https://nhathuocngocanh.com/

NN26757
3201102.

Box design:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/03/2019

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH
ẤN ĐỘ

Extra-label: actual size

Rx: Thuốc kê đơn
SUNLEVIRA 750
Mỗi viên nén bao phim chứa: Levetiracetam 750 mg
Số lô SX, ngày SX, hạn dùng: Xem "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên nhãn hộp.
Quy cách đóng gói: Hộp 5 vỉ x 10 viên.
Bảo quản: Dưới 30°C ở nơi khô mát. Tránh ánh sáng.
Cách dùng, chỉ định, chống chỉ định và các thông tin khác: Vui lòng xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Tiêu chuẩn: USP.
DNNK:
Số ĐK:
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Sản xuất bởi: **SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**
Survey No.214, Plot No. 20, G.I.A Phase II, Piparia,
Silvassa-396230, U.T. of Dadra & Nagar Haveli, Ấn Độ.

Extra-label: 150% over size

Rx: Thuốc kê đơn
SUNLEVIRA 750
Mỗi viên nén bao phim chứa: Levetiracetam 750 mg
Số lô SX, ngày SX, hạn dùng: Xem "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên nhãn hộp.
Quy cách đóng gói: Hộp 5 vỉ x 10 viên.
Bảo quản: Dưới 30°C ở nơi khô mát. Tránh ánh sáng.
Cách dùng, chỉ định, chống chỉ định và các thông tin khác: Vui lòng xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Tiêu chuẩn: USP.
DNNK:
Số ĐK:
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Sản xuất bởi: **SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**
Survey No.214, Plot No. 20, G.I.A Phase II, Piparia,
Silvassa-396230, U.T. of Dadra & Nagar Haveli, Ấn Độ.

Blister design:

https://nhathuocngocanh.com/

Rx

SUNLEVIRA 750

(Viên nén bao phim levetiracetam 750 mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Levetiracetam USP (micronized).....750 mg.

Thành phần tá dược: Starch, povidone, croscamellose natri, colloidal silicon dioxide/colloidal anhydrous silica, talc, magnesi stearate, opadry orange.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu cam hình thuôn dài, một mặt nhẵn và một mặt có rãnh.

3. Chỉ định

Sunlevira (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 trưởng thành và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên mới được chẩn đoán động kinh.

Sunlevira (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 trưởng thành, thanh thiếu niên và trẻ em từ 4 tuổi trở lên bị bệnh động kinh.
- Các cơn giật cơ ở người trưởng thành và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh giật cơ thiếu niên (juvenile myoclonic epilepsy).
- Các cơn co cứng co giật toàn thể tiên phát ở người trưởng thành và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên bị động kinh toàn thể vô căn.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều lượng

Người trưởng thành và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên

Liều khởi 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 cho người trưởng thành (≥ 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 đến 1500 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.

Khi có quyết định ngừng điều trị

Nếu phải ngừng điều trị với levetiracetam thì khuyến cáo nên giảm liều dần dần (ví dụ ở

https://nhathuocngocanh.com/

người trưởng thành 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 trên 6 tháng, 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); trẻ sơ sinh (dưới 2 tuần): không nên giảm liều quá 7 mg/kg hai lần mỗi ngày cho mỗi hai tuần.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Khuyến cáo nên chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi có suy giảm chức năng thận (xem mục *Suy thận* bên dưới).

Suy thận

Liều hàng ngày phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận.

Ở bệnh nhân người trưởng thành, tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ dẫn. Để sử dụng bảng liều dùng này cần phải ước tính độ thanh thải 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 trưởng thành và thanh thiếu niên có cân nặng từ 50 kg trở lên theo công thức sau:

$$\text{ClCr (ml/phút)} = \frac{140 - \text{tuổi (năm)} \times \text{cân nặng (kg)}}{72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ đối với bệnh nhân nữ})$$

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

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

Chế độ liều điều chỉnh cho bệnh nhân trên 50 kg bị suy chức năng thận:

Nhóm	**Độ thanh thải creatinine (ml/phút)**	**Liều lượng (mg)**	**Tần suất (giờ)**
Bình thường	> 80	500 - 1500	Mỗi 12 giờ
Nhẹ	50 - 80	500 - 1000	Mỗi 12 giờ
Trung bình	30 - 50	250 - 750	Mỗi 12 giờ
Nặng	< 30	250 - 500	Mỗi 12 giờ
Bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối phải thẩm phân [1]	-	500 - 1000[2]	Mỗi 24 giờ

[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 - 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 trưởng thành bị suy thận.

Có thể ước tính ClCr theo ml/phút/1,73m^2 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):

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

ks= 0,45 đối với trẻ sơ sinh tới 1 tuổi

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

ks= 0,7 ở thanh thiếu niên nam

https://nhathuocngocanh.com/

Chỉnh liều cho bệnh nhân trẻ sơ sinh, 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 lượng và tần suất** [1]	
		Trẻ sơ sinh từ 1 tới dưới 6 tháng	**Trẻ nhỏ 6 tới 23 tháng, trẻ em và người trưởng thành dưới 50 kg**
Bình thường	> 80	7 đến 21 mg/kg (0,07 đến 0,21 ml/kg) hai lần mỗi ngày	10 đến 30 mg/kg (0,10 đến 0,30 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Nhẹ	50 - 79	7 đến 14 mg/kg (0,07 đến 0,14 ml/kg) hai lần mỗi ngày	10 đến 20 mg/kg (0,10 đến 0,20 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Trung bình	30 - 49	3,5 đến 10,5 mg/kg (0,035 đến 0,105 ml/kg) hai lần mỗi ngày	5 đến 15 mg/kg (0,05 đến 0,15 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Nặng	< 30	3,5 đến 7 mg/kg (0,035 đến 0,07 ml/kg) hai lần mỗi ngày	5 đến 10 mg/kg (0,05 đến 0,10 ml/kg) hai lần mỗi ngày
Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang điều trị thẩm phân	--	7 đến 14 mg/kg (0,07 đến 0,14 ml/kg) một lần mỗi ngày [2] [4]	10 đến 20 mg/kg (0,10 đến 0,20 ml/kg) một lần mỗi ngày [3] [5]

[1] Dung dịch uống levetiracetam nên được dùng cho liều dưới 250 mg, cho liều nhiều hơn mức 250 mg khi mà không thực hiện được bằng việc uống nhiều liều và cho bệnh nhân không thể nuốt được.

[2] Khuyến cáo dùng liều tấn công 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) vào ngày đầu tiên điều trị bằng levetiracetam.

[3] Khuyến cáo dùng liều tấn công 15 mg/kg (0,15 ml/kg) vào ngày đầu tiên điều trị bằng levetiracetam.

[4] Sau khi thẩm phân, khuyến cáo dùng liều bổ sung 3,5 đến 7 mg/kg (0,035 đến 0,07 ml/kg).

[5] Sau khi thẩm phân, khuyến cáo dùng liều bổ sung 5 đến 10 mg/kg (0,05 đến 0,10 ml/kg).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng 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/1,73m^2.

Trẻ em

Bác sỹ 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 ở 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.

Đơn trị liệu

https://nhathuocngocanh.com/

Chưa thiết lập được 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 em từ 6 đến 23 tháng tuổi, trẻ em (2 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.

Đối với trẻ 6 tuổi trở lên, levetiracetam nên được dùng cho liều dưới 250 mg, cho liều nhiều hơn mức 250 mg khi mà không thực hiện được bằng việc uống nhiều liều và cho bệnh nhi không thể nuốt được.

Cần sử dụng liều có hiệu quả thấp nhất. Liều khởi đầu cho trẻ nhỏ hoặc thanh thiếu niên 25 kg là 250 mg x 2 lần/ngày với liều tối đa 750 mg x 2 lần/ngày.

Liều cho trẻ trên 50 kg thì dùng như với người trưởng thành.

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

Dung dịch uống levetiracetam là dạng bào chế thích hợp.

Cách dùng

Sunlevira (levetiracetam) phải 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.

5. Chống chỉ định

Mẫn cảm với levetiracetam, các dẫn chất pyrrolidon khác hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Suy thận

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 mục **Liều dùng – Cách dùng**).

Tổn thương thận cấp tính

Việc sử dụng levetiracetam rất hiếm liên quan đến tổn thương thận cấp tính, trường hợp có liên quan thì thời gian khởi phát từ vài ngày đến vài tháng.

Số lượng tế bào máu

Các trường hợp hiếm hoi suy giảm số lượng tế bào máu (giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm toàn diện tế bào máu) được mô tả là có liên quan đến việc sử dụng levetiracetam, thường là khi bắt đầu điều trị. Cần đếm tế bào máu đầy đủ ở bệnh nhân suy nhược, sốt, nhiễm khuẩn tái phát hoặc rối loạn đông máu (xem mục ***Tác dụng không mong muốn của thuốc***).

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. Khuyên bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên gặp bác sỹ 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

https://nhathuocngocanh.com/

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 ở trẻ em.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Sau khi tiếp cận dữ liệu sau khi thuốc lưu hành ra thị trường từ một số cơ sở đăng ký cho những phụ nữ dự định mang thai, đã ghi nhận kết quả trên hơn 1000 phụ nữ bị phơi nhiễm đơn trị liệu bằng liệu pháp levetiracetam trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ. Nhìn chung, những dữ liệu được báo cáo này không thể hiện sự gia tăng đáng kể nguy cơ bị dị tật bẩm sinh lớn, mặc dù không thể loại trừ được nguy cơ gây quái thai. Điều trị với nhiều loại thuốc chống động kinh có liên quan đến nguy cơ cao bị dị tật bẩm sinh hơn so với đơn trị liệu, do đó đơn trị liệu nên được xem xét. Các nghiên cứu được báo cáo trên động vật đã cho thấy độc tính lên khả năng sinh sản.

Không khuyến cáo dùng 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.

Những thay đổi sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ levetiracetam. Đã quan sát thấy sự 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 theo dõi 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

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

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.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Levetiracetam ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình lên 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, như lái xe hoặc vận hành máy móc. Khuyến cáo 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.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Các thuốc chống động kinh

Dữ liệu trước khi lưu hành thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người trưởng thành 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 trưởng thành, không có bằng chứng về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên trẻ em dùng levetiracetam lên tới 60 mg/kg/ngày.

https://nhathuocngocanh.com/

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 đường uống không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepine và valproate dùng đồng thời. Tuy nhiên, dữ liệu gợi ý rằng độ thanh thải levetiracetam cao hơn 20% ở trẻ em dùng thuốc chống động kinh cảm ứng enzyme 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.

Methotrexate

Dùng đồng thời levetiracetam và methotrexate làm giảm độ thanh thải methotrexate, làm tăng nồng độ methotrexate trong máu lên mức độ gây độc. Nồng độ methotrexate và levetiracetam trong máu nên được theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với hai loại thuốc.

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

Levetiracetam liều 1000 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 2000 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.

Thuốc nhuận tràng

Đã có những báo cáo riêng về sự giảm hiệu quả của levetiracetam khi thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol được dùng đồng thời với levetiracetam đường uống. Do đó, macrogol không nên uống trong một giờ trước và trong một giờ sau khi dùng 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).

Tương kỵ

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là viêm mũi, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi và chóng mặt. Thông tin an toàn về levetiracetam nói chung tương tự nhau giữa các nhóm tuổi (người trưởng thành và trẻ em) và trên các chỉ định động kinh đã được phê duyệt.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (người trưởng thành, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh > 1 tháng tuổi) và từ kinh nghiệm sau lưu hành thuốc được liệt kê trong bảng sau theo hệ cơ quan và tần suất xuất hiện. Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo loại tần suất theo quy ước sau: Rất tường gặp ≥ 1/10, Thường gặp ≥ 1/100 đến < 1/10, Ít gặp ≥ 1/1000 đến <1/100, Hiếm ≥1/10.000 đến <1/1000, Rất hiếm <1/10.000.

https://nhathuocngocanh.com/

Phân loại theo hệ thông cơ quan theo MedDRA	Tần suất			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm
Các loại nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng			Nhiễm khuẩn
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	Giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS). Quá mẫn cảm (bao gồm phù
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	Sụt cân, tăng cân	Giảm natri huyết
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, chống đối/gây hấn, lo lắng, mất ngủ, bồn chồn/ kích thích	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	Thực hiện hành vi tự tử, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ, đau đầu	Co giật, rối loạn thăng bằng, choáng váng, ngủ lịm, run	Quên, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa/ điều phối vận động bất thường, dị cảm, rối loạn tập trung	Múa giật múa vờn, rối loạn vận động, chứng tăng động
Rối loạn về mắt			Song thị, nhìn mờ	
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho		

https://nhathuocngocanh.com/

Rối loạn tiêu hóa		Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, nôn, buồn nôn		Viêm tụy
Rối loạn gan mật			Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Suy gan, viêm gan
Rối loạn thận và đường tiết niệu				Tổn thương thận cấp tính
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban	Rụng tóc, chàm, ngứa	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng
Rối loạn cơ xương và hệ mô liên kết			Yếu cơ, đau cơ	Tiêu cơ vân và tăng creatinine phosphokinase*
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		Suy nhược/ mệt mỏi		
Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật			Chấn thương	

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

Các trường hợp bệnh về não ít khi xảy ra sau khi dùng levetiracetam. Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra vào đầu điều trị (vài ngày đến vài tháng) và có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Mô tả những tác dụng không mong muốn được chọn lọc

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

Đối tượng trẻ em

Các tài liệu về tác dụng không mong muốn của levetiracetam nói chung là tương tự giữa các nhóm tuổi và trên các chỉ định được phê duyệt trên chứng động kinh. Thông tin an toàn của levetiracetam ở trẻ em thống nhất với mức độ an toàn ở người trưởng thành ngoại trừ tác dụng không mong muốn về hành vi và tâm thần hay xảy ra ở trẻ em hơn ở người trưởng thành. Ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 đến 16 tuổi, nôn (rất thường gặp, 11,2%), lo âu (thường gặp, 3,4%), thay đổi tâm trạng (thường gặp, 2,1%), cảm xúc không ổn định (thường gặp, 1,7%), dễ gây hấn (thường gặp, 8,2%), hành vi bất thường (thường gặp, 5,6%) và ngủ lịm (thường gặp, 3,9%) được báo cáo với tần suất nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong hồ sơ an toàn nói chung. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi, tình trạng

https://nhathuocngocanh.com/

cáu gắt (rất thường gặp, 11,7%) và bất thường về khả năng phối hợp động tác (thường gặp, 3,3%) được báo cáo nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác hoặc trong hồ sơ an toàn tổng thể.
Tác động nhận thức và tâm lý - thần kinh của levetiracetam được báo cáo ở trẻ em từ 4 đến 16 tuổi khi 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. 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.

11. Quá liều và cách xử trí

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.

12. Đặc tính dược lực

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh.

Mã ATC: N03AX14

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

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 động dược lực

https://nhathuocngocanh.com/

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.

13. Đặc tính dược động

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 ước 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 trưởng thành 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).

Người trưởng thành và thanh thiếu niên

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 (Cmax) 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 (Cmax) điển hình tương ứng là 31 và 43 µg/ml sau liều đơn 1000 mg và sau liều lặp lại 1000 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 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 bằng với tổng thể tích dịch của 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. Các dạng đồng phân của enzyme 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.

https://nhathuocngocanh.com/

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

In vitro, levetiracetam và chất chuyển hóa chính được cho là không ức chế hoạt động của các dạng đồng phân chính của 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 thải trong huyết tương ở người trưởng thành 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 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 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

Người cao tuổi

Thời gian bán hủy tăng khoảng 40% (10 đến 11 giờ) ở người cao tuổi do suy giảm chức năng thận (xem mục **Liều lượng - cách dùng**).

Suy thận

Độ thanh thải biểu kiến toàn thân của cả levetiracetam và chất chuyển hóa chính 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 (xem mục **Liều lượng - cách dùng**).

Ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối có vô niệu, thời gian bán thải 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 (xem mục **Liều lượng - cách dùng**).

Trẻ em

Trẻ em từ 4 đến 12 tuổi

Thời gian bán thải 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 trưởng thành bị động kinh.

https://nhathuocngocanh.com/

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.

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

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

Trong báo cáo phân tích dược động học được thực hiện ở trẻ em từ 1 tháng đến 16 tuổi, trọng lượng cơ thể có ý nghĩa tương quan rõ rệt với độ thanh thải (tăng lên cùng với sự gia tăng trọng lượng cơ thể) và [cũng tương quan với] thể tích phân bố biểu kiến. Tuổi cũng có ảnh hưởng đến cả hai thông số này. Hiệu ứng này dễ nhận thấy đối với trẻ nhỏ, và giảm dần khi độ tuổi tăng lên và trở nên không đáng kể khi đạt khoảng 4 tuổi.

Trong cả hai phân tích dược động học của các nhóm dân số nói trên, đã có sự tăng khoảng 20% về độ thanh thải của levetiracetam khi thuốc được dùng đồng thời với một sản phẩm thuốc chống động kinh có cảm ứng enzyme.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 5 vỉ x 10 viên.

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

Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Survey No. 214, Plot No. 20, G.I.A. Phase II, Piparia, Silvassa–396230, U.T. of Dadra & Nagar Haveli, Ấn Độ.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh