữa mẹ. Vì vậy, không khuyến cáo cho con bú khi đang dùng thuốc. Tuy nhiên, nếu cần điều trị với levetiracetam trong khi cho con bú, nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ của việc điều trị so với tầm quan trọng của việc cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa tiến hành nghiên cứu tác động của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Do tính nhạy cảm của mỗi cá nhân có thể khác nhau, một số bệnh nhân có thể buồn ngủ hoặc có các triệu chứng khác có liên quan đến hệ thần kinh trung ương, đặc biệt tại thời điểm bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều. Vì vậy khuyến cáo nên thận trọng đối với những bệnh nhân thực hiện những công việc đòi hỏi kỹ năng, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc. Khuyến bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác nhận được rằng khả năng thực hiện những hoạt động này không bị ảnh hưởng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu biến cố bất lợi được trình bày dưới đây dựa trên sự phân tích các thử nghiệm lâm sàng chung có đối chứng với giả dược với tất cả các chỉ định, với tổng số 3.416 bệnh nhân được điều trị bằng levetiracetam. Những dữ liệu này được bổ sung với việc sử dụng levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở tương ứng cũng như trong kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc. Tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất nhiều nhất là viêm mũi-họng, buồn ngủ, đau đầu, mệt mỏi và choáng váng. Hồ sơ an toàn của levetiracetam thường là tương tự giữa các nhóm tuổi (bệnh nhân người lớn và trẻ em) và giữa các chỉ định động kinh đã được phê duyệt.

Các tác dụng không mong muốn được xếp loại theo loại tần suất sử dụng quy ước sau:

Rất phổ biến	$\geq 1/10$
Phổ biến	$\geq 1/100$ đến $< 1/10$
Không phổ biến	$\geq 1/1000$ đến $< 1/100$
Hiếm	$\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$
Rất hiếm	$< 1/10000$
Không biết	(không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

Các nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Rất phổ biến:	viêm mũi họng
Hiếm:	nhiễm khuẩn

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết

Không phổ biến: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu

Hiếm: giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt

Rối loạn hệ miễn dịch

Hiếm: phản ứng thuốc có tăng eosinophi và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Phổ biến: chán ăn

Không phổ biến: sụt cân, tăng cân

Hiếm: giảm natri huyết

Rối loạn tâm thần

Phổ biến: trầm cảm, chóng đỏi/gây hấn, lo lắng, mất ngủ, bồn chồn/kích thích

Không phổ biến: nỗ lực tự tử, ý định tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, trạng thái lú lẫn, cơn hoảng sợ, không ổn định về cảm xúc/thay đổi tâm trạng, lo âu

Hiếm: thực hiện hành vi tự tử, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường

Rối loạn hệ thần kinh

Rất phổ biến: buồn ngủ, đau đầu

Phổ biến: co giật, rối loạn thăng bằng, choáng váng, ngủ lịm, run

Không phổ biến: quên, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa/ điều phối vận động bất thường, dị cảm, rối loạn tập trung

Hiếm: múa giật múa vờn, rối loạn vận động, chứng tăng động

Rối loạn về mắt

Không phổ biến: song thị, nhìn mờ

Rối loạn tai và mê đạo

Phổ biến: chóng mặt

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Phổ biến: ho

Rối loạn tiêu hóa

Phổ biến: đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn, buồn nôn

Hiếm: viêm tụy

Rối loạn gan mật

Không phổ biến: xét nghiệm chức năng gan bất thường

Hiếm: suy gan, viêm gan

Rối loạn da và mô dưới da

Phổ biến: phát ban

Không phổ biến: rụng tóc, chàm, ngứa

Hiếm: hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng

Rối loạn cơ xương và hệ mô liên kết

Không phổ biến: yếu cơ, đau cơ

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Phổ biến: suy nhược, mệt mỏi

Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật

Không phổ biến: chấn thương

Mô tả những tác dụng không mong muốn được lựa chọn

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

Trong vài trường hợp bị rụng tóc, quan sát thấy có hồi phục khi ngừng dùng levetiracetam.

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

Đối tượng trẻ em

Trên những bệnh nhân 4-16 tuổi, tổng số 645 bệnh nhân đã được điều trị với levetiracetam trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở và có đối chứng với giả dược. Có 233 bệnh nhân trong nhóm này được điều trị với levetiracetam trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược. Những dữ liệu này được bổ sung vào kinh nghiệm sử dụng levetiracetam sau khi lưu hành thuốc. Dữ liệu về biến cố bất lợi của levetiracetam thường là tương tự nhau giữa các nhóm tuổi và giữa các chỉ định động kinh được phê duyệt. Kết quả về tính an toàn của levetiracetam trên bệnh nhi trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược và trên người lớn là nhất quán, ngoại trừ các tác dụng không mong muốn về hành vi và tâm thần thường xuất hiện trên trẻ em hơn là ở người lớn. Trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 đến 16 tuổi, nôn (rất phổ biến, 11,2%), lo âu (phổ biến, 3,4%), thay đổi tâm trạng (phổ biến, 2,1%), cảm xúc không ổn định (phổ biến, 1,7%), dễ gây hấn (phổ biến, 8,2%), hành vi bất thường (phổ biến, 5,6%) và ngủ lịm (phổ biến, 3,9%) được báo cáo với tần suất nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong hồ sơ an toàn nói chung.

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

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

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

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

Xử trí quá liều

Sau khi quá liều cấp có thể làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với levetiracetam. Xử trí quá liều chủ yếu là điều trị triệu chứng và có thể bao gồm việc thẩm tách máu. Hiệu suất máy thẩm tách là 60% đối với levetiracetam và 74% đối với chất chuyển hóa chính.

ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

Dược lực học

Nhóm dược điều trị

Thuốc chống động kinh; thuốc chống động kinh khác

Mã ATC

N03AX14.

Cơ chế tác dụng

Hoạt chất levetiracetam là dẫn xuất của pyrrolidone (đồng phân đối hình S của α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) và không có liên quan về mặt hóa học với các thuốc chống động kinh hiện hành.

Cơ chế tác dụng của levetiracetam vẫn chưa được giải thích đầy đủ nhưng có vẻ khác với các cơ chế tác dụng của những thuốc chống động kinh hiện hành. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* gợi ý rằng levetiracetam không làm thay đổi các đặc tính cơ bản của tế bào và sự dẫn truyền thần kinh bình thường.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy levetiracetam tác động lên nồng độ Ca^{2+} trong tế bào thần kinh bằng cách ức chế một phần dòng Ca^{2+} loại N và làm giảm phóng thích Ca^{2+} từ các nguồn dự trữ trong tế bào thần kinh. Ngoài ra thuốc còn làm hồi phục một phần việc giảm sút những dòng ion qua cổng glycine và GABA gây ra bởi kẽm và các β -carboline. Hơn nữa, trong các nghiên cứu *in vitro*, levetiracetam cho thấy có gắn kết với một vị trí đặc hiệu ở mô não của loài gặm nhấm. Vị trí gắn kết này là protein 2A ở túi synap, được cho là có liên quan đến sự vỡ túi và sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh ra khỏi tế bào (exocytosis). Levetiracetam và các chất đồng đẳng liên quan có ái lực nhất định để gắn kết với protein 2A ở túi synap, điều này tương ứng với hoạt tính bảo vệ chống động kinh của thuốc trong nghiên cứu trên mô hình chuột bị động kinh dưới kích thích âm thanh. Phát hiện này gợi ý rằng tương tác giữa levetiracetam và protein 2A ở túi synap có thể góp phần vào cơ chế tác dụng chống động kinh của thuốc.

Tác dụng dược lực

Levetiracetam tăng cường bảo vệ chống cơn co giật trong nhiều mô hình cơn co giật cục bộ và toàn thể tiên phát trên động vật mà không có tác động gây co giật. Chất chuyển hóa chính không có hoạt tính.

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

Dược động học

Levetiracetam là chất có tính thấm và hòa tan cao. Đặc tính dược động học tuyến tính với sự biến đổi thấp trong và giữa các cá thể. Độ thanh thải của thuốc không bị thay đổi sau khi dùng lặp lại. Chưa có bằng chứng về sự khác biệt giữa các cá thể có liên quan đến giới tính, chủng tộc hoặc thời gian trong ngày. Đặc tính dược động học là tương đương ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân động kinh.

Nồng độ thuốc trong huyết tương có thể dự tính được dựa trên liều uống levetiracetam theo mg/kg trọng lượng cơ thể do thuốc hấp thu hoàn toàn và tuyến tính. Vì vậy, không cần thiết phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương.

Cũng quan sát thấy mối liên quan đáng kể giữa nồng độ thuốc trong nước bọt và trong huyết tương ở người lớn và trẻ em (tỷ lệ nồng độ thuốc trong nước bọt/nồng độ thuốc trong huyết tương là khoảng từ 1 đến 1,7 đối với dạng viên nén dùng đường uống và sau 4 giờ sau khi dùng đối với dung dịch uống).

Hấp thu

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

Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1,3 giờ sau khi uống. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày với chế độ liều 2 lần mỗi ngày.

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

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

Phân bố

Chưa có sẵn dữ liệu phân bố trong mô ở người.

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

Thể tích phân bố của levetiracetam là khoảng 0,5 đến 0,7 l/kg, trị số này gần với thể tích nước toàn bộ cơ thể.

Chuyển hóa

Ở người, levetiracetam không được chuyển hóa rộng rãi. Con đường chuyển hóa chủ yếu (24% của liều) là thủy phân nhóm acetamide bằng men. Các dạng đồng phân của men gan cytochrome P450 không tham gia vào quá trình tạo chất chuyển hóa chính, ucb L057. Đã đo lường được sự thủy phân nhóm acetamide ở nhiều mô bao gồm cả các tế bào máu. Chất chuyển hóa ucb L057 không có hoạt tính dược lý học.

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

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

Không thấy có bằng chứng về sự chuyển đổi đối hình *in vivo* của levetiracetam và cả chất chuyển hóa chính của nó.

In vitro, levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó được thấy là không ức chế hoạt động của các dạng đồng phân chính của men gan người cytochrome P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, và 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT1A6) và epoxide hydroxylase. Ngoài ra, levetiracetam không ảnh hưởng đến glucuronyl hóa acid valproic *in vitro*.

Ở tế bào gan người nuôi cấy, levetiracetam ít hoặc không ảnh hưởng đến CYP1A2, SULT1E1 hoặc UGT1A1. Levetiracetam gây cảm ứng nhẹ CYP2B6 và CYP3A4. Dữ liệu *in vitro* và dữ liệu tương tác *in vivo* trên các thuốc tránh thai đường uống, digoxin và warfarin chỉ ra rằng không có cảm ứng enzyme đáng kể *in vivo*. Do đó, không xảy ra tương tác levetiracetam với các chất khác hoặc ngược lại.

Thải trừ

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

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

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

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Trẻ em (4 đến 12 tuổi)

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

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

Người cao tuổi

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

Suy thận

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

Ở bệnh nhân người lớn bệnh thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán hủy giữa các giai đoạn thẩm tách và trong giai đoạn thẩm tách tương ứng là khoảng 25 và 3,1 giờ.

Tỷ suất loại levetiracetam là 51% trong một chu kỳ thẩm tách điển hình 4 giờ.

Suy gan

Không có sự thay đổi về độ thanh thải của levetiracetam ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình.

Ở hầu hết những bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam giảm trên 50% do suy thận đồng thời.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

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

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

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

Hai nghiên cứu về phát triển phôi thai - bào thai (EFD) đã được thực hiện trên chuột cống ở các liều 400, 1.200 và 3.600 mg/kg/ngày. Ở liều 3.600 mg/kg/ngày, chỉ 1 trong 2 nghiên cứu EFD, có sự giảm nhẹ trọng lượng bào thai đi kèm với tăng rất ít những thay đổi/bất thường nhẹ về xương. Không có ảnh hưởng đến sự mất phôi và không tăng tỉ lệ dị tật. NOEL (Mức liều không quan sát thấy tác dụng không mong muốn - No Observed Adverse Effect Level) là 3.600 mg/kg/ngày cho chuột cống cái mang thai (gấp 12 lần MRHD dựa trên mg/m²) và 1.200 mg/kg/ngày cho bào thai.

Bốn nghiên cứu về phát triển phôi thai - bào thai đã được thực hiện trên thỏ ở các liều 200, 600, 800, 1.200 và 1.800 mg/kg/ngày. Mức liều 1.800 mg/kg/ngày gây tăng đáng kể độc tính cho mẹ và giảm trọng lượng bào thai đi kèm với tăng tỉ lệ bào thai có các bất thường về tim mạch/xương. NOEL là dưới 200 mg/kg/ngày cho mẹ và 200 mg/kg/ngày cho bào thai (tương đương với MRHD dựa trên mg/m²).

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

Các nghiên cứu trên động vật mới sinh và chưa trưởng thành ở chuột cống và chó chứng minh rằng không quan sát thấy tác dụng không mong muốn được trong bất cứ tiêu chí chuẩn nào về

phát triển hoặc trưởng thành ở các liều lên tới 1.800 mg/kg/ngày (gấp 6-17 lần MRHD dựa trên mg/m²).

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG


NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

SẢN XUẤT BỞI

UCB Pharma S.A

Chemin du Foriest, 1420 Braine, l'Alleud, Belgium.



KEPPRA là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies. 

Dựa trên NCDS 05 ban hành ngày 20/12/2013 (trừ dữ liệu liên quan đến mở rộng lứa tuổi ở bệnh nhi)

KEPTAB500 0214-05/201213



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

