


## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DUNG DỊCH TIÊM, TIÊM TRUYỀN

**ANOXERIN 100 mg/ml**

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

### THÀNH PHẦN

#### Hoạt chất

Mỗi 1 ml dung dịch chứa 100 mg Natri valproat.

Mỗi ống 3 ml dung dịch chứa 300 mg Natri valproat.

Mỗi ống 4 ml dung dịch chứa 400 mg Natri valproat.

Mỗi ống 5 ml dung dịch chứa 500 mg Natri valproat.

Mỗi ống 10 ml dung dịch chứa 1000 mg Natri valproat.

**Tá dược:** Vừa đủ (Dinatri EDTA, acid hydrocloric, natri hydroxyd, nước cất pha tiêm).

**DẠNG BÀO CHẾ:** Dung dịch tiêm, tiêm truyền.

*Mô tả sản phẩm:* Dung dịch trong suốt, không màu hoặc màu vàng nhạt.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh động kinh ở người lớn và trẻ em, thay cho dạng uống khi tạm thời không dùng được đường uống để điều trị.

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

#### *Bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai*

Natri valproat cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị động kinh. Chỉ nên sử dụng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được (Xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*). Cân bằng lợi ích - nguy cơ của thuốc nên được đánh giá cẩn thận trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân. Tốt nhất, nên kê đơn Anoxerin 100 mg/ml dưới dạng đơn trị liệu và ở liều điều trị thấp nhất có hiệu quả. Nếu có thể, nên sử dụng dạng phóng thích kéo dài để tránh nồng độ đỉnh cao trong huyết tương. Liều hàng ngày nên được chia thành ít nhất 2 liều đơn.

#### Liều dùng

##### *Điều trị tất cả các dạng động kinh*

Yêu cầu về liều lượng thay đổi tùy theo tuổi và cân nặng và nên được điều chỉnh riêng cho mỗi bệnh nhân để đạt được sự kiểm soát cơn giật thích hợp. Những bệnh nhân đã đáp ứng điều trị với natri valproat đường uống có thể được tiếp tục truyền tĩnh mạch với liều hiện tại. Tổng liều hàng ngày nên được chia thành 3 - 4 đợt tiêm tĩnh mạch chậm hoặc nên được tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc lặp lại.

##### *Đơn trị liệu*

*Người lớn:* Liều dùng nên bắt đầu từ 400 - 800 mg/ngày, tăng 150 - 300 mg cách nhau 3 ngày cho đến khi đạt được sự kiểm soát. Điều này thường nằm trong khoảng liều từ 1.000 - 2.000 mg/ngày, tức là 20 - 30 mg/kg/ngày. Nếu không đạt được sự kiểm soát đầy đủ trong phạm vi này, liều có thể được tăng thêm đến tối đa 2.500 mg/ngày.

**Sử dụng ở trẻ em:** Liều ban đầu nên là 300 mg/ngày, tăng dần cho đến khi đạt được sự kiểm soát. Nhu cầu hàng ngày cho trẻ thường trong khoảng 20 - 30 mg/kg/ngày. Khi không đáp ứng được ở liều này, có thể tăng lên 40 mg/kg/ngày nhưng chỉ áp dụng ở những bệnh nhân theo dõi được nồng độ acid valproic trong huyết tương và cần theo dõi các thông số hóa học và huyết học trên lâm sàng khi sử dụng ở liều này.

**Sử dụng ở người cao tuổi:** Cần thận trọng khi điều chỉnh liều lượng ở người cao tuổi vì dược động học của natri valproat bị thay đổi, nhưng ít có ý nghĩa lâm sàng và liều dùng nên được xác định sau khi cơ giết đã được kiểm soát. Do thể tích phân bố tăng lên ở người cao tuổi và do giảm tỉ lệ gắn kết với albumin huyết thanh, dẫn đến tỉ lệ thuốc tự do tăng lên. Điều này giải thích vì sao xuất hiện nồng độ acid valproic trong huyết tương. Liều dùng nên được xác định bằng cách kiểm soát cơ giết.

**Người suy thận:** Có thể cần phải giảm liều vì nồng độ thuốc trong huyết tương có thể bị sai lệch ở người suy thận. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy vào kết quả theo dõi lâm sàng nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Người suy gan**

Không nên dùng đồng thời natri valproat với salicylat vì có chung một con đường chuyển hóa.

Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan, bao gồm suy gan dẫn đến tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng acid valproic.

Salicylat không nên được sử dụng cho trẻ em dưới 16 tuổi (xem thông tin sản phẩm aspirin/salicylat về hội chứng Reye). Ngoài ra, việc kết hợp salicylat với natri valproat khi sử dụng ở trẻ em dưới 3 tuổi có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

#### **Sử dụng phối hợp với các thuốc khác**

Khi bắt đầu sử dụng natri valproat ở những bệnh nhân đã dùng các thuốc chống co giật khác, nên giảm liều từ từ các thuốc này. Sau đó nên bắt đầu từ từ liệu pháp natri valproat với liều mục tiêu sau khoảng 2 tuần. Trong một số trường hợp nhất định, có thể cần tăng liều từ 5 - 10 mg/kg/ngày khi dùng phối hợp với thuốc gây cảm ứng enzym gan như phenytoin, phenobarbital và carbamazepin. Một khi đã ngưng các thuốc này, cơn động kinh có thể được kiểm soát bằng cách giảm liều natri valproat.

Khi sử dụng đồng thời natri valproat với barbiturat, nếu thấy có hiện tượng an thần (đặc biệt là ở trẻ em), nên giảm liều dùng barbiturat.

**Lưu ý:** Ở trẻ em đáp ứng với liều cao hơn 40 mg/kg/ngày, cần theo dõi các thông số về hóa học và huyết học trên lâm sàng.

Liều dùng tối ưu chủ yếu được xác định bằng cách kiểm soát cơn co giật và không cần thiết phải đo nồng độ thuốc trong huyết tương thường quy. Tuy nhiên, một phương pháp đo nồng độ thuốc trong huyết tương có sẵn và có thể hữu ích trong trường hợp kiểm soát kém cơn co giật hoặc nghi ngờ có tác dụng phụ.

#### **Cách dùng**

Natri valproat có thể được sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong dung dịch pha tiêm NaCl 0,9% hoặc dextrose 5%.

Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt, không có phần tử lạ có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Dung dịch thuốc chỉ sử dụng 1 lần, bỏ phần còn thừa sau khi sử dụng.

Natri valproat sau khi sử dụng bằng đường tiêm tĩnh mạch nên được thay thế bằng liệu pháp valproat đường uống càng sớm càng tốt.

Theo dõi chặt chẽ nồng độ huyết tương và nếu cần thiết, thực hiện việc điều chỉnh liều trong quá trình chuyển đổi giữa liệu pháp tiêm và uống, đặc biệt là ở những bệnh nhân đang dùng liều valproat cao hơn hoặc ở bệnh nhân dùng thuốc có khả năng ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của valproat.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với natri valproat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan hoạt động.

Tiền sử bản thân hoặc gia đình bị rối loạn chức năng gan nặng, đặc biệt là liên quan đến thuốc.

Rối loạn chuyển hoá porphyria.

Bệnh nhân có rối loạn chu trình urê.

Phụ nữ có thai, trừ khi không có liệu pháp thay thế thích hợp.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, trừ khi đảm bảo được sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả suốt quá trình điều trị.

Chống chỉ định ở những bệnh nhân bị rối loạn ty thể do đột biến gen nhân mã hóa enzym polymerase  $\gamma$  (POLG) của ty thể như hội chứng Alpers-Huttenlocher và ở trẻ em dưới 2 tuổi bị nghi ngờ mắc một rối loạn có liên quan đến POLG.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mặc dù không có bằng chứng cụ thể về sự tái phát đột ngột các triệu chứng của bệnh nền sau khi ngừng sử dụng valproat, nhưng nên ngưng thuốc một cách từ từ và có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa vì việc thay đổi đột ngột nồng độ huyết tương của thuốc sẽ làm tái phát các triệu chứng. NICE đã khuyến cáo rằng việc chuyển hóa thành acid valproic giữa các chế phẩm valproat của các nhà sản xuất khác nhau thường không được khuyến khích do có thể ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của valproat.

### *Nguy cơ tự tử*

Đã có báo cáo về ý nghĩ và hành vi tự tử trên bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Cơ chế của rủi ro này hiện chưa được biết rõ và không loại trừ khả năng do natri valproat gây ra.

Theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự tử để xem xét điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được tư vấn y tế nếu có dấu hiệu của ý nghĩ hoặc hành vi tự tử.

**Các tác nhân carbapenem:** Không khuyến cáo sử dụng đồng thời valproat với các thuốc thuộc nhóm carbapenem.

**Tình trạng co giật trầm trọng hơn:** Cũng như với các thuốc chống động kinh khác, ở một số bệnh nhân có thể làm nghiêm trọng hơn tình trạng của cơn co giật (bao gồm tình trạng động kinh) hoặc sự khởi đầu của các dạng co giật mới do valproat gây ra. Trong trường hợp co giật nặng hơn, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ ngay lập tức.

### *Rối loạn chức năng gan*

#### *Điều kiện xảy ra*

Tổn thương gan nghiêm trọng, bao gồm suy gan có thể dẫn đến tử vong, rất hiếm khi được báo cáo. Dựa vào kinh nghiệm điều trị động kinh cho thấy rằng những bệnh nhân có nguy cơ cao như điều trị chống co giật đa trị liệu ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ nhỏ dưới 3 tuổi và những người bị rối loạn co giật nặng, bệnh não thực thể và/hoặc bẩm sinh, hoặc bệnh chuyển hóa hoặc thoái hóa liên quan đến chậm phát triển trí tuệ. Trên 3 tuổi, tỉ lệ tổn thương gan giảm đáng kể và giảm dần theo độ tuổi. Nên tránh dùng đồng thời valproat với các salicylat ở trẻ em dưới 3 tuổi do nguy cơ nhiễm độc gan. Ngoài ra, không nên sử dụng salicylat cho trẻ em dưới 16 tuổi (hội chứng Reye).

Đơn trị liệu được khuyến cáo ở trẻ em dưới 3 tuổi khi tiêm natri valproat, nhưng nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ tổn thương gan hoặc viêm tụy ở những đối tượng này trước khi bắt đầu điều trị.

Trong hầu hết các trường hợp, tổn thương gan như vậy xảy ra trong 6 tháng đầu điều trị, kéo dài tối đa là 2 - 12 tuần.

### Dấu hiệu phát hiện

Các triệu chứng lâm sàng rất cần thiết để chẩn đoán sớm. Đặc biệt, các tình trạng dưới đây, có thể xảy ra trước vàng da, cần được xem xét, đặc biệt là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem ở trên, *Các điều kiện xảy ra*):

- Các triệu chứng không đặc hiệu, thường khởi phát đột ngột như suy nhược, khó chịu, chán ăn, ngủ gà, phù và buồn ngủ, đôi khi kèm với nôn mửa nhiều lần và đau bụng.
- Ở những bệnh nhân động kinh, cơn co giật tái phát.

Đây là một dấu hiệu cho thấy cần phải ngưng thuốc ngay lập tức.

Bệnh nhân (hoặc người chăm sóc), nên được hướng dẫn để thông báo cho bác sĩ ngay lập tức nếu xảy ra bất kỳ dấu hiệu nào ở trên. Nên thực hiện ngay lập tức việc khám lâm sàng và đánh giá sinh học của chức năng gan.

### Phát hiện

Đánh giá chức năng gan trước khi điều trị, sau đó theo dõi định kỳ trong 6 tháng đầu điều trị, đặc biệt ở nhóm người có nguy cơ cao và người có tiền sử bệnh gan.

Trong các thử nghiệm thông thường, các xét nghiệm phản ánh sự tổng hợp protein, đặc biệt là tỉ lệ prothrombin là có liên quan nhất.

Việc xác nhận tỉ lệ prothrombin thấp bất thường, đặc biệt liên quan đến các bất thường sinh học khác (giảm đáng kể fibrinogen và các yếu tố đông máu; tăng mức bilirubin và tăng transaminase) yêu cầu ngưng sử dụng natri valproat.

Lưu ý trong trường hợp có chỉ định đồng thời với salicylat, cũng nên ngừng natri valproat vì chúng sử dụng cùng một con đường chuyển hóa.

Giống với hầu hết các loại thuốc chống động kinh, tăng enzym gan là phổ biến nhưng chỉ thoáng qua, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị.

Các nghiên cứu sinh học mở rộng hơn (bao gồm nghiên cứu về tỉ lệ prothrombin) được khuyến cáo ở những bệnh nhân này; xem xét giảm liều phù hợp và các thử nghiệm phải được lặp lại khi cần thiết.

### Viêm tụy

Viêm tụy, có thể nặng và dẫn đến tử vong, rất hiếm khi được báo cáo. Bệnh nhân buồn nôn, nôn mửa hoặc đau bụng cấp tính nên được đánh giá y tế nhanh chóng (bao gồm đo amylase huyết thanh).

Ở trẻ em có nguy cơ cao hơn ở người lớn, nguy cơ giảm dần theo độ tuổi. Co giật nghiêm trọng và suy giảm thần kinh nghiêm trọng với liệu pháp chống co giật kết hợp có thể là các yếu tố nguy cơ. Suy gan với viêm tụy làm tăng nguy cơ tử vong. Trong trường hợp viêm tụy, nên ngừng sử dụng natri valproat.

**Các xét nghiệm huyết học:** Nên xét nghiệm máu (số lượng tế bào máu, bao gồm số lượng tiểu cầu, thời gian chảy máu và xét nghiệm đông máu) trước khi bắt đầu điều trị hoặc trước khi phẫu thuật, và trong trường hợp tụ máu hoặc chảy máu tự phát.

**Suy thận:** Cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận vì việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương có thể bị sai lệch, nên điều chỉnh liều theo kết quả giám sát lâm sàng.

**Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống:** Mặc dù các rối loạn miễn dịch hiếm khi được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng natri valproat, nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống.

**Tăng amoniac máu:** Khi nghi ngờ thiếu hụt enzym của chu trình urê, cần tiến hành kiểm tra nồng độ amoniac trước khi điều trị vì amoniac máu có nguy cơ tăng lên khi thêm natri valproat.

**Tăng cân:** Natri valproat thường gây tăng cân, có thể rõ rệt và từ từ. Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ tăng cân khi bắt đầu điều trị và nên áp dụng các biện pháp thích hợp để giảm thiểu nguy cơ này.

***Bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai***

Anoxerin 100 mg/ml không nên dùng ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được do valproat có khả năng cao gây quái thai và tiềm tàng nguy cơ rối loạn phát triển ở trẻ từng bị phơi nhiễm valproat trong thời gian người mẹ mang thai. Bác sĩ nên đánh giá cẩn thận hiệu quả và nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân, khi trẻ em đến tuổi dậy thì và ngay lập tức khi phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang được điều trị bằng Anoxerin 100 mg/ml có kế hoạch mang thai hoặc vừa có thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bắt buộc phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị. Bác sĩ cần thông báo cho bệnh nhân các nguy cơ liên quan tới việc sử dụng Anoxerin 100 mg/ml trong thai kỳ.

Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai nếu có thể.

Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng valproat sau khi cân bằng nguy cơ - lợi ích của thuốc được đánh giá bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh động kinh.

***Bệnh nhân đái tháo đường:*** Natri valproat được thải trừ chủ yếu qua thận, một phần ở dạng thể ceton; điều này có thể cho kết quả dương tính giả khi xét nghiệm nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường.

***Thiếu hụt carnitin palmitoyltransferase (CPT) loại II:*** Bệnh nhân bị thiếu hụt carnitin palmitoyltransferase (CPT) loại II nên được cảnh báo về nguy cơ tiêu cơ vân khi dùng natri valproat.

***Bệnh nhân mắc bệnh ty thể đã biết hoặc nghi ngờ***

Valproat có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các dấu hiệu lâm sàng của các bệnh tiềm ẩn về ty thể do đột biến DNA ty thể hoặc gen POLG. Đặc biệt, suy gan cấp tính do valproat gây ra và có thể dẫn tới tử vong liên quan đến gan đã được báo cáo với tỉ lệ cao hơn ở những người mắc hội chứng chuyển hóa thần kinh di truyền do đột biến gen của enzym ty thể polymerase  $\gamma$  (POLG), như hội chứng Alpers-Huttenlocher.

Nên thực hiện thử nghiệm về đột biến POLG theo thực hành lâm sàng hiện hành để đánh giá chẩn đoán các rối loạn liên quan đến POLG, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ như tiền sử gia đình hoặc các triệu chứng về rối loạn liên quan đến POLG bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh não vô căn, chứng động kinh khó điều trị (cục bộ, cơ giật cơ), bệnh cảnh trạng thái động kinh, chậm phát triển, trì trệ tâm thần vận động, bệnh lý sợi trục của thần kinh vận động - cảm giác, bệnh cơ, thất điều tiểu não, liệt vận nhãn hoặc chứng đau nửa đầu thoáng qua ở vùng chẩm.

***Rượu:*** Khuyến cáo không nên uống rượu trong khi điều trị với valproat.

***Cảnh báo tá dược***

Thuốc này có chứa 41,52 mg natri trong mỗi **ống 3 ml**, tương đương với 2% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

Thuốc này có chứa 55,36 mg natri trong mỗi **ống 4 ml**, tương đương với 2,8% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

Thuốc này có chứa 69,20 mg natri trong mỗi **ống 5 ml**, tương đương với 3,5% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

Thuốc này có chứa 138,4 mg natri trong mỗi **ống 10 ml**, tương đương với 7% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

## SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không sử dụng thuốc chứa valproat ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị. Ở phụ nữ có kế hoạch mang thai, cần cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

### *Nguy cơ phơi nhiễm khi mang thai liên quan với valproat trong thai kỳ*

Việc sử dụng valproat dưới dạng đơn trị liệu hoặc đa trị liệu đều có liên quan tới một số bất thường trong thai kỳ. Các dữ liệu hiện có cho thấy nguy cơ dị dạng bẩm sinh khi sử dụng phác đồ đa trị liệu trong đó có thuốc chứa valproat lớn hơn so với đơn trị liệu bằng valproat.

### *Dị dạng bẩm sinh*

Các dữ liệu thu được từ một nghiên cứu gộp (bao gồm từ nguồn dữ liệu hồ sơ bệnh án và từ các nghiên cứu thuần tập) cho thấy 10,73% số trẻ có mẹ mắc bệnh động kinh sử dụng valproat đơn trị liệu trong thai kỳ bị dị dạng bẩm sinh (khoảng tin cậy 95%: 8,16 – 13,29). Nguy cơ bị dị tật này lớn hơn so với quần thể bình thường (với tỉ lệ dị tật chỉ chiếm từ 2 - 3%). Nguy cơ này phụ thuộc liều nhưng liều dưới ngưỡng vẫn chưa chứng minh được là không gây hại.

Các dữ liệu hiện có cho thấy có sự tăng tỉ lệ dị tật thai nhi cả nhẹ và nặng. Loại dị tật thường gặp nhất bao gồm dị tật ống thần kinh, biến dạng mặt, hở hàm ếch, hẹp hộp sọ, dị tật tim mạch, thận và niệu sinh dục, dị tật ở chi (bao gồm bất sản xương quay hai bên) và đa dị dạng nhiều hệ cơ quan khác trên cơ thể.

Valproat phơi nhiễm trong tử cung cũng có thể dẫn đến suy giảm thính lực hoặc điếc do dị tật tai và/hoặc dị tật mũi và/hoặc gây độc trực tiếp lên khả năng nghe. Các trường hợp nói trên có thể điếc một bên, hai bên và khiếm thính. Các trường hợp nêu trên chưa thấy có báo cáo, tuy nhiên đa số các báo cáo là các trường hợp không hồi phục.

### *Rối loạn phát triển*

Dữ liệu hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với valproat trong tử cung có thể có tác động xấu đến sự phát triển tâm thần và thể chất của trẻ bị phơi nhiễm. Nguy cơ này phụ thuộc liều nhưng liều dưới ngưỡng không loại trừ được nguy cơ. Khoảng thời gian chính xác trong thai kỳ bị ảnh hưởng bởi nguy cơ này vẫn còn chưa được xác định chắc chắn và khả năng nguy cơ xảy ra trong suốt thai kỳ không thể loại trừ.

Các nghiên cứu trên trẻ ở độ tuổi mẫu giáo từng bị phơi nhiễm với valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai đã chỉ ra rằng 30 - 40% số trẻ bị chậm phát triển trong thời kỳ đầu như chậm nói và chậm biết đi, khả năng nhận thức chậm, khả năng ngôn ngữ (đọc và hiểu) nghèo nàn và có vấn đề về trí nhớ.

Chỉ số thông minh IQ được đo ở trẻ em ở độ tuổi đi học (6 tuổi) đã từng bị phơi nhiễm valproat khi người mẹ mang thai thấp hơn trung bình 7 - 10 điểm so với những trẻ từng bị phơi nhiễm với các thuốc chống động kinh khác. Mặc dù không thể loại trừ vai trò của các yếu tố gây nhiễu, nhưng dữ liệu hiện có đã chỉ ra rằng nguy cơ giảm sút về mặt trí tuệ ở trẻ có thể độc lập với IQ của người mẹ.

Dữ liệu đối với hậu quả lâu dài hiện còn hạn chế.

Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng trẻ em phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nguy cơ gây tự kỷ tăng khoảng 3 lần và tự kỷ ở thanh thiếu niên tăng khoảng 5 lần so với quần thể thông thường.

Dữ liệu cho thấy trẻ em phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có khả năng mắc các triệu chứng của chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) cao hơn (xấp xỉ 1,5 lần) so với quần thể thông thường.

**Bé gái và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản** (Xem ở trên và mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### ***Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai***

Trong thời kỳ mang thai, cơn co giật - giật rung và trạng thái động kinh kèm theo thiếu oxy ở người mẹ có thể dẫn tới nguy cơ tử vong cho cả mẹ và thai nhi.

Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang mang thai, việc điều trị bằng valproat nên được đánh giá lại.

Đối với bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai, cần chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

Không nên ngừng việc điều trị bằng valproat khi chưa được đánh giá lại lợi ích và nguy cơ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh động kinh. Trong trường hợp cân bằng lợi ích - nguy cơ của việc sử dụng valproat trong thai kỳ đã được đánh giá cẩn thận và việc điều trị bằng valproat có thể tiếp tục, cần lưu ý các khuyến cáo sau:

- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và chia liều hàng ngày của valproat thành vài liều nhỏ hơn và uống nhiều lần trong ngày. Ưu tiên sử dụng dạng bào chế phóng thích kéo dài hơn so với các dạng bào chế khác nhằm mục đích tránh nồng độ đỉnh cao trong huyết tương.
- Việc bổ sung folat trước khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh thường xảy ra trong thai kỳ. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có không cho thấy việc này có thể ngăn ngừa dị tật hoặc dị dạng bẩm sinh khi phơi nhiễm với valproat.
- Cần bắt đầu giám sát trước sinh để phát hiện sự xuất hiện dị tật ống thần kinh hoặc các dị dạng khác.

### ***Sản phẩm có chứa estrogen***

Các sản phẩm chứa estrogen, bao gồm các biện pháp tránh thai nội tiết tố có chứa estrogen, có thể làm tăng sự thải trừ valproat, dẫn đến giảm nồng độ valproat trong huyết thanh và có khả năng giảm hiệu quả của valproat.

### ***Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh***

- Đã có báo cáo về các trường hợp hội chứng xuất huyết rất hiếm gặp trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong khi mang thai. Hội chứng xuất huyết này liên quan đến sự thiếu hụt tiểu cầu, thiếu fibrinogen trong máu và/hoặc liên quan tới việc giảm các yếu tố đông máu khác. Tình trạng máu không có fibrinogen cũng đã được báo cáo và có thể gây nguy hiểm tính mạng. Tuy nhiên, triệu chứng này cần phải được phân biệt với sự thiếu hụt vitamin K gây ra bởi phenobarbital và các chất gây cảm ứng enzym. Do đó, cần tiến hành các xét nghiệm huyết học như việc đếm số lượng tiểu cầu, đo nồng độ fibrinogen huyết tương, các xét nghiệm đông máu và các yếu tố đông máu khác ở trẻ sơ sinh.

- Các trường hợp hạ đường huyết đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

- Các trường hợp thiếu năng tuyến giáp đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong thai kỳ.

- Hội chứng cai thuốc (cụ thể là kích động, vật vã, kích thích quá mức, lo sợ, tăng động, rối loạn trương lực cơ, run cơ, co giật và rối loạn ăn uống) có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

### ***Phụ nữ cho con bú***

Valproat được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 - 10% nồng độ trong huyết thanh của người mẹ. Các rối loạn về máu cũng đã được báo cáo trên trẻ có mẹ đang điều trị bằng valproat.

Quyết định ngừng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngừng điều trị bằng Anoxerin 100 mg/ml cần được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc bú sữa mẹ của trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

### Khả năng sinh sản

Đã có báo cáo về trường hợp mất kinh nguyệt, buồng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở nữ giới sử dụng valproat. Sử dụng valproat cũng có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới. Tuy nhiên, các báo cáo chỉ ra rằng tình trạng rối loạn chức năng sinh sản có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.

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

Sử dụng natri valproat có thể giúp kiểm soát cơn động kinh để bệnh nhân có thể lái xe.

Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ buồn ngủ thoáng qua. Điều này đặc biệt xảy ra khi dùng trong liệu pháp đa trị liệu chống co giật, sử dụng đồng thời với thuốc benzodiazepin hoặc kết hợp với rượu.

### TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

#### Tương tác thuốc

#### Ảnh hưởng của natri valproat lên các thuốc khác

*Thuốc chống loạn thần, thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm và thuốc benzodiazepin*

Natri valproat có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hướng thần khác như thuốc chống loạn thần, chất ức chế monoamin oxidase, thuốc chống trầm cảm và benzodiazepin. Do đó, theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều của các thuốc hướng thần khác khi thích hợp. Đặc biệt, một nghiên cứu lâm sàng đã gợi ý rằng thêm olanzapin vào liệu pháp valproat hoặc lithi có thể làm tăng đáng kể nguy cơ một số tác dụng không mong muốn liên quan đến olanzapin như giảm bạch cầu, run, khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn và tăng cân, rối loạn ngôn ngữ và buồn ngủ.

*Lithi:* Natri valproat không làm ảnh hưởng đến nồng độ lithi trong huyết thanh.

*Olanzapin:* Acid valproic có thể làm giảm nồng độ huyết tương của olanzapin.

*Phenobarbital:* Natri valproat làm tăng nồng độ **phenobarbital** trong huyết tương và có thể xảy ra tình trạng an thần, đặc biệt ở trẻ em. Do đó, khuyến cáo theo dõi lâm sàng trong suốt 15 ngày đầu điều trị kết hợp với việc giảm liều phenobarbital ngay lập tức nếu xảy ra tình trạng an thần và xác định nồng độ phenobarbital trong huyết tương khi thích hợp.

*Primidon:* Natri valproat làm tăng nồng độ **primidon** trong huyết tương gây ra đợt trầm trọng của các tác dụng không mong muốn (ví dụ như an thần), các dấu hiệu này chấm dứt khi điều trị lâu dài. Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo đặc biệt khi bắt đầu điều trị, kết hợp với điều chỉnh liều dùng khi cần thiết.

*Phenytoin:* Natri valproat làm giảm tổng nồng độ huyết tương của **phenytoin** và làm tăng dạng tự do của phenytoin, dẫn đến các triệu chứng quá liều có thể xảy ra. Do đó, khuyến cáo theo dõi lâm sàng và đo phenytoin dạng tự do khi xác định nồng độ phenytoin trong huyết tương.

*Carbamazepin:* Độc tính lâm sàng đã được báo cáo khi sử dụng natri valproat cùng với **carbamazepin** vì natri valproat có thể làm tăng tác dụng gây độc của carbamazepin. Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo đặc biệt khi bắt đầu điều trị kết hợp với điều chỉnh liều khi thích hợp.

*Lamotrigin:* Natri valproat làm giảm sự chuyển hóa của **lamotrigin** và làm tăng thời gian bán thải trung bình của lamotrigin lên gần 2 lần. Tương tác này có thể dẫn đến tăng độc tính của lamotrigin, đặc biệt là phát ban da nghiêm trọng. Do đó nên theo dõi lâm sàng và nên điều chỉnh liều (giảm liều lamotrigin) khi cần thiết.

*Felbamat:* Acid valproic có thể làm giảm độ thanh thải trung bình của **felbamat** lên đến 16%.

*Rufinamid:* Acid valproic có thể dẫn đến tăng nồng độ rufinamid trong huyết tương. Sự gia tăng này phụ thuộc vào nồng độ của acid valproic. Cần thận trọng, đặc biệt là ở trẻ em, vì tác động này lớn hơn ở nhóm đối tượng này.

**Propofol:** Acid valproic có thể làm tăng nồng độ propofol trong máu. Khi dùng đồng thời với valproat, nên giảm liều propofol.

**Zidovudin:** Natri valproat có thể làm tăng nồng độ zidovudin trong huyết tương dẫn đến tăng độc tính của zidovudin.

**Nimodipin:** Khả năng phơi nhiễm nimodipin trong huyết tương có thể tăng lên 50% khi sử dụng đồng thời natri valproat và nimodipin. Do đó, nên giảm liều nimodipin trong trường hợp hạ huyết áp.

**Thuốc chống đông kháng vitamin K:** Tác dụng chống đông máu của warfarin và các thuốc chống đông coumarin khác có thể tăng lên sau khi acid valproic bị đẩy khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin.

**Temozolomid:** Dùng đồng thời temozolomid và natri valproat có thể làm giảm đáng kể độ thanh thải của temozolomid nhưng không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

#### **Ảnh hưởng của thuốc khác đối với natri valproat**

##### **Thuốc chống động kinh**

Thuốc chống động kinh có tác dụng gây cảm ứng enzym như **phenytoin**, **phenobarbital**, **carbamazepin** làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết tương. Nên theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương và điều chỉnh liều dùng cho phù hợp.

Nồng độ chất chuyển hóa của acid valproic có thể tăng lên trong trường hợp sử dụng đồng thời với **phenytoin** hoặc **phenobarbital**. Do đó, bệnh nhân được điều trị bằng 2 loại thuốc này cần được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu và triệu chứng của tăng amoniac máu.

Mật khác, kết hợp **felbammat** và natri valproat làm giảm độ thanh thải của acid valproic từ 22 - 50% dẫn đến làm tăng nồng độ huyết tương của acid valproic. Liều dùng natri valproat nên được theo dõi.

**Các thuốc chống sốt rét: Mefloquin và chloroquin** làm tăng chuyển hóa valproat; do đó có giật động kinh có thể xảy ra khi điều trị phối hợp. Nên theo dõi liều dùng của natri valproat, có thể điều chỉnh khi cần thiết.

**Các tác nhân gắn kết với protein cao:** Trong trường hợp sử dụng đồng thời natri valproat và các chất gắn kết với protein cao (như **acid acetylsalicylic**), nồng độ acid valproic tự do trong huyết tương có thể tăng lên.

**Cimetidin hoặc erythromycin:** Nồng độ huyết tương của valproat có thể tăng lên (do giảm chuyển hóa ở gan) trong trường hợp sử dụng đồng thời với **cimetidin** hoặc **erythromycin**.

##### **Kháng sinh nhóm carbapenem (chẳng hạn như imipenem, panipenem và meropenem)**

Đã có báo cáo về việc giảm nồng độ acid valproic trong máu khi sử dụng đồng thời valproat với các **kháng sinh nhóm carbapenem**, dẫn đến giảm 60 - 100% nồng độ acid valproic trong vòng 2 ngày, đôi khi có kèm co giật. Do sự khởi phát nhanh và mức độ giảm, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc nhóm carbapenem ở những bệnh nhân ổn định với acid valproic. Nếu vẫn tiếp tục điều trị bằng các kháng sinh này, thì cần theo dõi chặt chẽ nồng độ acid valproic trong máu.

**Colestyramin: Colestyramin** có thể dẫn đến giảm sự hấp thu của valproat.

**Rifampicin: Rifampicin** có thể làm giảm nồng độ valproat trong máu dẫn đến giảm tác dụng điều trị. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều valproat khi dùng đồng thời với rifampicin.

**Chất ức chế protease:** Các chất ức chế protease như **lopinavir** và **ritonavir** làm giảm nồng độ valproat trong huyết tương khi dùng đồng thời.

##### **Các sản phẩm chứa estrogen, bao gồm thuốc tránh thai nội tiết tố có chứa estrogen**

**Estrogen** là chất cảm ứng đồng dạng UDP-glucuronosyl transferase (UGT) liên quan đến quá trình glucuronid hóa valproat và có thể làm tăng độ thanh thải của valproat, dẫn đến giảm

nồng độ valproat trong huyết thanh và có khả năng làm giảm hiệu quả của valproat. Cần nhắc theo dõi nồng độ valproat trong huyết thanh.

Ngược lại, valproat không có tác dụng cảm ứng enzym; do đó, valproat không làm giảm hiệu quả của các chất kích thích sinh dục ở phụ nữ khi đang sử dụng biện pháp tránh thai bằng nội tiết tố.

Sử dụng đồng thời valproat với metamizol, là chất cảm ứng các enzym chuyển hóa CYP2B6 và CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ valproat trong huyết tương với khả năng giảm hiệu quả lâm sàng. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời metamizol và valproat; đáp ứng lâm sàng và/hoặc nồng độ thuốc cần được theo dõi khi thích hợp.

#### **Các tương tác khác**

Valproat thường không có tác dụng cảm ứng enzym. Do đó, valproat không làm giảm hiệu quả của các chất kích thích sinh dục ở những phụ nữ đang sử dụng biện pháp tránh thai bằng nội tiết tố, bao gồm cả viên uống **tránh thai**.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc tiêm natri valproat phối hợp với các thuốc chống động kinh mới mà dược lực học chưa được biết rõ.

Sử dụng đồng thời natri valproat và **quetiapin** có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính.

Dùng đồng thời valproat và **topiramát** hoặc **acetazolamid** có liên quan đến bệnh não và/hoặc tăng amoniac máu. Theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng ở những bệnh nhân đặc biệt có nguy cơ, ví dụ ở những bệnh nhân đã mắc bệnh não từ trước.

#### **Tương kỵ**

Không trộn lẫn Anoxerin 100 mg/ml với các thuốc khác ngoại trừ những dung dịch được đề cập trong phần *Cách dùng (Liều dùng và cách dùng)*.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)**

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp* ( $ADR \geq 1/10$ ), *thường gặp* ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), *ít gặp* ( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ ), *hiếm gặp* ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ ), *rất hiếm gặp* ( $ADR < 1/10.000$ ) và *không biết* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

*Dị dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển:* (Xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)

*Hiếm gặp:* Hội chứng loạn sản tủy xương.

#### Rối loạn gan-mật

*Thường gặp:* Tổn thương gan, tăng enzym gan, đặc biệt sớm khi điều trị và có thể thoáng qua.

*Không biết:* Tổn thương gan nghiêm trọng, bao gồm suy gan đôi khi dẫn đến tử vong.

#### Rối loạn tiêu hóa

*Rất thường gặp:* Buồn nôn, xảy ra vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch và tự hết trong vòng vài phút.

*Thường gặp:* Nôn mửa, rối loạn lợi (chủ yếu là tăng sản nước), viêm miệng, đau dạ dày, tiêu chảy.

Những biểu hiện này thường xảy ra khi bắt đầu điều trị, nhưng thường biến mất sau vài ngày mà không cần ngưng thuốc.

*Ít gặp:* Viêm tụy, đôi khi dẫn đến tử vong.

#### Rối loạn tâm thần

*Thường gặp:* Trạng thái lú lẫn, ảo giác, hung hăng\*, kích động\*, rối loạn sự chú ý\*.

*Hiếm gặp:* Hành vi bất thường\*, kích động tâm thần\*, rối loạn học tập\*.

\*Những ADR này chủ yếu được ghi nhận ở trẻ em.

#### Rối loạn hệ thần kinh

*Rất thường gặp:* Run

*Thường gặp:* Rối loạn ngoại tháp, tình trạng sững sờ\*, buồn ngủ, co giật\*, suy giảm trí nhớ, nhức đầu, rung giật nhãn cầu, chóng mặt có thể xảy ra vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch và thường tự khỏi trong vài phút.

*Ít gặp:* Hôn mê\*, bệnh não, ngủ gà\* (xem bên dưới), bệnh Parkinson có hồi phục, rối loạn vận động, dị cảm, chứng co giật trầm trọng hơn.

*Hiếm gặp:* Sa sút trí tuệ có hồi phục liên quan đến teo não có hồi phục, rối loạn nhận thức, nhìn đôi.

Đã có một số báo cáo về triệu chứng an thần, thường khi kết hợp với các thuốc chống co giật khác. Triệu chứng này xuất hiện sớm trong đơn trị liệu, hiếm gặp và thường thoáng qua.

\*Các trường hợp hiếm gặp của ngủ gà đôi khi tiến triển thành sững sờ, đôi khi kèm theo ảo giác hoặc co giật đã được báo cáo. Bệnh não và hôn mê rất hiếm khi được quan sát thấy. Những trường hợp này thường liên quan đến liều khởi đầu quá cao hoặc tăng liều quá nhanh hoặc sử dụng đồng thời các thuốc chống co giật khác, đặc biệt là phenobarbital hoặc topiramate. Chúng thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị hoặc giảm liều dùng.

Tăng sự tỉnh táo có thể xảy ra, điều này nói chung là có lợi nhưng đã có báo cáo về trường hợp hưng hăng, tăng động và suy giảm hành vi.

#### Rối loạn nội tiết

*Ít gặp:* Hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH), cường androgen (rậm lông, nam hóa, nổi mụn, rụng tóc kiểu nam và/hoặc tăng androgen).

*Hiếm gặp:* Suy giáp

#### Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

*Thường gặp:* Hạ natri máu, tăng cân\*.

*Hiếm gặp:* Béo phì, tăng amoniac máu\*.

\*Việc tăng cân cần được theo dõi cẩn thận vì đó là một yếu tố gây ra hội chứng buồng trứng đa nang.

Có thể xảy ra các trường hợp tăng amoniac máu mức độ nhẹ và trung bình mà không làm thay đổi xét nghiệm chức năng gan, thường là thoáng qua và không nên ngừng điều trị. Tuy nhiên, có thể xuất hiện như nôn mửa, thất điều và gia tăng bệnh spongiform não. Nếu những triệu chứng này xảy ra, nên ngừng sử dụng natri valproat.

Tăng amoniac máu liên quan đến các triệu chứng thần kinh cũng đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, các cuộc điều tra thêm cần được xem xét.

#### Rối loạn máu và hệ bạch huyết

*Thường gặp:* Thiếu máu, giảm tiểu cầu.

*Ít gặp:* Chứng giảm cả 3 dòng tế bào máu (pancytopenia), giảm bạch cầu.

*Hiếm gặp:* Suy tủy xương, bao gồm chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu to, bệnh lý hồng cầu to.

Các tình trạng này biến mất sau khi ngưng thuốc.

Đã có báo cáo về việc giảm fibrinogen máu và/hoặc tăng thời gian prothrombin, thường không có dấu hiệu lâm sàng kèm theo và đặc biệt khi dùng liều cao (natri valproat có tác dụng ức chế giai đoạn II của quá trình kết tập tiểu cầu). Nên ngưng thuốc khi thấy bị tụ máu hoặc chảy máu trong khi chờ điều tra nguyên nhân.

#### Rối loạn da và mô dưới da

*Thường gặp:* Rối loạn móng và gốc móng. Quá mất, rụng tóc thoáng qua và/hoặc phụ thuộc liều. Quá trình mọc lại thường bắt đầu trong vòng 6 tháng, tóc có thể xoăn hơn trước.

*Ít gặp:* Phù mạch, phát ban, rối loạn tóc (chẳng hạn như kết cấu tóc bất thường, thay đổi màu tóc, mọc tóc bất thường).

*Hiếm gặp:* Hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

#### Rối loạn tuyến vú và hệ sinh dục

*Thường gặp:* Đau bụng kinh.

*Ít gặp:* Mất kinh.

*Hiếm gặp:* Vô sinh ở nam giới, buồng trứng đa nang.

*Rất hiếm gặp:* Nữ hóa tuyến vú.

#### Rối loạn mạch máu

*Thường gặp:* Xuất huyết.

*Ít gặp:* Viêm mạch máu.

#### Rối loạn tai và mê đạo

*Thường gặp:* Điếc, cơ chế tác động chưa được hiểu rõ.

#### Rối loạn thận và tiết niệu

*Thường gặp:* Tiểu không kiểm soát.

*Ít gặp:* Suy thận.

*Hiếm gặp:* Đái dầm, viêm thận mô kẽ, hội chứng Falconi có hồi phục (khiếm khuyết chức năng ống thận gần làm tăng glucose niệu, acid amin niệu, phosphat niệu và acid uric niệu) liên quan đến natri valproat, nhưng cơ chế tác dụng vẫn chưa được biết rõ.

#### Các rối loạn chung và tại vị trí tiêm

*Ít gặp:* Hạ thân nhiệt, phù ngoại vi không nghiêm trọng.

#### Rối loạn cơ xương và mô liên kết

*Ít gặp:* Mật độ khoáng của xương giảm, tình trạng giảm mật độ xương, loãng xương và gãy xương ở bệnh nhân điều trị lâu dài với natri valproat. Cơ chế ảnh hưởng của natri valproat đến sự trao đổi chất của xương vẫn chưa được xác định.

*Hiếm gặp:* Lupus ban đỏ hệ thống, tiêu cơ vân.

#### Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

*Ít gặp:* Tràn dịch màng phổi

#### Các rối loạn khác

*Hiếm gặp:* Các yếu tố đông máu giảm (ít nhất là một), các xét nghiệm đông máu bất thường (như thời gian prothrombin kéo dài, thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa kéo dài, thời gian thrombin kéo dài, INR kéo dài).

***Trẻ em:*** Hồ sơ an toàn của valproat ở trẻ em tương tự như ở người lớn, nhưng có một số ADR nghiêm trọng hơn hoặc chủ yếu được quan sát thấy ở trẻ em. Có một nguy cơ gây tổn thương gan nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ em dưới 3 tuổi. Trẻ nhỏ cũng có nguy cơ bị viêm tụy. Những rủi ro này giảm dần theo độ tuổi. Các rối loạn tâm thần như hung hăng, kích động, rối loạn sự chú ý, hành vi bất thường, kích động tâm thần và rối loạn học tập chủ yếu được quan sát thấy ở trẻ em. Dựa vào số ít các trường hợp trong giai đoạn hậu mãi, các tác dụng không mong muốn như hội chứng Falconi, đái dầm và tăng sản nướu đã được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ em so với người lớn.

***Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc***

***Báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc***

Báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả tác dụng không mong muốn xảy ra về Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc.

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Quá liều**

Đã có báo cáo về các triệu chứng như buồn nôn, nôn và chóng mặt ở một số trường hợp vô ý hoặc cố ý dùng quá liều valproat, với nồng độ của thuốc trong huyết tương cao gấp 5 - 6 lần nồng độ điều trị tối đa.

Khi dùng quá liều lớn, gấp 10 - 20 lần mức điều trị tối đa, có thể bị suy nhược thần kinh trung ương nghiêm trọng hoặc hôn mê với giảm trương lực cơ, giảm khả năng vận động, rối loạn vận động, suy giảm chức năng hô hấp, nhiễm toan chuyển hóa. Tiên lượng của những trường hợp độc tính này thường được cải thiện, tuy nhiên, vẫn có số ít báo cáo về các trường hợp tử vong.

Tuy nhiên, các triệu chứng có thể thay đổi và đã có báo cáo về các cơn co giật khi nồng độ huyết tương rất cao. Các trường hợp tăng huyết áp nội sọ liên quan đến phù não đã được báo cáo.

Sự hiện diện của hàm lượng natri trong các công thức natri valproat có thể gây tăng natri huyết khi dùng quá liều.

**Cách xử trí**

Tại bệnh viện, các trường hợp quá liều nên được theo dõi triệu chứng, bao gồm theo dõi tim - hô hấp. Rửa dạ dày có thể hữu ích trong vòng 10 - 12 giờ sau khi uống.

Thẩm tách máu và truyền máu đã được biết là có hiệu quả.

Naloxon đã được sử dụng thành công trong một số trường hợp cá biệt, đôi khi kết hợp với than hoạt tính bằng đường uống.

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

**Dược lực học**

*Nhóm dược lý:* Thuốc chống động kinh, các dẫn xuất acid béo.

*Mã ATC:* N03AG01

Cơ chế hoạt động của acid valproic trong điều trị bệnh động kinh chưa được biết rõ, nhưng có thể có liên quan đến sự gia tăng nồng độ acid  $\gamma$ -amino butyric trong não.

Trong một số nghiên cứu *in vitro*, người ta đã báo cáo rằng natri valproat có thể kích thích sự nhân lên của HIV nhưng các nghiên cứu trên tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi ở người nhiễm HIV cho thấy rằng natri valproat không có tác dụng giống như mitogen trong việc tạo ra sự nhân lên của HIV. Thật vậy, ảnh hưởng của natri valproat đối với sự nhân lên của HIV trong nghiên cứu *ex vivo* rất khác nhau, số lượng khiêm tốn, dường như không phụ thuộc liều và chưa được ghi nhận ở người.

**Dược động học**

Theo định nghĩa, khi tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng lên tới 100. Thời gian bán thải là 8 - 20 giờ ở hầu hết các bệnh nhân nhưng trong những trường hợp ngoại lệ có thể thấp hơn đáng kể. Và thời gian bán thải ở người lớn thường ngắn hơn ở trẻ em.

Độ thanh thải valproat ở trẻ em trên 10 tuổi tương tự như ở người lớn. Ở trẻ em  $\leq 10$  tuổi, sự thanh thải toàn thân của valproat thay đổi theo độ tuổi. Ở trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi, độ thanh thải valproat giảm so với người lớn và thấp nhất ngay lúc mới sinh. Trong đánh giá của

các tài liệu khoa học, thời gian bán thải của valproat ở trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi cho thấy sự thay đổi đáng kể trong khoảng từ 1 - 67 giờ. Ở trẻ em từ 2 - 10 tuổi, độ thanh thải valproat cao hơn 50% so với người lớn.

Ở những bệnh nhân suy thận nặng, có thể cần thay đổi liều để phù hợp với nồng độ acid valproic tự do trong huyết thanh.

Nồng độ ở trạng thái ổn định thường đạt được sau khi điều trị trong 3 - 5 ngày. Khoảng điều trị hiệu quả thường đạt được ở mức 40 - 100 mg/l (278 - 694  $\mu\text{mol/l}$ ), nhưng tình trạng chung của bệnh nhân phải được xem xét. Phạm vi báo cáo này có thể phụ thuộc vào thời gian lấy mẫu và sự hiện diện của thuốc dùng đồng thời. Khi tăng nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn khoảng liều điều trị có thể tăng tỉ lệ tác dụng không mong muốn.

Tác dụng dược lý (hoặc điều trị) của natri valproat có thể không tương quan rõ ràng với nồng độ acid valproic toàn phần hoặc tự do (không liên kết) trong huyết tương. Nồng độ CFS lên đến 10% nồng độ trong huyết tương. Tỉ lệ thuốc tự do (không liên kết) thường từ 6 - 15% tổng nồng độ thuốc trong huyết tương. Natri valproat được chuyển hóa ở mức độ lớn và được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp.

#### *Chuyển dịch qua nhau thai*

Valproat vượt qua hàng rào nhau thai ở một số loài động vật và ở người:

- Ở một số loài động vật, valproat đi qua nhau thai ở mức độ tương tự như ở người.
- Ở người, đã có các đánh giá về nồng độ valproat trong dây rốn ở trẻ mới sinh. Trong dây rốn của bào thai ở trẻ mới sinh cho thấy có nồng độ huyết thanh valproat cao hơn một chút so với ở người mẹ.

Acid valproic đi vào sữa mẹ nhưng không có khả năng ảnh hưởng đến trẻ khi sử dụng ở liều điều trị.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 3 ml

Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 4 ml

Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 5 ml

Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 10 ml.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Từ quan điểm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay sau khi mở nắp. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và thông thường sẽ không quá 24 giờ ở 2 - 8°C, trừ khi việc pha loãng được thực hiện trong các điều kiện vô trùng được kiểm soát và xác nhận.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

Sản xuất tại nhà máy:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN**

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 25 tháng 01 năm 2022



ThS. DS. Nguyễn Trung Hiếu