

phần ngừng cho con bú, cần chú ý trên mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho mẹ.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Levetiracetam có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Do có sự khác nhau về nhạy cảm của từng cá nhân với thuốc, một số bệnh nhân có thể bị buồn ngủ hoặc các triệu chứng liên quan đến hệ thần kinh trung ương khác, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều. Vì thế, những bệnh nhân có các triệu chứng trên nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc. Nên khuyến bệnh nhân không lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác định được là thuốc không ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động đó.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Thuốc chống động kinh khác

Nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên người lớn cho thấy levetiracetam không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của các thuốc chống động kinh đang sử dụng (phenytoin, carbamazepin, acid valproic, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin và primidon) và các thuốc này cũng không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Như ở người lớn, chưa có bằng chứng về tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng ở trẻ em dùng liều levetiracetam đến 60 mg/kg/ngày.

Một đánh giá hồi cứu về tương tác dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên bị động kinh (từ 4 - 17 tuổi) xác nhận rằng điều trị phối hợp với levetiracetam dùng đường uống không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của carbamazepin và valproat khi dùng đồng thời. Tuy nhiên, dữ liệu gợi ý rằng độ thanh thải levetiracetam tăng 20% ở trẻ em dùng thuốc chống động kinh cảm ứng enzym. Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều.

Probenecid

Probenecid (500 mg 4 lần/ngày), thuốc ngăn thải trừ ở ống thận, ức chế thải trừ ở thận của chất chuyển hóa chính, nhưng không ức chế thải trừ của levetiracetam. Tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa này ở mức thấp.

Methotrexat

Đã có báo cáo giảm độ thanh thải của methotrexat khi sử dụng đồng thời với levetiracetam, kết quả là làm tăng nồng độ/kéo dài thời gian tồn tại của methotrexat trong máu làm tăng độc tính. Nồng độ methotrexat và levetiracetam trong mẫu nên được theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân sử dụng đồng thời 2 thuốc.

Thuốc tránh thai đường uống và các tương tác dược động khác

Levetiracetam 1000 mg hàng ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinylestradiol và levonorgestrel); thông số nội tiết (hormon tạo hoàng thể và progesteron) không bị thay đổi. Levetiracetam 2000 mg hàng ngày không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin và warfarin; thời gian prothrombin không bị thay đổi. Sử dụng chung digoxin, thuốc tránh thai đường uống và warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam.

Thuốc nhuận tràng

Có những báo cáo đơn lẻ về sự giảm hiệu quả của levetiracetam khi dùng chung với thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol khi sử dụng đồng thời hai thuốc. Vì vậy, không nên uống macrogol trong khoảng 1 giờ trước và sau khi uống levetiracetam.

Thuốc ăn và rượu

Mức độ hấp thu của levetiracetam không bị thay đổi bởi thức ăn, nhưng tốc độ hấp thu bị giảm đi đôi chút.

Chưa có thông tin về tương tác của levetiracetam với rượu.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Nguồn dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nên báo gặp các phản ứng sau:

Quá mẫn (bao gồm phù mạch và sốc phản vệ), phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens Johnson (ban da diện rộng kèm mụn nước và lột da, đặc biệt là ở quanh miệng, mũi, mắt và cơ quan sinh dục) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (đang nặng hơn làm lột da trên 30% bề mặt cơ thể).

Báo ngay cho bác sĩ nếu gặp những triệu chứng sau:

Tâm thần: Hành động tự sát, ý định tự sát, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, trạng thái lú lẫn, cơn hoảng loạn, rối loạn cảm xúc/ thay đổi cảm xúc, kích động.

Toàn thân: Cục kỹ buồn ngủ, mệt mỏi và yếu.

Thần kinh: Có vấn đề về phối hợp cơ (vấn đề về đi lại hoặc di chuyển).

Da và các mô dưới da: Phát ban da. Phát ban da nghiêm trọng có thể xảy ra sau khi bạn dùng LEVETRAL. Không có cách để biết được bạn da nhẹ có thể trở nên nghiêm trọng hay không.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Rất thường gặp, ADR ≥ 1/10

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mũi, họng.

Thần kinh: Buồn ngủ, nhức đầu.

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Biếng ăn.

Tâm thần: Trầm cảm, hưng hăng/kích động, lo âu, mất ngủ, căng thẳng/ khó chịu.

Thần kinh: Co giật, rối loạn cân bằng, chóng mặt, hôn mê, run.

Tai và tai trong: ù tai.

Phổi, ngực và trung thất: Ho.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Da và các mô dưới da: Phát ban.

Toàn thân: Suy nhược/ mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (dễ chảy máu hoặc chảy máu kéo dài hơn bình thường, dễ nhiễm trùng).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Sụt cân, tăng cân.

Tâm thần: Hành động tự sát, ý định tự sát, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường, ảo giác, giận dữ, trạng thái lú lẫn, cơn hoảng loạn, rối loạn cảm xúc/ thay đổi cảm xúc, kích động.

Thần kinh: Mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, rối loạn/ mất điều hòa phối hợp vận động, dị cảm (cảm giác không bình thường như tê rần, kim châm), rối loạn chú ý.

Mắt: Nhìn đôi, nhìn mờ.

Gan mật: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da và các mô dưới da: Rụng tóc, eczema, ngứa.

Cơ xương và mô liên kết: Yếu cơ, đau nhức cơ.

Bì thường, nhiễm độc và biến chứng: Chấn thương.

Hiếm gặp, 1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt (dễ nhiễm trùng).

Miền dịch: Phản ứng thuốc của bạch cầu ưa acid và triệu chứng toàn thân (DRESS), quá mẫn (bao gồm phù mạch và sốc phản vệ), phù Quincke (sưng mắt, môi, lưỡi và cổ họng).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ natri huyết.

Tâm thần: Tự sát, rối loạn nhân cách, suy nghĩ bất thường.

Thần kinh: Chứng múa giật múa vờn, rối loạn vận động, tăng động.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Gan mật: Suy gan, viêm gan.

Da và các mô dưới da: Hội chứng Stevens Johnson (ban da diện rộng kèm mụn nước và lột da, đặc biệt là ở quanh miệng, mũi, mắt và cơ quan sinh dục), hoại tử biểu bì nhiễm độc (đang nặng hơn làm lột da trên 30% bề mặt cơ thể), hồng ban da dạng (phát ban da, có thể hình thành mụn nước dạng tấm bia nhỏ (một điểm tới ở trung tâm mụn nước bao quanh bởi vùng nhạt màu hơn và một vòng tối màu ở ngoài rìa)). Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: buồn ngủ, kích động, gây gổ, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê.

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

12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

MÃ ATC: N03AX14

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị động kinh.

Levetiracetam, dẫn xuất pyrrolidin, là một thuốc chống co giật có cấu trúc hóa học không liên quan đến các thuốc điều trị động kinh khác hiện có. Cơ chế tác dụng của levetiracetam chưa được biết rõ. Ở động vật, levetiracetam không bảo vệ chống lại được cơn co giật đơn độc do dòng điện hoặc hóa chất. Thuốc chỉ bảo vệ rất ít kích thích dưới mức tối đa và các test ngưỡng, nhưng bảo vệ được cơn co giật toàn thể thứ phát sau co giật cục bộ do hai hóa chất gây co giật tạo ra, có những đặc tính giống như phức hợp co giật cục bộ thứ phát toàn thể ở người. Levetiracetam cũng có đặc tính ức chế ở mô hình chuột đã được làm giảm ngưỡng kích thích, tương tự người bị cơn động kinh cục bộ phức hợp.

Levetiracetam không có ái lực với các thụ thể benzodiazepin, acid gammaaminobutyric (GABA), glycine hay N-methyl D-aspartat (NMDA). Thuốc tác dụng thông qua một vị trí gắn đặc hiệu của mô não, đó là protein 2A của túi synap (protein SV2A). Sự gắn kết này có thể hồi phục, bảo hòa và có tính chất chọn lọc lập thể. Levetiracetam chỉ gắn khu trú vào màng tế bào synap ở hệ thần kinh trung ương mà không gắn vào các mô ngoại vi. Levetiracetam ức chế sự bùng phát nhưng không ảnh hưởng tới kích thích thần kinh bình thường, vì thế thuốc ngăn ngừa co chọn lọc tính đồng bộ quá mức của sự bùng phát dạng động kinh và sự lan truyền của cơn động kinh.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Levetiracetam được hấp thu nhanh sau khi dùng đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống đạt gần 100%. C_{max} đạt được trong vòng 1,3 giờ sau khi uống. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày với chế độ liều 2 lần mỗi ngày. C_{max} tương ứng là 31 và 43 μ g/mL sau liều đơn 1000 mg và sau liều lặp lại 1000 mg hai lần/ 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. Tỷ lệ gắn kết của levetiracetam và chất chuyển hóa ban đầu của nó với protein huyết tương thấp (< 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 chuyển hóa mạnh. Con đường chuyển hóa chủ yếu (24% liều) là thủy phân nhóm acetamid bằng enzym. Các dạng đồng phân của enzym gan cytochrom P450 không tham gia vào quá trình tạo chất chuyển hóa chính (ức L057). Có thể định lượng 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 lý.

Hai chất chuyển hóa có tỷ lệ nhỏ cũng được xác định. Một chất thu được bởi hydroxy hóa vòng pyrrolidin (1,6% liều) và chất còn lại thu được bởi mở vòng pyrrolidin (0,9% liều). Các chất chuyển hóa khác không xác định được chỉ chiếm 0,6% liều.

Không thấy có bằng chứng về sự chuyển dạng đối hình in vivo của levetiracetam hoặc chất chuyển hóa chính của nó.

In vitro, levetiracetam và cả chất chuyển hóa chính của nó không ức chế các dạng đồng phân chính của enzym gan người cytochrom P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT1A6) và epoxyl hydroxylase. Ngoài ra, levetiracetam không ảnh hưởng đến glucuronyl hóa acid valproic in vitro.

Thải trừ: Thời gian bán thải 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 thân 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 sau đó tái hấp thu ở ống thận và chất chuyển hóa chính cũng thải trừ qua bài tiết chủ động ở ống thận cùng với lọc cầu thận. Sự thải trừ levetiracetam có tương quan với độ thanh thải creatinin.

Levetiracetam được bài tiết qua sữa mẹ, thuốc có thể được thải trừ ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi, thời gian bán thải tăng khoảng 40% (10 - 11 giờ) do sự suy giảm chức năng thận ở nhóm đối tượng này.

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải toàn thân của levetiracetam và chất chuyển hóa chính của nó tương quan với độ thanh thải creatinin, vì vậy khuyến cáo hiệu chỉnh liều duy trì hàng ngày levetiracetam dựa trên độ thanh thải creatinin của bệnh nhân bị suy thận trung bình và nặng.

Ở đối tượng người lớn bị suy thận giai đoạn cuối vô niệu, thời gian bán thải là khoảng 25 giờ và 3,1 giờ tương ứng với trong thời gian nghỉ và trong thời gian chạy thận nhân tạo.

Tỷ lệ loại bỏ phần đơn levetiracetam là 51% khi thực hiện thẩm tách máu 4 giờ điển hình.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, không có sự thay đổi đáng kể độ thanh thải levetiracetam. Ở hầu hết các bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải của levetiracetam bị giảm hơn 50% do suy thận kèm theo.

Trẻ em

Trẻ em (từ 4 - 12 tuổi):

- Sau khi dùng liều đơn (20 mg/kg) ở trẻ em động kinh (từ 6 - 12 tuổi), thời gian bán thải của levetiracetam là 6 giờ. Độ thanh thải hiệu chỉnh theo thể trọng cao hơn khoảng 30% so với người lớn.

- Sau khi dùng liều lặp lại (20 - 60 mg/kg/ngày) ở trẻ em động kinh (từ 4 - 12 tuổi), levetiracetam được hấp thu nhanh. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 0,5 - 1 giờ sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng tuyến tính và tỷ lệ với liều. Thời gian bán thải khoảng 5 giờ. Độ thanh thải toàn thân là 1,1 mL/ phút/kg.

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

- Sau khi dùng liều đơn (20 mg/kg) dung dịch uống 100 mg/mL ở trẻ em động kinh (từ 1 tháng tuổi đến 4 tuổi), levetiracetam được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống. Kết quả dược động học cho thấy thời gian bán thải ngắn hơn (5,3 giờ so với 7,2 giờ) và tốc độ thanh thải nhanh hơn (1,5 mL/ phút/kg so với 0,96 mL/ phút/kg) so với người lớn.

- Trong phân tích dược động học ở bệnh nhân từ 1 tháng tuổi đến 16 tuổi, thể trọng có quan hệ đáng kể đến độ thanh thải (độ thanh thải tăng khi thể trọng tăng) và thể tích phân bố. Tuổi cũng có ảnh hưởng đến 2 thông số trên. Ảnh hưởng này rõ ràng ở trẻ sơ sinh nhỏ tuổi, và giảm dần khi tuổi tăng lên, đến khi ảnh hưởng không đáng kể ở khoảng 4 tuổi.

- Trong phân tích dược động ở cả 2 nhóm đối tượng, độ thanh thải levetiracetam tăng khoảng 20% khi dùng chung với thuốc chống động kinh cảm ứng enzym.

14. QUY CÁCH ĐỒNG GỒI

LEVETRAL-250: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

LEVETRAL: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

LEVETRAL-750: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN

SỬ DỤNG THUỐC: 08/07/2022

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



Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHU

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường

Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688