

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc **PHARM BP&NS 021-04-13/17**

Của: **VPDD Novartis Pharma Services AG** tại thành phố Hồ Chí Minh

Địa chỉ: **Tầng 10, toà nhà Centec, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, quận 3,
thành phố Hồ Chí Minh**

Điện thoại: **083 823 9090**

Đăng ký thông tin thuốc: **Trileptal**

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0168/17/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **26/10/2017**

Hà Nội, ngày 08 tháng 11 năm 2017

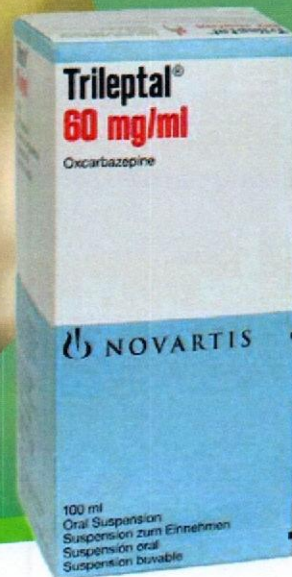
KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



Đơn trị liệu và điều trị bổ trợ trong điều trị các cơn động kinh cục bộ có hoặc không có các cơn động kinh co cứng- giật rung phát triển toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi



VN-16846-13

THÔNG TIN KÊ TOA

TRÌNH BÀY: Trileptal Oral Suspension 60 mg/ml: hỗn dịch uống chứa 60 mg Oxcarbazepine/ml, chai 100 ml, hộp 1 chai.

CHỈ ĐỊNH: Trileptal Oral Suspension 60 mg/ml: Trileptal được chỉ định để điều trị các cơn động kinh cục bộ có hoặc không có các cơn động kinh co cứng - giật rung toàn thể hóa thứ phát. Trileptal được chỉ định để sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị bổ trợ cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG: trong đơn trị liệu và trị liệu bổ trợ, khởi đầu bằng liều Trileptal có hiệu quả lâm sàng chia 2 lần. Tăng liều tùy đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Khi thể thuốc chống động kinh khác bằng Trileptal, nên giảm dần liều thuốc chống động kinh dùng đồng thời. Trong trị liệu bổ trợ, có thể phải giảm liều các thuốc chống động kinh dùng đồng thời và/hoặc tăng liều Trileptal chậm hơn. Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên kê đơn hỗn dịch uống Trileptal theo mililit. Liều được kê đơn bằng mililit được làm tròn đến 0,5 ml gần nhất. Lắc kỹ chai thuốc và chuẩn bị liều dùng ngay sau đó. Sử dụng ống bơm thuốc để rút thuốc. Uống trực tiếp từ ống bơm thuốc hoặc pha trong ly nước nhỏ trước khi dùng. Sau mỗi lần dùng, đặt nắp chai lại và lau bên ngoài ống bơm thuốc bằng khăn giấy khô, sạch.

Người lớn: Đơn trị liệu: bắt đầu liều 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày) chia 2 lần, có thể tăng tối đa 600 mg/ngày cách mỗi tuần kể từ liều khởi đầu đến khi đạt đáp ứng lâm sàng mong muốn. Hiệu quả điều trị đã ghi nhận ở các liều từ 600 mg/ngày đến 2.400 mg/ngày. Trị liệu bổ trợ: bắt đầu 600 mg/ngày (8-10 mg/kg/ngày) chia làm 2 lần. Có thể tăng liều tối đa 600 mg/ngày cách mỗi tuần kể từ khởi đầu đến khi đạt đáp ứng lâm sàng mong muốn. Đã ghi nhận hiệu quả điều trị từ 600 mg/ngày đến 2.400 mg/ngày. Liều hàng ngày trên 2.400 mg/ngày chưa được nghiên cứu có hệ thống trong các thử nghiệm lâm sàng.

Người cao tuổi: nên chỉnh liều ở người có tổn thương chức năng thận. Đối với bệnh nhân có nguy cơ giảm natri huyết, nồng độ natri trong huyết thanh dưới 125 mmol/l, thường không có triệu chứng và không cần chỉnh liều điều trị (chiếm 2,7% bệnh nhân điều trị bằng Trileptal và nồng độ này trở về bình thường khi giảm liều, ngừng dùng thuốc hoặc điều trị bảo tồn. Bệnh nhân có bệnh thận với natri thấp hoặc điều trị phối hợp với thuốc làm giảm natri (ví dụ thuốc lợi tiểu, desmopressin), thuốc kháng viêm không steroid (ví dụ indometacin), nên định lượng nồng độ natri huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị, sau khoảng 2 tuần rồi từng tháng trong 3 tháng đầu điều trị, hoặc theo yêu cầu của lâm sàng. Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng Trileptal mà bắt đầu dùng thuốc làm giảm natri thì cần tiến hành kiểm tra natri theo cách như trên.

Trẻ em: đơn trị liệu và trị liệu bổ trợ, nên bắt đầu 8-10 mg/kg/ngày chia 2 lần. Trong trị liệu bổ trợ, trung bình khoảng 30 mg/kg/ngày, tăng tối đa 10 mg/kg/ngày cách mỗi tuần từ khởi đầu cho đến liều tối đa là 46 mg/kg/ngày để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn. Không khuyến cáo sử dụng Trileptal cho trẻ em dưới 6 tuổi vì tính an toàn và hiệu quả chưa được chứng minh đầy đủ.

Bệnh nhân suy gan: không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Trileptal chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút, nên bắt đầu Trileptal với liều bằng một nửa liều khởi đầu thường dùng (300 mg/ngày) và tăng liều ít nhất là từng tuần để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn. Tăng liều ở bệnh nhân suy thận cần phải theo dõi cẩn thận hơn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG: bệnh nhân đã từng có phản ứng quá mẫn với carbamazepine nên được thông báo trước rằng khoảng 25-30% số bệnh nhân này có thể mẫn cảm với Trileptal. Nếu có dấu hiệu và triệu chứng gợi ý về phản ứng quá mẫn (ví dụ: các phản ứng ngoài da nặng) xảy đến, thì Trileptal nên được ngừng ngay lập tức. Khi dùng Trileptal, rất hiếm gặp các phản ứng ngoài da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell và ban đỏ đa dạng. Thời gian trung bình để bắt đầu phản ứng là 19 ngày. Khi gặp phản ứng ngoài da với Trileptal, cần nhắc ngừng dùng Trileptal và thay thế bằng thuốc khác. Có tới 2,7% số bệnh nhân dùng Trileptal có nồng độ natri huyết thanh dưới 125 mmol/lít, thường không có triệu chứng thiếu hụt natri và không đòi hỏi chỉnh liều. Với bệnh nhân đã có bệnh thận từ trước, kèm theo thiếu hụt natri hoặc với bệnh nhân dùng phối hợp thuốc thải natri, thì phải định lượng nồng độ natri - huyết thanh trước khi khởi đầu dùng Trileptal, sau đó khoảng 2 tuần và tiếp theo là xét nghiệm theo khoảng cách từng tháng trong 3 tháng điều trị đầu tiên,

hoặc tùy thuộc vào yêu cầu của lâm sàng. Rất hiếm gặp viêm gan, phần lớn các trường hợp qua khỏi dễ dàng. Nếu nghi có viêm gan, nên cân nhắc ngừng dùng Trileptal. Đã có báo cáo trong trường hợp rất hiếm về chứng mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản và giảm toàn thể huyết cầu ở những bệnh nhân được điều trị bằng Trileptal trong nghiên cứu hậu mãi. Cần xem xét ngừng dùng thuốc nếu có bất cứ vấn đề gì về suy tủy xương đáng kể. Đã có báo cáo về hành vi định tự tử ở những bệnh nhân điều trị các thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Do đó các bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của hành vi và ý định và cần xem xét biện pháp thích hợp. Bệnh nhân nữ ở tuổi sinh đẻ cần được cảnh báo là khi phối hợp Trileptal với các hormone ngừa thai có thể làm mất tác dụng ngừa thai. Khi dùng Trileptal, khuyến cáo nên sử dụng các biện pháp ngừa thai không phải hormone. Cần thận trọng khi dùng rượu với Trileptal do có thể tăng tác dụng buồn ngủ. Cũng như với mọi thuốc chống động kinh, cần ngừng Trileptal dần dần theo từng mức độ, để giảm thiểu tần số tăng co giật.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Gây cảm ứng enzyme: *In vitro* và *in vivo*, oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý (MHD) là những chất gây cảm ứng yếu các enzyme cytochrome P450 CYP3A4 và CYP3A5 chịu trách nhiệm đối với việc chuyển hóa một số rất lớn các loại thuốc, ví dụ thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ ciclosporin, tacrolimus), thuốc tránh thai dạng uống và một số thuốc chống động kinh khác dẫn đến giảm nồng độ của những thuốc này trong huyết tương (xem bảng dưới đây tóm tắt kết quả của các thuốc chống động kinh khác). Ức chế enzyme: Oxcarbazepine và MHD ức chế CYP2C19. Vì vậy nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng lên đến 40% khi Trileptal được dùng với các liều trên 1.200 mg/ngày. Trong trường hợp này có thể cần phải giảm liều phenytoin dùng kết hợp. Chưa quan sát thấy sự tự cảm ứng với Trileptal.

Thuốc chống động kinh với Trileptal:

Thuốc chống động kinh Dùng kết hợp	Ảnh hưởng của Trileptal đến thuốc chống động kinh Nồng độ	Ảnh hưởng của thuốc chống động kinh đến MHD Nồng độ
Carbamazepine	Giảm 0 - 22% (tăng 30% về carbamazepine-epoxide)	Giảm 40%
Clobazam	Chưa được nghiên cứu	Không ảnh hưởng
Felbamate	Chưa được nghiên cứu	Không ảnh hưởng
Lamotrigine	Giảm nhẹ*	Không ảnh hưởng
Phenobarbitone	Tăng 14 - 15%	Giảm 30 - 31%
Phenytoin	Tăng 0 - 40%	Giảm 29 - 35%
Valproic acid	Không ảnh hưởng	Giảm 0 - 18%

Điều trị đồng Trileptal và lamotrigine có liên quan với tăng nguy cơ các phản ứng phụ (buồn nôn, buồn ngủ, chóng mặt và nhức đầu). Khi dùng đồng thời một hoặc vài thuốc chống động kinh với Trileptal, có thể cần phải xem xét điều chỉnh liều cẩn thận và/hoặc theo dõi nồng độ trong huyết tương trên cơ sở từng trường hợp, đặc biệt là ở bệnh nhi được điều trị đồng thời với lamotrigine. *In vitro*, oxcarbazepine và MHD là những chất gây cảm ứng yếu UDP-glucuronyl transferase. Vì vậy, *in vivo* oxcarbazepine và MHD có thể có tác dụng gây cảm ứng nhẹ trên sự chuyển hóa của các thuốc chủ yếu được thải trừ do sự liên hợp thông qua UDP-glucuronyl transferase. Khi bắt đầu điều trị bằng Trileptal hoặc khi thay đổi liều, có thể mất 2-3 tuần để đạt được cấp độ mới về cảm ứng. Ngừng điều trị bằng Trileptal phải giảm liều các thuốc dùng đồng thời và nên quyết định dựa trên sự theo dõi trên lâm sàng và/hoặc nồng độ trong huyết tương. Sự cảm ứng có thể giảm dần sau 2-3 tuần sau khi ngừng điều trị.

Thuốc tránh thai hormone: Trileptal ảnh hưởng trên ethinylestradiol (EE) và levonorgestrel (LNG) của thuốc tránh thai dạng uống. Các trị số diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của EE giảm 48-52% và của LNG giảm

TRILEPTAL®
oxcarbazepine



32-52%. Dùng đồng thời Trileptal với các thuốc tránh thai hormone có thể làm mất hiệu quả của các thuốc tránh thai. Nên dùng một phương pháp tránh thai đáng tin cậy khác.

Tương tác thuốc khác: Cimetidine, erythromycin, viloxazine, warfarin và dextropropoxyphene không tác dụng trên dược động học của MHD. Tương tác giữa oxcarbazepine và MAOI về lý thuyết có thể dựa trên liên quan về cấu trúc của oxcarbazepine với thuốc chống trầm cảm ba vòng. Những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng đưa vào các thử nghiệm lâm sàng và không quan sát thấy tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng. Kết hợp lithium và oxcarbazepine có thể làm tăng độc tính với thần kinh.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ: sử dụng oxcarbazepine trong thai kỳ cho thấy thuốc này có thể gây dị tật nghiêm trọng khi sinh, tuy nhiên dữ liệu về số lượng còn hạn chế. Khi phụ nữ đang thời kỳ dùng Trileptal mà có thai hoặc khi nhu cầu khởi đầu dùng Trileptal tăng lên khi mang thai, thì phải cân nhắc rất kỹ giữa lợi ích dùng thuốc và nguy cơ gây dị dạng cho thai. Điều này đặc biệt quan trọng trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Nên dùng các liều tối thiểu mà có hiệu lực điều trị. Với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, nếu có thể được nên dùng Trileptal đơn trị liệu. Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ gây dị dạng ở thai và cần được kiểm tra trước khi sinh. Trong suốt thai kỳ, không được ngừng một thuốc chống động kinh có hiệu quả, vì sự tăng nặng bệnh sẽ có hại cho cả mẹ và thai. Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD) qua được hàng rào nhau thai. Ở trẻ mới sinh, có gặp rối loạn chảy máu do mẹ dùng thuốc chống động kinh. Để thận trọng, nên có biện pháp phòng ngừa bằng cách cho mẹ dùng vitamin K1 trong một số tuần cuối thai kỳ và cả cho trẻ sơ sinh. Phụ nữ cho con bú: Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD) được bài tiết qua sữa mẹ nên khuyến cáo không dùng khi đang cho bú.

TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC: sử dụng Trileptal đã gây nên các phản ứng có hại như choáng váng buồn ngủ. Vì vậy, bệnh nhân cần được cảnh báo là khi lái xe hoặc vận hành máy móc, thì khả năng của cơ thể và/hoặc tinh thần có thể bị suy giảm.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng phụ nói chung ở mức độ từ nhẹ đến trung bình, có tính chất thoáng qua và chủ yếu gặp khi bắt đầu điều trị.

Ước tính tần suất (theo phân loại tần số của CIOMS III): *rất hay gặp* $\geq 1/10$: buồn ngủ, nhức đầu, choáng váng, nhìn đôi; *buồn nôn, nôn, mệt mỏi*; *hay gặp* $\geq 1/100 - < 1/10$: hạ natri máu, tình trạng lú lẫn, trầm cảm, kích động, dễ biến đổi tính khí, thất điều, rung giật nhãn cầu, rối loạn chú ý, mất trí nhớ, nhìn mờ, rối loạn thị giác, chóng mặt, tiêu chảy, táo bón, đau bụng, phát ban, rụng tóc, mụn trứng cá, suy nhược; *ít gặp* $\geq 1/1.000 - < 1/100$: giảm bạch cầu hạt, mày đay, tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm trong máu; *rất hiếm* $< 1/10.000$: giảm tiểu cầu, quá mẫn cảm, hạ natri máu và kèm dấu hiệu và triệu chứng như co giật, lú lẫn, giảm ý thức, bệnh não, rối loạn thị giác, loạn nhịp tim, block nhĩ thất, viêm tụy tạng và/hoặc tăng lipase và/hoặc tăng amylase, viêm gan, phù mạch, hội chứng Stevens – Johnson, hội chứng Lyell, hồng ban đa dạng, lupus ban đỏ hệ thống. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU: một số trường hợp cá biệt về quá liều được cảnh báo. Liều tối đa đã được dùng khoảng 24.000 mg. Tất cả các bệnh nhân được phục hồi bằng điều trị triệu chứng. Các triệu chứng quá liều gồm buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn, giảm chức năng vận động, hạ natri huyết, mất điều hòa, giật nhãn cầu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Việc điều trị triệu chứng và hỗ trợ nên được tiến hành thích hợp.

BẢO QUẢN: không bảo quản thuốc ở nhiệt độ $> 30^{\circ}\text{C}$. Bảo quản thuốc trong bao bì còn nguyên.

HẠN DÙNG: 24 tháng.

NHÀ SẢN XUẤT: Delpharm Hunigue S.A.S, 26, rue de la Chapelle – F 68330 Hunigue, France.

PHÂN PHỐI: công ty cổ phần Dược liệu Trung ương 2, số 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1. Tp.HCM, Việt Nam.