

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
05-09-2016
Lần đầu:...../...../.....

MẪU NHÃN

- 1. Nhãn trực tiếp trên đơn vị đóng gói nhỏ nhất:
a). Nhãn vỉ 10 viên nén bao phim.



TP. Cao Lãnh, ngày 20 tháng 04 năm 2016

TUO. TỔNG GIÁM ĐỐC
GD. Nghiên cứu & Phát triển



Trần Thanh Phong

2. Nhãn trung gian:

a). Nhãn hộp 2 vỉ x 10 viên nén bao phim.

<p>Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN PRESCRIPTION ONLY</p> <p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p> <p>GMP-WHO  DOMESCO</p> <p>Hộp 2 vỉ x 10 viên nén bao phim Box of 2 blisters x 10 film-coated tablets</p>	<p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>
	<p> BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>
<p>Số lô SX/Lot: Ngày SX/Mg: HI/Exp: :</p> <p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p> <p>THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa: - Levetiracetam 500 mg - Tá dược vừa đủ</p> <p>CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG & CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.</p> <p>BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.</p> <p>SĐK: TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS</p> <p>ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p>	<p>COMPOSITION: Each film-coated tablet contains: - Levetiracetam 500 mg - Excipients s. q. f.</p> <p>INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION: Read the package insert.</p> <p>STORAGE: Store in a dry place, below 30 °C, protect from light.</p> <p>REGISTRATION NUMBER: MANUFACTURER'S SPECIFICATION</p> <p>KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE</p>
<p>CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO DOMESCO MEDICAL IMPORT EXPORT JOINT-STOCK CORP. 66, Quốc lộ 30, P. Mỹ Phú, TP. Cao Lãnh, Đồng Tháp 66, National road 30, My Phu Ward, Cao Lanh City, Dong Thap Province (Đạt chứng nhận ISO 9001: 2015 & ISO/IEC 17025: 2005) (Certified ISO 9001: 2015 & ISO/IEC 17025: 2005)</p>	

TP. Cao Lãnh, ngày 26 tháng 04 năm 2016



TU. TỔNG GIÁM ĐỐC
GD. Nghiên cứu & Phát triển

Trần Thanh Phong

b). Nhãn hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

<p>R_x THUỐC BÁN THEO ĐƠN PRESCRIPTION ONLY</p> <p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>  <p>GMP-WHO DOMESCO Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets</p>	<p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>
 <p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>	
<p>Số lô SX/Lot: Ngày SX/Hg.: HD/Exp.:</p>	<p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p> <p>THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa: - Levetiracetam 500 mg - Tá dược vừa đủ</p> <p>CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG & CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.</p> <p>BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.</p> <p>SDK: TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS</p> <p>ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p> <p>COMPOSITION: Each film-coated tablet contains: - Levetiracetam 500 mg - Excipients s.q.f.</p> <p>INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATIONS: Read the package insert.</p> <p>STORAGE: Store in a dry place, below 30 °C, protect from light.</p> <p>REGISTRATION NUMBER: MANUFACTURER'S SPECIFICATION</p> <p>KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE.</p>
<p>CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO DOMESCO MEDICAL IMPORT EXPORT JOINT-STOCK CORP. 66, Quốc lộ 30, P. Mỹ Phú, TP. Cao Lãnh, Đồng Tháp 66, National road 30, My Phu Ward, Cao Lanh City, Dong Thap Province (Đạt chứng nhận ISO 9001: 2015 & ISO/IEC 17025: 2005) (Certified ISO 9001: 2015 & ISO/IEC 17025: 2005)</p>	

TP. Cao Lãnh, ngày 26 tháng 04 năm 2016



TUO TONG GIAM ĐOC
GD. Nghiên cứu & Phát triển


Trần Thanh Phong

c). Nhân hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim.

<p>R_x THUỐC BÁN THEO ĐƠN</p> <p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>  <p>GMP-WHO DOMESCO Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim</p>	<p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p>
<p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p> <p>THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levetiracetam 500 mg - Tá dược vừa đủ <p>CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG & CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.</p> <p>BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.</p> <p>SDK: ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM</p> <p>TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p> <p>CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO 66, Quốc lộ 30, P. Mỹ Phú, TP. Cao Lãnh, Đồng Tháp (Đạt chứng nhận ISO 9001: 2015 & ISO/IEC 17025: 2005)</p>	
<p>Box of 6 blisters x 10 film-coated tablets</p> <p>DOMESCO</p> <p>GMP-WHO</p>  <p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p> <p>R_x PRESCRIPTION ONLY</p>	
<p>BEZIAX 500 mg Levetiracetam</p> <p>COMPOSITION: Each film-coated tablet contains:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levetiracetam 500 mg - Excipients s.q.f. <p>INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION: Read the package insert.</p> <p>STORAGE: Store in a dry place, below 30 °C, protect from light.</p> <p>REGISTRATION NUMBER: KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN</p> <p>MANUFACTURER'S SPECIFICATION READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE</p> <p>DOMESCO MEDICAL IMPORT EXPORT JOINT-STOCK CORP. 66, National road 30, My Phu Ward, Cao Lanh City, Dong Thap Province (Certified ISO 9001: 2015 & ISO/IEC 17025: 2005)</p>	

BEZIAX 500 mg
Levetiracetam

Số lô SX/Lô:
Ngày SX/Hết hạn:
HD/Exp.:



TP. Cao Lãnh, ngày 20 tháng 04 năm 2016

TUO. TỔNG GIÁM ĐỐC

GD. Nghiên cứu & Phát triển



Trần Thanh Phong

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

BEZIAX 500 mg

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa

- Levetiracetam.....500 mg
- Tá dược: Microcrystallin cellulose PH102, Natri croscarmellose, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid A200, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxid, Màu Tartrazin lake, Màu Sicovit red, **Ethanol 96 %**, **Nước tinh khiết**.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim, dùng uống.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ x 10 viên, hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 6 vỉ x 10 viên.

CHỈ ĐỊNH:

- Levetiracetam được chỉ định đơn trị liệu trong động kinh cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở bệnh nhân vừa mới chẩn đoán động kinh từ 16 tuổi trở lên.
- Levetiracetam được chỉ định điều trị kết hợp trong:
 - + Động kinh cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên.
 - + Động kinh rung giật cơ ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi.
 - + Động kinh co cứng co giật toàn thể tiên phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị động kinh toàn thể tự phát.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

* Cách dùng: Dùng uống, liều mỗi ngày được chia đều cho 2 lần uống, có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

* Liều dùng:

- Đơn trị liệu: Liều khởi đầu là **250 mg** x 2 lần/ngày. Căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và tính dung nạp thuốc có thể tăng liều lên tới 1500 mg x 2 lần/ngày.

- Điều trị kết hợp:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi cân nặng 50 kg trở lên: Liều khởi đầu là 500 mg x 2 lần/ngày. Căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và tính dung nạp thuốc có thể tăng liều lên tới 1500 mg x 2 lần/ngày. Điều chỉnh liều tăng lên hoặc giảm xuống 500 mg x 2 lần/ngày cho mỗi khoảng thời gian từ 2 - 4 tuần.

Người già từ 65 tuổi trở lên: Chỉnh liều dựa trên chức năng thận

Bệnh nhân suy gan:

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải creatinin có thể không đánh giá đúng mức độ suy thận. Do đó nên giảm 50 % liều duy trì hàng ngày ở người lớn khi độ thanh thải creatinin dưới 70 mL/phút.

Bệnh nhân suy thận:

Liều hàng ngày ở bệnh nhân suy thận được điều chỉnh dựa trên độ thanh thải creatinin (ClCr)

ClCr (mL/phút)	Liều lượng
50 - 79	500 - 1000 mg x 2 lần/ngày
30 - 49	250 - 750 mg x 2 lần/ngày
< 30	250 - 500 mg x 2 lần/ngày

Đối với bệnh nhân đang thẩm phân máu: Liều tấn công được khuyến cáo là 750 mg khi bắt đầu uống; liều bổ sung khuyến cáo là 250 mg đến 500 mg.

* Lưu ý:

Khi ngưng sử dụng thuốc: Levetiracetam 500 mg phải được ngưng thuốc dần dần để tránh nguy cơ gia tăng cơn động kinh trở lại (người lớn giảm 500 mg x 2 lần/ngày cho mỗi 2 đến 4 tuần; trẻ em không nên giảm liều quá 10 mg/kg x 2 lần/ngày cho mỗi 2 tuần). Không nên tự ý ngưng thuốc mà không có ý kiến của bác sĩ.

Nếu quên liều: Hãy liên hệ bác sĩ để được hướng dẫn nếu quên uống thuốc đủ liều, không được uống bù phần liều đã quên uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

- Levetiracetam 500 mg chỉ được dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

- Cần phải chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận.

- Đối với bệnh nhân suy gan - thận nặng thì chỉnh liều theo đánh giá chức năng thận.

- Thận trọng khi ngưng sử dụng thuốc. **Levetiracetam 500 mg phải được ngưng thuốc dần dần để tránh nguy cơ gia tăng cơn động kinh trở lại.**

- **Đã có báo cáo về trầm cảm, tự tử và có ý định tự tử ở một số bệnh nhân sử dụng thuốc.**

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

- Không nên sử dụng levetiracetam trong khi mang thai trừ khi thật cần thiết. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có gây độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn cho phụ nữ mang thai chưa rõ ràng.

- Levetiracetam bài tiết được qua sữa mẹ do đó không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

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

Chưa có nghiên cứu đối với tác động của thuốc với lái xe và vận hành máy móc. Do levetiracetam có thể gây buồn ngủ và choáng váng vì vậy nên thận trọng đối với những bệnh nhân khi thực hiện những công việc đòi hỏi kỹ năng như lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- Thuốc chống động kinh:

+ Các dữ liệu cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin, acid valproic, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin và primidon) và các thuốc chống động kinh này cũng không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

+ Không có bằng chứng về tương tác lâm sàng ở trẻ em dùng levetiracetam đến 60 mg/kg/ngày. Một nghiên cứu về tương tác dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên bị bệnh động kinh (4-17 tuổi) cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của carbamazepin và valproat. Tuy nhiên, độ thanh thải của levetiracetam ở trẻ em dùng thuốc chống động kinh cao hơn 20 % so với trẻ không dùng. Không cần thiết điều chỉnh liều.

- Probenecid:

+ Probenecid (500 mg 4 lần/ngày), một chất ức chế bài tiết tại ống thận, cho thấy ức chế độ thanh thải thận của chất chuyển hóa ban đầu nhưng không ức chế độ thanh thải thận của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này vẫn còn thấp.

- Methotrexat:

+ Dùng đồng thời levetiracetam và methotrexat làm giảm độ thanh thải của methotrexat, do đó làm tăng hoặc kéo dài nồng độ methotrexat trong máu dẫn đến gây độc cho cơ thể. Cần theo dõi nồng độ methotrexat và levetiracetam trong máu ở bệnh nhân điều trị đồng thời với hai loại thuốc này.

- Thuốc tránh thai và các tương tác dược động học khác:

+ Dùng levetiracetam 1000 mg/ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol, levonorgestrel) và các thông số nội tiết (LH và progesteron) không thay đổi. Levetiracetam 2000 mg/ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin, thời gian prothrombin không bị biến đổi. Dùng đồng thời với digoxin, thuốc tránh thai đường uống và warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

- Thực phẩm và các thức uống có chứa cồn:

+ Sự hấp thu của levetiracetam không bị thay đổi bởi thức ăn, nhưng tốc độ hấp thu có thể giảm nhẹ.

+ Chưa có dữ liệu về sự tương tác của levetiracetam với các thức uống có chứa cồn.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các phản ứng phụ thường gặp nhất là viêm mũi họng, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi và chóng mặt.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn:

Tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em và trẻ sơ sinh > 1 tháng) và dữ liệu trên thị trường được liệt kê trong bảng sau.

Các hệ cơ quan	Tần suất (*)	Các tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	<i>Rất thường gặp</i>	Viêm mũi họng.
	<i>Hiếm gặp</i>	Nhiễm khuẩn.
Rối loạn máu và hệ tạo máu	<i>Ít gặp</i>	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.
	<i>Hiếm gặp</i>	Giảm huyết cầu (giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt).
Rối loạn hệ miễn dịch	<i>Hiếm gặp</i>	Phản ứng thuốc với các bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân, quá mẫn (bao gồm phù mạch và sốc phản vệ).
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	<i>Thường gặp</i>	Biếng ăn.
	<i>Ít gặp</i>	Giảm cân, tăng cân.
	<i>Hiếm gặp</i>	Tăng natri máu.
Rối loạn tâm thần	<i>Thường gặp</i>	Trầm cảm, thù địch, hung hăng, lo âu, mất ngủ, căng thẳng, cáu gắt.
	<i>Ít gặp</i>	Có ý định tự tử, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, lú lẫn, hoang loạn, tâm trạng thay đổi, kích động.
	<i>Hiếm gặp</i>	Tự tử, rối loạn nhân cách, suy nghĩ bất thường.
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Rất thường gặp</i>	Buồn ngủ, nhức đầu.
	<i>Thường gặp</i>	Co giật, rối loạn tiền đình, chóng mặt, buồn ngủ, run.
	<i>Ít gặp</i>	Chứng hay quên, suy giảm trí nhớ, bất hợp tác, mất điều hòa, dị cảm, rối loạn chú ý.
	<i>Hiếm gặp</i>	Chứng múa vờn, rối loạn vận động, chứng tăng động.
Rối loạn thị lực	<i>Ít gặp</i>	Nhìn đôi, nhìn mờ.
Rối loạn tai và tai trong	<i>Thường gặp</i>	Chóng mặt.
Rối loạn trung thất, ngực và hệ hô hấp	<i>Thường gặp</i>	Ho.
Rối loạn tiêu hóa	<i>Thường gặp</i>	Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.
	<i>Hiếm gặp</i>	Viêm tụy.
Rối loạn hệ gan mật	<i>Ít gặp</i>	Xét nghiệm chức năng gan bất thường.
	<i>Hiếm gặp</i>	Suy gan, viêm gan.
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Thường gặp</i>	Phát ban.
	<i>Ít gặp</i>	Rụng tóc, chàm, ngứa.
	<i>Hiếm gặp</i>	Hoại tử độc tế bào, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<i>Ít gặp</i>	Yếu cơ, đau cơ.
Rối loạn chung và đường dùng	<i>Thường gặp</i>	Suy nhược, mệt mỏi.
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng	<i>Ít gặp</i>	Chấn thương.

(*) Tác dụng phụ được thể hiện theo mức độ và tần số giảm dần được xác định như sau: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); thường gặp ($1/100 < ADR < 1/10$); ít gặp ($1/1000 < ADR < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 < ADR < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$).

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng: Buồn ngủ, kích động, gây gổ, **trầm cảm**, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê.

Xử trí quá liều:

Nếu quá liều cấp thì có thể rửa dạ dày hoặc tăng cường gây nôn. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với levetiracetam. Xử trí quá liều chủ yếu điều trị triệu chứng và có thể thẩm phân máu. Hiệu quả thẩm phân máu là 60 % đối với levetiracetam và 74 % đối với chất chuyển hóa đầu tiên.

DƯỢC LỰC HỌC:

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

Cơ chế tác dụng:

- Cơ chế tác dụng của levetiracetam chưa được biết rõ nhưng có vẻ khác với các cơ chế tác dụng của những thuốc chống động kinh hiện nay. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cho rằng levetiracetam không làm thay đổi 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 sự phóng thích Ca^{2+} từ các nguồn dự trữ trong tế bào thần kinh. Ngoài ra, thuốc còn làm đảo ngược một phần sự giảm dòng GABA và glycin gây nên do cảm ứng với kẽm và các beta-carbolin. Hơn nữa, trong các nghiên cứu *in vitro*, levetiracetam cho thấy 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. Levetiracetam và các chất đồng đẳng liên quan có ái lực nhất định để gắn kết với protein 2A ở nang synap, điều này tương ứng với hoạt tính bảo vệ chống co giật của thuốc trong nghiên cứu trên mô hình chuột bị động kinh dưới kích thích âm thanh. Phát hiện này cho thấy sự tương tác giữa levetiracetam và protein 2A ở túi synap có thể góp phần vào cơ chế tác dụng chống động kinh của levetiracetam.

Dược lực học:

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

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Levetiracetam là chất có tính thấm và hòa tan trong nước cao. Đặc tính dược động học tuyến tính và không phụ thuộc thời gian với sự biến đổi thấp trong và giữa các cá thể. Độ thanh thải của thuốc không bị thay đổi khi dùng đa liều. 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.

- Người ta cũng quan sát thấy có 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 uống).

Người lớn và vị thành 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 (C_{max}) đạt khoảng 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 đơn liều 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 dữ liệu phân bố trong mô ở người. Cả levetiracetam và chất chuyển hóa ban đầu 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.

Biến đổi sinh học:

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

- Người ta cũng xác định được hai chất chuyển hóa ít. Một chất thu được bởi hydroxyl hóa vòng

pyrrolidon (1,6 % của liều) và chất còn lại thu được bởi mở vòng pyrrolidon (0,9 % của liều).

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

- Người ta không thấy có bằng chứng về sự chuyển đổi đối hình *in vivo* của levetiracetam và cả chất chuyển hóa ban đầu của nó.

- *In vitro*, levetiracetam và cả chất chuyển hóa ban đầu của nó được thấy là không ức chế các dạng đồng phân chính của men gan người cytochrom P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT1A6) và các quá trình epoxid hydroxylase. Ngoài ra, levetiracetam không ảnh hưởng đến glucuronyl hóa acid valproic trên *in vitro*.

- Ở tế bào gan người nuôi cấy, levetiracetam ít hoặc không ảnh hưởng lên sự tiếp hợp của ethinylestradiol hay CYP1A1/2. Ở nồng độ cao (680 µg/ml) levetiracetam gây kích ứng nhẹ CYP2B6 và CYP3A4, tuy nhiên, ở nồng độ gần với C_{max} đạt được sau khi dùng liều lặp lại 1500 mg hai lần mỗi ngày, các tác động này không được xem là có liên quan sinh học. Vì vậy, levetiracetam không thể tương tác với các chất khác hoặc ngược lại.

Thải trừ:

- Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là 7 ± 1 giờ và không thay đổi theo liều, đường dùng hay dùng liều lặp lại. Độ thanh thải toàn phần 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 ban đầu 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 levetiracetam thải trừ qua lọc cầu thận với sự tái hấp thu kể đó ở ống thận và cho thấy chất chuyển hóa ban đầu 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 creatinin.

Người già:

Thời gian bán thải tăng khoảng 40 % (10 - 11 giờ) ở người già do suy giảm chức năng thận.

Trẻ em (4 - 12 tuổi):

- Thời gian bán thải của levetiracetam là 6 giờ sau khi uống đơn liều 20 mg/kg ở trẻ bị động kinh. Độ thanh thải toàn phần là 1,43 ml/phút/kg.

- Levetiracetam nhanh chóng được hấp thu sau khi uống đa liều (20 - 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 thải là khoảng 5 giờ. Độ thanh thải toàn phần của thuốc là 1,1 ml/phút/kg.

Suy thận:

Độ thanh thải toàn phần của cả levetiracetam và chất chuyển hóa ban đầu của nó tương quan với độ thanh thải creatinin. 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 creatinin.

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 chuẩn 4 giờ.

Suy gan:

Không có sự thay đổi về dược động học của levetiracetam ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ (Child-Pugh A) và trung bình (Child-Pugh B). Ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C), độ thanh thải toàn phần của levetiracetam bằng 50 % so với người bình thường, chủ yếu là do giảm thanh thải thận. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải creatinin có thể không đánh giá hết được mức độ suy thận. Do đó, nên giảm 50 % liều duy trì hàng ngày khi độ thanh thải creatinin < 70 ml/phút.

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

NEU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM.



NHÀ SẢN XUẤT VÀ PHÂN PHỐI
CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
Địa chỉ: Số 66, Quốc lộ 30, Phường Mỹ Phú, TP Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp

TP. Cao Lãnh, ngày 26 tháng 07 năm 2016

TUQ. Tổng Giám Đốc
GD. Nghiên cứu & Phát triển



Trần Thanh Phong



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lô Minh Hùng

