

Rx

# Dalekine

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để thuốc xa tầm tay trẻ em

**TÊN THUỐC:** Viên nén bao phim tan trong ruột Dalekine

**THÀNH PHẦN - HÀM LƯỢNG**

Thành phần hoạt chất  
Natri valproat 200 mg  
Thành phần tá dược: Tinh bột mì, HPMC 606, microcrystalline cellulose 102, sodium starch glycolate, magnes stearat, Aerosil, talc titan dioxyd, Eudragit L100, PEG 6000, diethyl phthalat.

**DẠNG BẢO CHẾ**

Viên nén bao phim tan trong ruột hình tròn, màu trắng, hai mặt nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

**CHỈ ĐỊNH**

Thuốc được chỉ định điều trị:  
- Động kinh các thể: Động kinh cơn nhỏ, động kinh cơn lớn, động kinh cơn vắng ý thức, động kinh rung giật cơ và cơ cơ, động kinh cục bộ. Thuốc có thể dùng đơn độc hoặc phụ trợ.  
- Con hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực (rối loạn hưng cảm - trầm cảm).

**LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG**

Cách dùng: Uống thuốc trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Uống nguyên viên thuốc, không nghiền nát hoặc nhai.  
**Liều dùng:** Liều hàng ngày khác nhau tùy theo độ tuổi và cân nặng, có thể chia hai lần mỗi ngày.

**\* Động kinh**

**Người lớn**  
Liều khởi đầu 600 mg/ngày, cứ 3 ngày tăng 200 mg cho đến khi đạt được sự kiểm soát. Liều thường trong khoảng 1000 - 2000 mg/ngày, tương đương với 20 - 30 mg/kg/ngày. Nếu không kiểm soát được cơn động kinh, liều có thể tăng đến 2500 mg/ngày.

**Trẻ em trên 20 kg**

Liều khởi đầu là 400 mg/ngày (không phân biệt cân nặng), tăng liều dần đến khi đạt được sự kiểm soát, thường trong khoảng 20 - 30 mg/kg/ngày; liều cao nhất 35 mg/kg/ngày.

**Trẻ em dưới 20 kg**

Liều khởi đầu là 20 mg/kg/ngày. Trong trường hợp nặng có thể tăng liều nhưng chỉ ở những bệnh nhân có thể theo dõi nồng độ acid valproic trong huyết tương, với liều trên 40 mg/kg/ngày, nên theo dõi các thông số lâm sàng và huyết học.

**\* Con hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực**

**Người lớn**  
Liều khởi đầu 750 mg/ngày, tăng liều tùy theo đáp ứng điều trị, liều trung bình từ 1000 - 2000 mg/ngày. Nếu dùng trên 45 mg/kg/ngày, cần theo dõi cẩn thận. Để tiếp tục điều trị cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực, nên điều chỉnh liều thấp nhất có hiệu quả.

**Trẻ em**

Chưa có đánh giá về an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 18 tuổi đối với chỉ định điều trị cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực.

**\* Người lớn tuổi**

Mặc dù được động học của natri valproat bị thay đổi ở người cao tuổi, nhưng ít có ý nghĩa lâm sàng, liều lượng nên được xác định dựa trên đáp ứng lâm sàng.

**\* Bệnh nhân suy thận**

Có thể phải giảm liều ở bệnh nhân suy thận. Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên theo dõi lâm sàng, vì theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương có thể gây nhầm lẫn.

**\* Bệnh nhân suy gan**

Rối loạn chức năng gan bao gồm suy gan dẫn đến tử vong đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị với acid valproic hoặc natri valproat.

**\* Trẻ em 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 hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được. Cần 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 natri valproat dưới dạng đơn trị liệu và ở liều điều trị thấp nhất có hiệu quả. Nếu có thể, nên sử dụng dạng giải phóng kéo dài để tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương cao. Liều hàng ngày nên được chia thành ít nhất hai liều đơn.

**\* Liều pháp kết hợp**

Khi bắt đầu dùng natri valproat ở những bệnh nhân đã dùng thuốc chống co giật khác, nên giảm liều các thuốc này. Nên bắt đầu liều pháp natri valproat từ từ, liều đích đạt được sau khoảng 2 tuần. Trong một số trường hợp, có thể cần tăng liều từ 5 - 10 mg/kg/ngày khi dùng phối hợp với thuốc chống co giật khác gây cảm ứng men gan như phenytoin, phenobarbital và carbamazepin. Khi ngưng các thuốc này, cơn động kinh có thể được kiểm soát với liều thấp của natri valproat. Khi dùng đồng thời với barbiturat (đặc biệt ở trẻ em), nên giảm liều barbiturat.  
**Lưu ý:** Ở trẻ em chỉ định liều cao hơn 40 mg/kg/ngày, cần theo dõi các thông số lâm sàng và huyết học.

Liều tối ưu chủ yếu được xác định bằng việc kiểm soát cơn động kinh và do nồng độ thuốc trong huyết tương thường không cần thiết. Tuy nhiên, theo dõi nồng độ trong huyết tương có thể hữu ích khi sự kiểm soát kém hoặc nghi ngờ có tác dụng phụ.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Phụ nữ có thai.
- Viêm gan cấp và mạn tính.
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình có rối loạn chức năng gan nặng, đặc biệt là liên quan đến thuốc.
- Bệnh nhân có rối loạn chu trình ure.
- Mẫn cảm với valproat, divalproat, valpromid và các thành phần của thuốc.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Valproat chống chỉ định ở những bệnh nhân rối loạn ty thể do đột biến gen mã hoá enzyme ty thể polymerase  $\gamma$  (POLG) như hội chứng Alpers-Huttenlocher và ở trẻ em dưới 2 tuổi bị nghi ngờ có rối loạn liên quan POLG.
- Dùng kết hợp với meloquin, St. John's Wort.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Mặc dù không có bằng chứng cụ thể về sự tái phát đột ngột của các triệu chứng bên dưới sau khi ngưng valproat, nhưng nên ngưng thuốc từ từ và có sự giám sát của chuyên gia y tế vì việc thay đổi đột ngột nồng độ trong huyết tương sẽ gây tái phát các triệu chứng. NICE đã khuyến cáo rằng việc chuyển đổi giữa các chế phẩm valproat khác nhau không được khuyến cáo do có thể ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của valproat.

**\* Cảnh báo đặc biệt**

**Rối loạn chức năng gan**

- Tổn thương gan nghiêm trọng, bao gồm suy gan có thể dẫn tới tử vong, rất hiếm khi được báo cáo. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất, đặc biệt trong trường hợp điều trị chống co giật nhiều lần là trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ dưới 3 tuổi và những trẻ mắc động kinh nặng; bệnh não thực thể và/hoặc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh hoặc bệnh thoái hóa liên quan đến chậm phát triển trí tuệ.
- Trên 3 tuổi, tỷ lệ tổn thương gan giảm đáng kể và giảm dần theo độ tuổi.
- Tránh sử dụng đồng thời với salicylat ở trẻ dưới 3 tuổi do nguy cơ nhiễm độc gan. Ngoài ra, không nên dùng salicylat ở trẻ em dưới 16 tuổi (hội chứng Reye).
- Đơn trị liệu được khuyến cáo ở trẻ em dưới 3 tuổi, cần nhắc lại ích - nguy cơ (tổn thương gan hoặc viêm tụy) ở những bệnh nhân này trước khi bắt đầu điều trị.
- Trong hầu hết các trường hợp, tổn thương gan xảy ra trong 6 tháng đầu của liệu pháp, kéo dài tối đa 2 - 12 tuần.

- Dấu hiệu phát hiện: Theo dõi lâm sàng, đặc biệt là những triệu chứng sau, có thể xuất hiện trước bệnh vàng da, đặc biệt là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao:  
+ Các triệu chứng không đặc hiệu, thường khởi phát đột ngột như suy nhược, mệt mỏi, chán ăn, lơ mơ, phù nề và buồn ngủ, thỉnh thoảng có nôn mửa và đau bụng nhiều lần.

+ Ở những bệnh nhân động kinh, tái phát cơn co giật: Cần ngưng thuốc ngay lập tức. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) cần thông báo ngay cho Bác sĩ nếu có bất kỳ dấu hiệu nào. Cần tiến hành kiểm tra lâm sàng và đánh giá chức năng gan.

- Phát hiện  
+ Đánh giá chức năng gan trước khi điều trị và theo dõi định kỳ trong 6 tháng đầu điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao và người có tiền sử bệnh gan.

+ Tỷ 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 nồng độ bilirubin và tăng transaminase): Phải ngưng liệu pháp natri valproat.

+ Trường hợp dùng đồng thời salicylat, nên ngưng thuốc vì chúng có cùng cơ chế chuyển hóa.  
+ Tăng men gan nhưng chỉ thoáng qua, đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

+ Nên làm các xét nghiệm đặc hiệu (bao gồm tỷ lệ prothrombin), nên giảm liều khi thích hợp và cần phải làm lại xét nghiệm nếu cần.

**Viêm tụy**

Viêm tụy có thể nghiêm trọng và dẫn đến tử vong, rất hiếm khi được báo cáo. Bệnh nhân bị buồn nôn, nôn mửa hoặc đau bụng cấp cần được đánh giá nhanh về y tế (bao gồm đo amylase huyết thanh). Trẻ em có nguy cơ cao, nguy cơ này giảm dần theo độ tuổi. Động kinh và suy giảm thần kinh nghiêm trọng kết hợp với liệu pháp chống co giật có thể là yếu tố nguy cơ. Suy gan kết hợp viêm tụy làm tăng nguy cơ tử vong. Trong trường hợp viêm tụy, nên ngưng dùng natri valproat.

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

- Natri valproat 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 bệnh nhân nhi đến tuổi dậy thì và ngay lập tức khi phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang được điều trị bằng natri valproat 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 natri valproat trong thai kỳ.

- Bác sĩ kê đơn cần đảm bảo rằng bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin về nguy cơ khi sử dụng thuốc này. Thông tin này có thể được chuyển đến bệnh nhân dưới dạng tài liệu bố trí dành cho bệnh nhân, giúp bệnh nhân nữ hiểu rõ hơn về nguy cơ.

- Đặc biệt, Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo bệnh nhân hiểu được:

+ Đặc tính và tầm quan trọng của nguy cơ phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ, đặc biệt là nguy cơ gây quái thai và nguy cơ rối loạn phát triển của thai.

+ Sự cần thiết của việc sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả.

+ Sự cần thiết của việc thăm khám định kỳ.

+ Sự cần thiết của việc xin ý kiến Bác sĩ ngay khi bệnh nhân nữ nghi ngờ có thai hoặc có khả năng có thai.

- Bệnh nhân nữ cần đảm bảo 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. **Cơ giết trầm trọng**

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, ở một số bệnh nhân, tình trạng trầm cảm có thể trầm trọng hơn (bao gồm tình trạng động kinh), hoặc khởi phát các loại cơ giết mới do valproat. Trong trường hợp cơ giết trầm trọng, bệnh nhân cần thông báo cho Bác sĩ ngay lập tức.

**Ý định và hành vi tự tử**

Một vài trường hợp có ý định và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Cơ chế của nguy cơ này chưa rõ và không loại trừ khả năng do natri valproat.

Theo dõi dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử để xem xét điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) cần thông báo ngay cho Bác sĩ nếu xuất hiện dấu hiệu hoặc hành vi tự tử.

**Bệnh nhân có nghi ngờ bị bệnh ty thể**

- Valproat có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các dấu hiệu lâm sàng của các bệnh ty thể do đột biến DNA của ty thể hoặc gen POLG. Đặc biệt, suy gan cấp tính do valproat và tử vong do gan có tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân có hội chứng thần kinh do di truyền gây ra bởi đột biến gen của enzym ty thể polymerase  $\gamma$  (POLG) như hội chứng Alpers-Huttenlocher.

- Nên tầm soát ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình hoặc các triệu chứng về rối loạn liên quan đến POLG, bao gồm bệnh não võ căn, cơn động kinh (cục bộ, cơ giết cơ), trạng thái động kinh liên tục, chậm phát triển, thoái hóa thần kinh vận động, sợi trục cảm giác vận động, mất điều hòa tiểu não, chứng liệt cơ mắt hoặc đau nửa đầu kèm chóng mặt.

**Carbamazepem, lamotrigin:** Sử dụng đồng thời cùng với valproat không được khuyến cáo.

**Thuốc có chứa natri:** Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có chế độ ăn nghiêm ngặt với natri.

**\* Thận trọng**

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

**Suy thận:** Cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận. Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương có thể gây nhầm lẫn, nên điều chỉnh liều theo giám sát lâm sàng.

**Lupus ban đỏ hệ thống:** Mặc dù rối loạn miễn dịch ít gặp khi sử dụng natri valproat, nên cân nhắc lợi ích của thuốc so với nguy cơ tiềm ẩn ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống.

**Chứng tăng amoni máu:** Khi có nghi ngờ sự thiếu hụt enzym của chu trình ure, cần tiến hành kiểm tra nồng độ amoni trước khi điều trị, vì nguy cơ bị chứng tăng amoni máu do natri valproat.

**Tăng cân:** Natri valproat thường gây tăng cân. Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ tăng cân khi bắt đầu điều trị, nên có biện pháp thích hợp để giảm thiểu tình trạng này.

**Phụ nữ mang thai:** Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần hỏi ý kiến của chuyên gia về thần kinh trước khi bắt đầu điều trị với natri valproat. Cần tư vấn kỹ với bệnh nhân là phụ nữ mang thai về những nguy cơ liên quan đến việc mang thai vì khả năng gây quái thai.

**Bệnh nhân tiểu đường:** Natri valproat thải trừ chủ yếu qua thận, một phần ở dạng ceton, do đó có thể cho kết quả dương tính giả trong kiểm tra nước tiểu ở bệnh nhân tiểu đường.

**Rispe:** Không được uống rượu trong quá trình điều trị với valproat.

**Chức năng gan:** Kiểm tra chức năng gan nên được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị, sau đó theo dõi định kỳ trong 6 tháng đầu.

**Trẻ dưới 3 tuổi:** Khuyến khích sử dụng valproat đơn trị liệu, tránh dùng đồng thời với các dẫn xuất salicylat vì có thể tăng nguy cơ gây độc gan và chảy máu.

**Thiếu hụt carnitine palmitoyltransferase:** Người bệnh thiếu hụt carnitine palmitoyltransferase (CPT) loại II nên được cảnh báo về nguy cơ tiêu cơ vân khi dùng valproat.

**Tính bột mì:** Thuốc này chứa lượng rất nhỏ gluten (từ tinh bột mì) và rất ít khả năng gây ảnh hưởng nếu bệnh nhân bị bệnh tiểu đường. Không nên dùng cho những bệnh nhân bị dị ứng với lúa mì.

**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 ở 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 liên quan tới việc phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ: Mặc sử dụng valproat dưới dạng đơn trị liệu hoặc đa trị liệu đều có liên quan đến 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) đã chỉ ra rằng 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 nặng lớn hơn so với quần thể bình thường (với tỷ 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 tỷ lệ dị tật thai nhi có nhẹ và nặng. Loại dị dạng thường gặp nhất là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mặt, hở hàm ếch, hẹp hộp sọ, dị tật tim mạch, thận và niếu sinh dục, dị tật ở chi (bao gồm bất sản xương quay hai bên) và đa dạng nhiều hệ cơ quan khác trên cơ thể.

**\* Rối loạn phát triển**

- Dữ liệu hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với valproat có thể dẫn tới sự bất lợi lên phát triển tâm thần và thể chất của trẻ bị phơi nhiễm. Nguy cơ này phụ thuộc liều nhưng liều dưới ngưỡng vẫn 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 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 tri não.

- Chỉ số IQ được đo trên đối tượng 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 nhóm trẻ từng bị phơi nhiễm thuốc chống động kinh khác. Mặc dù không thể loại trừ được vai trò của yếu tố gây nhiễu, nhưng dữ liệu hiện có đã chỉ ra rằng nguy cơ giảm sút về mặt tri tuệ ở trẻ có thể độc lập với IQ của người mẹ.

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

- Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng trẻ phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nguy cơ tự kỷ tăng khoảng 3 lần và tự kỷ thời niên thiếu 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 nhiều khả năng mắc các triệu chứng của chứng rối loạn tăng động giảm tập trung (ADHD) còn hạn chế.

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

- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai: Trong thời kỳ mang thai, cơn cơ giết - 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.

- Việc điều trị bằng valproat không nên ngừng lại 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 nhiều liều nhỏ hơn và uống nhiều lần trong ngày. Ưu tiên sử dụng dạng bào chế giải phóng kéo dài hơn so với các dạng bào chế khác nhằm tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương cao.

+ 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 giảm sắt trước sinh để phát hiện sự xuất hiện dị dạng ống thần kinh hoặc các dị dạng khác.

**\* Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh**

- Các trường hợp xảy ra hội chứng xuất huyết rất hiếm gặp trên trẻ sơ sinh có mẹ dùng từng sử dụng valproat trong thai kỳ. Hội chứng xuất huyết này liên quan đến sự thiếu hụt tiểu cầu, thiếu fibrinogen trong máu và/hoặc liên quan đến 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 thanh, các xét nghiệm đông máu và các yếu tố đông máu khác trên trẻ sơ sinh.

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

- Các trường hợp thiếu năng tuyến giáp cũng đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat khi mang thai.

- Hội chứng cai thuốc (như 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 trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong 3 tháng cuối thai kỳ.

**\* Phụ nữ cho con bú**

- Thuốc có thể vào sữa mẹ với nồng độ thấp (1% - 10% nồng độ trong huyết thanh). 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 natri valproat 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:** Mất kinh nguyệt, buồng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo. Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới. Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LỬA XE, VĂN 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 nguy cơ buồn ngủ thoáng qua, đặc biệt trong trường hợp dùng thuốc chống co giật đa liều phù hợp hoặc dùng phối hợp với các thuốc benzodiazepin.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

Ảnh hưởng của natri valproat lên thuốc khác:

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

Natri valproat có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hướng thần khác như thuốc chống loạn thần, thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm và các benzodiazepin. Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều lượng thuốc hướng thần khác khi cần thiết. Dùng thêm olanzapin cùng liều valproat hoặc lithi có thể làm tăng đáng kể nguy cơ một số tác dụng phụ liên quan đến olanzapin như giảm bạch cầu, run, khô miệng, thêm ăn và tăng cân, rối loạn ngôn ngữ và buồn ngủ.

- Clozapin và haloperidol

Không có tương tác đáng kể khi clozapin và haloperidol được dùng đồng thời với valproat.

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

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

- Phenobarbital: Natri valproat làm tăng nồng độ phenobarbital trong huyết tương (do ức chế sự chuyển hóa gan) và tác dụng an thần có thể xảy ra, đặc biệt ở trẻ em. Do đó, cần theo dõi lâm sàng trong suốt 15 ngày đầu của quá trình điều trị kết hợp, giảm liều phenobarbital ngay lập tức nếu có triệu chứng an thần và xác định nồng độ phenobarbital trong huyết tương khi cần thiết.

- Primidon: Natri valproat làm tăng nồng độ primidon trong huyết tương, do đó làm trầm trọng thêm các tác dụng không mong muốn (như an thần), các dấu hiệu này sẽ hết khi điều trị lâu dài. Theo dõi lâm sàng khi bắt đầu điều trị kết hợp và điều chỉnh liều khi cần thiết.

- Phenytoin: Natri valproat làm giảm tổng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Ngoài ra, natri valproat còn làm tăng phenytoin dạng tự do gây quái liễu (acid valproic chuyển phenytoin từ dạng liên kết với protein huyết tương thành dạng tự do và giảm chuyển hóa tại gan). Cần theo dõi lâm sàng, xác định nồng độ phenytoin trong huyết tương và dạng tự do.

- Carbamazepin: Dùng kết hợp natri valproat với carbamazepin có thể làm tăng độc tính của carbamazepin. Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị kết hợp và điều chỉnh liều khi cần thiết.

- Lamotrigin: Natri valproat làm giảm sự chuyển hóa của lamotrigin, làm tăng thời gian bán thải của thuốc lên gần gấp đôi. Tương tác này có thể gây độc tính, đặc biệt là phát ban nghiêm trọng. Cần theo dõi lâm sàng và phải điều chỉnh liều (giảm liều lamotrigin) khi cần thiết.

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

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

- Thuốc chống đông máu không vitamin K: Tác dụng chống đông máu của warfarin và các thuốc chống đông máu coumarin khác có thể tăng lên khi dùng phối hợp với acid valproic. Cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin.

- Tenoxicamid: Dùng phối hợp tenoxicamid và natri valproat có thể làm giảm độ thanh thải của tenoxicamid nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

- Nimodipin: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp của nimodipin do tăng nồng độ nimodipin trong huyết tương.

**Ảnh hưởng của các thuốc khác với natri valproat**

- Thuốc chống động kinh có cảm ứng enzym (bao gồm phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết tương. Cần điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng và nồng độ trong máu trong trường hợp sử dụng kết hợp.

- Dùng đồng thời felbamat và natri valproat làm giảm độ thanh thải của acid valproic từ 22% - 50%, do đó làm tăng nồng độ acid valproic trong huyết tương. Phải theo dõi liều lượng natri valproat.

- Mefloquin và cloroquin làm tăng chuyển hóa acid valproic, có thể làm giảm ngưỡng co giật. Do đó, cơn động kinh có thể xảy ra khi điều trị kết hợp, cần điều chỉnh liều natri valproat nếu cần thiết.

- Sử dụng đồng thời natri valproat và các chất gắn kết protein cao (như aspirin), nồng độ acid valproic trong huyết tương có thể tăng.

- Nồng độ acid valproic trong huyết tương có thể tăng lên khi dùng chung với cimetidin hoặc erythromycin do giảm chuyển hóa ở gan.

- Các thuốc kháng sinh carbapenem như imipenem, panipenem và meropenem làm giảm 60% - 100% nồng độ acid valproic trong vòng 2 ngày, đôi khi có co giật. Do sự khiếm hụt nhanh và nồng độ giảm, tránh dùng đồng thời các thuốc carbapenem ở những bệnh nhân có nồng độ acid valproic ổn định. Nếu bắt buộc phải điều trị với loại kháng sinh này, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ acid valproic trong máu.

- Cholestyramin có thể làm giảm sự hấp thu của natri valproat.

- Rifampicin có thể làm giảm nồng độ acid valproic trong máu, làm giảm hiệu quả điều trị. Cần điều chỉnh liều valproat khi phối hợp với rifampicin.

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

- Aztreonam gây nguy cơ co giật do giảm nồng độ valproat huyết tương.

- Các sản phẩm chứa oestrogen, bao gồm cả thuốc tránh thai là chất gây cảm ứng của các đồng phân UDP-glucuronosyl transferase (UGT), có thể làm tăng độ thanh thải của valproat, điều này sẽ làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh, vì vậy, giảm hiệu quả của valproat. Natri valproat thường không có tác dụng cảm ứng enzym nên không làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai bằng nội tiết, bao gồm thuốc ngừa thai dạng uống.

**Các tương tác khác**

- Thận trọng khi sử dụng natri valproat kết hợp với các thuốc chống động kinh chưa rõ được động học.

- Sử dụng đồng thời valproat và topiramate có liên quan đến bệnh não và/hoặc chứng tăng amoni máu. Ở những bệnh nhân dùng hai loại thuốc này, cần theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh não trước đó.

- Dùng đồng thời với quetiapin có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các tần số được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ), chưa biết (không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

- Các dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển: Dị tật bẩm sinh, rối loạn phát triển thần kinh (Xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)

- Rối loạn gan mật

Thường gặp: Tổn thương gan, Tổn thương gan nghiêm trọng bao gồm suy gan, có thể dẫn đến tử vong, đã được báo cáo. Thường gặp tăng men gan, đặc biệt là giai đoạn đầu điều trị, có thể thoáng qua.

- Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: Buồn nôn.

Thường gặp: Đau dạ dày, tiêu chảy.

Các tác dụng không mong muốn này thường xảy ra khi bắt đầu điều trị và mất sau vài ngày mà không cần điều trị. Những vấn đề này có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc cùng hoặc sau khi ăn hoặc sử dụng viên bao tan trong ruột.

Ít gặp: Viêm tụy, có thể gây tử vong.

- Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Run.

Thường gặp: Rối loạn ngoại tháp, cứng cổ, buồn ngủ, co giật, suy nhược trí nhớ, đau đầu, rung giật nhãn cầu.

Ít gặp: Hôn mê, bệnh não, ngủ lơ, bệnh Parkinson không phục hồi, rối loạn vận động, dị cảm, chóng co giật trầm trọng.

Hiếm gặp: Sa sút trí tuệ không phục hồi liên quan đến chứng teo não tái phát, teo não không phục hồi, rối loạn nhận thức.

Tác dụng an thần đã được báo cáo, thường khi phối hợp với các thuốc chống co giật khác. Trong đơn trị liệu, nó thường xuất hiện sớm và thoáng qua.

\* Các trường hợp ngộ lẫm hiếm gặp thành thủng tiến triển đến sưng sởi, đôi khi loét giác hoặc cơ giết đã được báo cáo. Bệnh não và hôn mê rất hiếm. Những trường hợp này thường liên quan đến liều khởi đầu quá cao hoặc tăng liều nhanh hoặc sử dụng đồng thời với thuốc chống co giật khác, đặc biệt là phenobarbital hoặc topiramate. Chúng thường không thể phục hồi khi ngừng điều trị hoặc giảm liều.

Tăng sự tỉnh táo có thể xảy ra. Điều này nói chung là có lợi nhưng đôi khi có thể dẫn tới gây hấn, tăng động và có hành vi xấu.

- Rối loạn tâm thần: Thường gặp ở trẻ em

Thường gặp: Lú lẫn, gây hấn, lo âu, rối loạn sự chú ý.

Hiếm gặp: Hành vi bất thường, tăng vận động thần kinh, rối loạn nhận thức.

- Rối loạn chuyển hóa

Thường gặp: Hạ natri máu.

Hiếm gặp: Chứng tăng amoni máu. Các trường hợp tăng amoni máu nhẹ và trung bình mà không làm thay đổi các xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra, thường là thoáng qua và không nên ngưng điều trị. Tuy nhiên, có thể xuất hiện nôn mửa, mất điều hòa vận động, suy giảm ý thức. Nếu các triệu chứng này xảy ra, nên ngưng thuốc.

- Rối loạn nội tiết

Ít gặp: Hội chứng tiết ADH không phù hợp (SIADH).

Hiếm gặp: Giảm hoạt động tuyến giáp.

- Rối loạn máu và bạch huyết

Thường gặp: Thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Ít gặp: Thiếu máu không tái tạo, giảm bạch cầu.

Các tình trạng này biến mất khi ngưng thuốc.

Hiếm gặp: Suy tủy, bao gồm bất sản tế bào hồng cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu to.

Các tài liệu riêng biệt về giảm fibrinogen trong máu và/hoặc gia tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo. Bầm tím hoặc chảy máu tự phát là dấu hiệu cho thấy cần xem xét việc ngưng thuốc.

- Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Mẩn cảm, rụng tóc, thường bắt đầu trong vòng 6 tháng, tóc có thể xoắn hơn.

Ít gặp: Phù mạch, phát ban.

Chứng cảm lạnh, mụn trứng cá rất hiếm được báo cáo.

Hiếm gặp: Hoại tử biểu bì, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng phát ban do thuốc (DRESS).

- Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Thường gặp: Rối loạn kinh nguyệt.

Ít gặp: Vô kinh.

Hiếm gặp: Vô sinh nam, 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 tai trong

Thường gặp: Điếc.

- Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Suy thận.

Hiếm gặp: Đái dầm, hội chứng Fanconi không phục hồi liên quan đến natri valproat (khuyết tật ở chức năng ống thận gần làm tăng nồng độ đường, acid amin, phosphat và acid uric trong nước tiểu), cơ chế chưa rõ.

- Rối loạn chung

Ít gặp: Phù ngoại biên không nghiêm trọng.

- Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Mật độ khoáng xương giảm, tiến loãng xương, loãng xương và gãy xương ở bệnh nhân điều trị dài hạn bằng natri valproat. Cơ chế chưa được xác định.

Hiếm gặp: Lupus ban đỏ hệ thống.

- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: Viêm màng phổi.

- Rối loạn khác

Thường gặp: Tăng cân. Tăng cân nên được theo dõi vì nó là một yếu tố của hội chứng buồng trứng đa nang.

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

- Định nhân u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)

Hiếm gặp: Hội chứng rối loạn sinh tủy.

**Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn mà bạn gặp phải khi dùng thuốc:**

\* Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cần báo y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng

Đã có báo cáo về tình trạng quá liều khi nồng độ thuốc trong huyết tương cao gấp 5 - 6 lần liều điều trị tối đa. Triệu chứng thường gặp là buồn nôn, nôn và chóng mặt.

Đầu hiệu của quá liều trầm trọng, ví dụ nồng độ trong huyết tương cao gấp 10 - 20 lần liều điều trị tối đa, thường bao gồm trầm cảm hoặc hôn mê kèm nhức cơ, giảm phản xạ, cơ đồng tử, suy giảm chức năng hô hấp, nhiễm toan chuyển hóa. Thường các triệu chứng được cải thiện, tuy nhiên một số ca tử vong đã xảy ra do quá liều nghiêm trọng.

Các triệu chứng có thể thay đổi và động kinh đã được báo cáo khi nồng độ trong huyết tương rất cao. Tăng áp lực nội sọ có liên quan đến phù não đã được báo cáo.

### Xử trí

Việc theo dõi quá liều tại bệnh viện nên dựa theo triệu chứng, bao gồm theo dõi tim mạch và hô hấp. Rửa dạ dày có thể hữu ích trong vòng 10 - 12 giờ sau khi uống thuốc. Thẩm tách máu và truyền máu đã được sử dụng có hiệu quả. Naloxon được sử dụng hiệu quả trong một số trường hợp, có thể kết hợp với than hoạt tính.

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, thẩm tách máu và truyền máu đem lại hiệu quả.

### ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn thần.

Mã ATC: N03AG01.

Natri valproat là thuốc chống động kinh có tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương. Tác dụng chống động kinh của valproat có lẽ thông qua chất ức chế dẫn truyền thần kinh là acid gamma-aminobutyric (GABA). Valproat có thể làm tăng nồng độ GABA do ức chế chuyển hoá GABA hoặc tăng hoạt tính của GABA ở sau synap. Do vậy, valproat có thể dùng trong nhiều loại cơn động kinh.

### ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

#### Hấp thu

Natri valproat hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh ion valproat trong huyết tương đạt vào 1 - 4 giờ sau khi uống liều duy nhất natri valproat. Khi dùng cùng với thức ăn, thuốc hấp thu chậm hơn nhưng không ảnh hưởng đến tổng lượng hấp thu.

#### Phân bố

Sự phân bố natri valproat nhanh, rất có thể sẽ hạn chế sự lưu thông và trao đổi nước ngoại bào. Từ 5% đến 15% tìm thấy trong dịch não tủy (CSF) và sữa mẹ, khoảng từ 1% đến 10% trong huyết tương.

Valproat liên kết nhiều (90%) với protein huyết tương ở liều điều trị, tuy nhiên, sự liên kết phụ thuộc vào nồng độ và giảm khi nồng độ valproat cao.

#### Chuyển hóa

Sự chuyển hóa của natri valproat rất phức tạp. Thuốc thải trừ chủ yếu qua đường glucuronid hóa (40% - 60%). Phần còn lại được chuyển hóa qua các quá trình oxy hóa, beta oxy hóa và glucuronid hóa. Chỉ 1% - 3% được bài tiết trong nước tiểu.

#### Thời trở

Natri valproat chuyển hóa gần như hoàn toàn trước khi bài tiết. Chỉ có 1% - 3% được bài tiết trong nước tiểu. Thời gian bán thải thay đổi từ 8 đến 12 giờ. Thời gian bán thải có thể ngắn hơn ở những bệnh nhân dùng thuốc chống co giật khác hoặc ở trẻ em và bệnh nhân dùng thuốc kéo dài. Dùng đồng thời các thuốc chống rối loạn tâm thần hoặc thuốc chống trầm cảm bao gồm thuốc ức chế monoamin oxidase (MAOI), thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (SSRI) cùng với natri valproat có thể dẫn đến sự ức chế enzym, làm tăng nồng độ valproat.

### CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Không dùng thuốc quá hạn ghi trên hộp, hoặc khi có nghi ngờ về chất lượng thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Muốn biết thêm thông tin về thuốc, xin hãy hỏi ý kiến của Bác sĩ hoặc Dược sĩ.

### QUY CÁCH DÙNG GỖI

Thuốc ép trong vỉ Alu/Alu, hộp 4 vỉ x 10 viên nên bao phim tan trong ruột, có kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

### ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

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

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** TCCS

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 01/08/2019

Cơ sở sản xuất:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA**

253 Đường Sĩ Thanh Khê, Q. Thanh Khê, TP. Đà Nẵng  
Tel: 0236.3760130/0236.3760131 - Fax: 0236.3760127

Email: info@danapha.com

Và phân phối trên toàn quốc