

FSPI0278B

THUỐC ĐỘC

EncorateChrono 500 – Viên nén bao phim chống thích kéo dài
(Natri valproat & Acid valproic tương đương với Natri valproat 500 mg)

THÀNH PHẦN

Mỗi viên có chứa:

- **Hoạt chất:** Natri valproat và acid valproic, cả hai tương đương với 500 mg natri valproat
- **Tá dược:** HPMC K100M, HPMC K15M, Tinh bột bắp, Colloidal Silicon Dioxid, Bột Talc, Magnesi Sterat, Titan Dioxid, Eudragit E100, màu vàng Sunset Yellow lake, PEG 6000, Natri Lauryl Sulfat.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Acid valproic hoặc natri valproat là thuốc chống động kinh, bị phân ly thành ion valproat ở đường tiêu hóa. Tác dụng chống động kinh của valproat có lẽ thông qua chất ức chế dẫn truyền thần kinh là acid gama - aminobutyric (GABA). Valproat có thể làm tăng nồng độ GABA do ức chế chuyển hóa GABA hoặc tăng hoạt tính của GABA ở sau sináp. Do vậy, valproat có thể dùng trong nhiều loại cơn động kinh (xem phần chỉ định).

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Acid valproic (hoặc 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 acid valproic. Khi dùng cùng với thức ăn, thuốc được hấp thu chậm hơn, nhưng không ảnh hưởng đến tổng lượng hấp thu.
- Nửa đời của valproat trong huyết tương nằm trong phạm vi 6 - 16 giờ. Thuốc thường có nửa đời nằm trong phạm vi thấp ở người bệnh dùng thêm thuốc chống động kinh khác có khả năng gây cảm ứng enzym.
- 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. Sự liên kết này thay đổi tùy theo người bệnh và có thể bị ảnh hưởng bởi các acid béo hoặc các thuốc liên kết mạnh như salicylat. Một số thấy thuốc ưa theo dõi nồng độ valproat tự do vì là yếu tố có thể phản ánh đúng hơn sự thâm nhập valproat vào hệ thần kinh trung ương.
- Valproat chuyển hóa chủ yếu ở gan. Các đường chuyển hóa chính là glucuronid hóa, beta oxy hóa ở ty lạp thể và oxy hóa ở microsom. Các chất chuyển hóa chính được tạo thành là chất liên hợp glucuronid, acid 2 - propyl - 3 - ceto - pentanoic và các acid 2 - propyl - hydroxypentanoic. Đường thải trừ chính của các chất chuyển hóa này qua nước tiểu.
- Với cùng một liều, nếu người bệnh dùng valproat đơn độc, nói chung thuốc có nửa đời dài hơn và nồng độ cao hơn so với người bệnh dùng đa liệu pháp. Do chủ yếu là do thuốc chống động kinh khác gây cảm ứng enzym làm tăng thanh thải valproat bằng cách glucuronid hóa và oxy hóa ở microsom. Vì những thay đổi trong thanh thải valproat này, cần tăng cường theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh, khi dùng thêm hoặc rút bớt thuốc chống động kinh nào đó.
- Chưa xác định được mối tương quan rõ rệt giữa liều dùng hàng ngày, nồng độ thuốc trong huyết thanh và tác dụng điều trị. Tuy nhiên thường coi phạm vi điều trị ở khoảng nồng độ 50 - 100 mg/lít valproat toàn phần trong huyết tương, mặc dù một số người bệnh thấy có tác dụng ở nồng độ trong huyết tương thấp hơn hoặc cao hơn.

CHỈ ĐỊNH

- Tất cả các dạng động kinh: cơn vắng ý thức, cơn múa giật, cơn co cứng-giật rung, cơn mất trương lực, cơn phức hợp, cũng như động kinh đơn giản hoặc phức tạp, động kinh toàn thể thứ phát & các hội chứng đặc trưng (West, Lennox-Gastaut)
- Cơn hưng cảm (thao cuồng) do rối loạn lưỡng cực (rối loạn hưng cảm - trầm cảm)
- Phòng ngừa bệnh đau nửa đầu

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

• Động kinh:

- **Người lớn:** Khởi đầu 600 mg/ ngày chia làm 2 lần, tốt nhất là dùng sau bữa ăn, tăng lên 200 mg/ ngày mỗi 3 ngày đến khi đạt được sự kiểm soát tối ưu cơn động kinh. Viên nén EncorateChrono cần được uống nguyên viên và không được nhai hoặc nghiền. Uống thuốc 1 hoặc 2 lần mỗi ngày. Liều khuyến cáo tối đa là 1-2g.
- **Trẻ em trên 20 kg:** Khởi đầu là 400 mg/ ngày chia làm 2 lần, tăng cho đến khi kiểm soát được bệnh (thường trong khoảng 20-30 mg/kg/ngày); cao nhất là 35 mg/kg/ngày.
- **Trẻ em dưới 20 kg:** EncorateChrono không thích hợp cho trẻ dưới 20 kg.
- **Cơn hưng cảm (thao cuồng) do rối loạn lưỡng cực:** Khởi đầu 750 mg/ ngày, chia làm 2-3 lần, tăng liều tùy theo đáp ứng điều trị, liều thông thường 1-2 g/ ngày.
- **Phòng ngừa bệnh đau nửa đầu:** Liều khởi đầu 300 mg/ 2 lần/ ngày, tăng nếu cần thiết đến 1,2 g/ ngày, chia làm 2 lần.
- **Trên bệnh nhân suy thận:** Nên dùng liều thấp vì nồng độ thuốc tự do cao có thể dẫn tới giảm albumin huyết thanh và kém bài tiết qua đường tiêu của những chất chuyển hóa tự do. Nên điều chỉnh liều tùy theo sự kiểm soát trên lâm sàng vì sự kiểm soát nồng độ trong huyết tương có thể bị sai lạc.
- **Sử dụng ở người cao tuổi:** Mặc dù được động học của natri valproat bị biến đổi ở người cao tuổi, nhưng ý nghĩa về mặt lâm sàng còn giới hạn và do đó nên xác định liều dựa vào sự kiểm soát cơn động kinh. Thể tích phân bố tăng ở người cao tuổi do giảm gắn kết với albumin huyết thanh và do tăng lượng acid tự do. Điều này sẽ ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng của nồng độ acid valproic trong huyết thanh.

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

Encorate Chrono 500 cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị động kinh hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực. 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 **THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT** và **SỬ DỤNG Ở 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 Encorate Chrono 500 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 thành 2 liều đơn.

Encorate Chrono 500 cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị đau nửa đầu. 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 **THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT** và **SỬ DỤNG Ở 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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Viêm gan cấp, viêm gan mạn, có tiền sử bản thân hoặc gia đình bị viêm gan nặng, quá mẫn với natri valproat, rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Chống chỉ định Encorate Chrono 500 trong các trường hợp sau:

Dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ có thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị bằng valproat (xem mục **THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT** và **SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**). Cần loại trừ phụ nữ có thai trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat.

TÁC DỤNG PHỤ

- **Hệ thần kinh trung ương:** Thỉnh thoảng gây buồn ngủ (đặc biệt nếu chỉ định trong trị liệu phối hợp), sự mất điều hòa, run, rùng mình. Hiếm khi ngủ lịm, choáng váng, co giật, hôn mê, tăng tính hoạt bát có thể tiến triển thành kích động, hay gây gổ.
- **Trên gan:** Gan hoạt động bất thường, bao gồm suy gan có thể dẫn tới tử vong. Nguy cơ cao nhất ở trẻ em dưới 3 tuổi, bị chậm phát triển trí tuệ, bệnh não thực thể, hoặc rối loạn chuyển hóa. Những triệu chứng lâm sàng ở giai đoạn sớm của suy gan bao gồm mất kiểm soát cơn động kinh, khó chịu, ngủ lịm, biếng ăn, ngứa gãi, đau bụng, buồn nôn và bất kỳ triệu chứng nào nói trên cũng phải ngưng thuốc ngay lập tức và tìm hiểu nguyên nhân.
- **Hệ dạ dày ruột:** Tăng sự ngon miệng có liên quan đến sự tăng cân là tác dụng phụ thường gặp nhất. Buồn nôn đã được báo cáo nhưng có thể giảm nhẹ bằng cách dùng thuốc sau bữa ăn.
- **Chuyển hóa:** Tăng amonni huyết tạm thời có thể xảy ra, nhưng nếu kết hợp với sự giảm ý thức, nôn và mất điều hòa, nên ngưng thuốc ngay lập tức.
- **Tuyến tụy:** Viêm tụy cấp.
- **Hệ tạo máu:** Việc kéo dài thời gian chảy máu (tăng INR) và giảm tiểu cầu có thể hồi phục thính thoảng xảy ra, đặc biệt khi ở liều cao, có thể giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm sản hồng cầu. Nên kiểm tra trước khi phẫu thuật cũng như trước và sau khi khởi đầu điều trị. Nếu ngẫu nhiên bị chảy máu hoặc dễ bị bầm tím nên ngưng dùng thuốc.
- **Trên da:** Viêm mạch, rụng tóc, ban đỏ, chứng mọc lông quá nhiều và mụn trứng cá đã được báo cáo.
- **Khác:** Mất tri, hội chứng Steven-Johnson, mắt kính, hội chứng vù to ở nam giới, hội chứng Fanconi, hoại tử biểu bì do độc tính.
- **Dị dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển trí tuệ** (xem mục **THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT** và **SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**).
- 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 ý về các báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm Quốc gia về Chẩn đoán và Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

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

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT

Thận trọng:

- Nên theo dõi chức năng gan trước khi điều trị và trong suốt 6 tháng đầu tiên đặc biệt trên bệnh nhân có nguy cơ cao nhất, phải đảm bảo rằng không có khả năng bị chảy máu trước và sau khi phẫu thuật; bệnh nhân suy thận; bệnh nhân Lupus ban đỏ toàn thân tránh ngưng thuốc đột ngột.
- Nếu dùng liều cao hơn 45 mg/kg/ ngày, nên kiểm tra chặt chẽ.

Cảnh báo:

- Acid valproic ức chế kết tập tiểu cầu và do đó có nguy cơ kéo dài thời gian chảy máu. Đối với bệnh nhân đang dùng valproat và đang phẫu thuật, nên đánh giá khả năng gây biến chứng xuất huyết. Ngoài ra, bất kỳ bệnh nhân nào đang dùng valproat trong thời gian dài và có những vết bầm và chảy máu tự phát nên ngưng dùng thuốc ngay lập tức. Có thể tiếp tục điều trị sau khi xét nghiệm máu trở về mức bình thường.
- Valproat có thể dẫn đến viêm tụy do thuốc thường trong vòng 6 tháng điều trị. Bệnh nhân bị đau bụng cấp tính trong khi đang dùng valproat nên làm các xét nghiệm cận lâm sàng toàn diện để loại trừ viêm tụy. Trường hợp nguyên nhân viêm tụy là do thuốc thì nên ngưng dùng thuốc và thay thế thuốc chống động kinh khác.
- Rối loạn chức năng gan, suy gan trong khi điều trị valproat đặc biệt thường gặp ở trẻ em động kinh bị bệnh chuyển hóa hay chuyển hóa bẩm sinh khác, bệnh não thực thể và chậm phát triển tâm thần. Trường hợp xuất hiện các triệu chứng như đột nhiên mất kiểm soát cơn động kinh, ngủ lịm trầm trọng, phù, nôn và vàng da thì nên ngưng thuốc ngay lập tức.
- Bệnh nhân tiểu đường nên biết rằng Natri valproat có thể cho kết quả dương tính giả khi kiểm tra ketone trong nước tiểu.
- Thuốc có thể gây ngủ gà đặc biệt khi dùng chung với các thuốc chống động kinh khác, hoặc với các thuốc benzodiazepin như lorazepam. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
- Thuốc có thể gây tăng cân ở một số người.
- **Bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai**
Encorate Chrono 500 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 valproate có khả năng cao gây quái thai và tiềm tàng nguy cơ rối loạn phát triển ở trên trẻ từng bị phơi nhiễm valproate 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 Encorate Chrono 500 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 Encorate Chrono 500 trong thai kỳ (xem mục **SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**).
- Chống chỉ định Encorate Chrono 500 trong dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang ở tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai trong suốt thời gian điều trị bằng valproat hoặc khi các biện pháp điều trị khác vẫn có hiệu quả (xem mục **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

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 hỗ trợ dành cho bệnh nhân giúp bệnh nhân 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 có kế hoạch mang thai cần có giám sát chuyên sâu các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai nếu có thể (xem mục **SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**).
- Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang có thai cần phải ngừng điều trị bằng valproat ngay

lập tức.

Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng valproate 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 hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- **Lamotrigin:** Valproate giảm chuyển hóa của lamotrigin và cũng làm tăng nguy cơ phản ứng trên da có liên quan đến lamotrigin.
- **Phenytoin:** Vì thuốc thay thế phenytoin tại vị trí gắn của nó trên albumin do đó nồng độ phenytoin trong máu nên được kiểm tra nếu dùng chung với natri valproat do thuốc có thể gây tăng nguy cơ mắc tác dụng phụ trên gan.
- **Phenobarbital:** Nồng độ phenobarbital trong huyết thanh có thể tăng khi dùng đồng thời với valproat và dẫn tới buồn ngủ quá mức.
- **Carbamazepin:** Làm giảm nồng độ valproat trong huyết tương bằng cách tăng chuyển hóa valproat. Điều này có thể làm tăng trường hợp mắc các tác dụng phụ như chóng mặt, mệt mỏi, nhìn mờ, nôn, tác dụng phụ trên gan nếu natri valproat dùng chung với carbamazepin.
- **Cimetidin:** Kéo dài thời gian bán thải và làm giảm thanh thải valproat.
- **Chất ức chế hệ thần kinh trung ương:** Làm tăng tác dụng của thuốc ức chế thần kinh trung ương (bao gồm rượu).
- **Warfarin, aspirin:** Nên thận trọng khi dùng chung valproat với các thuốc khác gây cản trở quá trình đông máu, như warfarin hay aspirin.
- **Colestyramin:** Có thể làm giảm hấp thu natri valproat từ ruột. Có thể làm giảm thiểu tác dụng này bằng cách uống các thuốc này cách xa ít nhất là 3 giờ.
- **Olanzapin:** Có thể tăng nguy cơ giảm nhanh tổng số lượng bạch cầu nếu dùng chung olanzapin với natri valproat. Nếu bệnh nhân dùng kết hợp olanzapin và natri valproat, cần phải thông báo cho bác sĩ nếu có bất kỳ triệu chứng nào sau đây như: đau họng, loét miệng, sốt, bệnh, hoặc nhiễm khuẩn. Bác sĩ nên làm xét nghiệm máu để kiểm tra các tế bào máu.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

- Acid valproic có thể gây quái thai trên trẻ khi người mẹ dùng thuốc trong thai kỳ. Tỷ lệ bị khiếm khuyết ống thần kinh trên bào thai tăng khi mẹ dùng valproat trong 3 tháng đầu thai kỳ. Trung tâm kiểm soát bệnh tật (CDC) đã ước tính nguy cơ trẻ bị tật nứt cột sống xấp xỉ 1-2% khi người mẹ có dùng acid valproic. Do đó chỉ nên dùng các thuốc chống động kinh cho phụ nữ dự định mang thai khi thật sự cần thiết để kiểm soát các cơn động kinh.
- Vi valproat được phân bố vào trong sữa do đó nên dùng thuốc thận trọng ở phụ nữ cho con bú.
- Encorate Chrono 500 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**
- 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) 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 cả nhẹ và nặng. Loại dị dạng thường gặp nhất là dị tật ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp hẹp 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.

- **Rối loạn phát triển**
- Dữ liệu hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với valproat có thể dẫn tới tác dụng bất lợi liên sự 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 về trí nhớ.
- Chỉ số thông minh 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 với các thuốc chống động kinh khác. Mặc dù không thể loại trừ được vai trò của các yếu tố gây nhiễu, nhưng dữ liệu trên 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 phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nguy cơ gây 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 (xem phần trên và mục THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT)

- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai
- Trong thai 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.
- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc mang thai giai đoạn đầu, cần ngừng điều trị bằng valproat.
- 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 lợi ích và nguy cơ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị <bệnh động kinh> <hoặc> <rối loạn tâm thần lưỡng cực>.
- 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 giải phóng 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.
- Chống chỉ định Encorate Chrono 500 trong trường hợp dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ mang thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị bằng valproat (xem mục THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ ở trên). Cần loại trừ phụ nữ có thai trước khi bắt đầu điều trị với valproat.

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 đã từng sử dụng valproat trong thai kỳ. Hội chứng xuất huyết này liên quan tới 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 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 ba tháng cuối của 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 ba tháng cuối của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

- Valproat được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ từ 1% tới 10% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Các rối loạn về máu cũng đã được báo cáo trên trẻ có mẹ đang điều trị bằng valproat (xem mục TÁC DỤNG PHỤ).
- Quyết định ngừng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngừng điều trị bằng Encorate Chrono 500 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 (xem mục TÁC DỤNG PHỤ). Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (xem mục TÁC DỤNG PHỤ). Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

TÁC DỤNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

- Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần chú ý là đôi khi thuốc có thể gây ra chóng mặt và ngủ gà, suy nhược thần kinh trung ương.

QUÁ LIỀU

Tác dụng quá liều:

- Các triệu chứng biến đổi tùy theo mức độ của sự quá liều: buồn nôn, nôn và chóng mặt xảy ra khi qua liều không nghiêm trọng, nhưng khi nồng độ trong huyết tương gấp 10-20 lần nồng độ điều trị tối đa sẽ xảy ra suy nhược hệ thần kinh trung ương nghiêm trọng làm suy chức năng hô hấp, động kinh và có thể dẫn đến tử vong.

Điều trị quá liều:

- Gây nôn, rửa dạ dày và hỗ trợ thông khí.
- Các cơn co giật có thể được điều trị bằng diazepam
- Thảm phân máu và truyền máu được dùng hiệu quả.
- Naloxone tiêm tĩnh mạch được sử dụng tốt trong vài trường hợp riêng rẽ, đôi khi kết hợp với than hoạt động uống. Nếu quá liều nặng có thể dẫn đến tử vong; tuy nhiên sự điều trị thường cho kết quả tốt.

BAO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN SỬ DỤNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TRÌNH BÀY: 5 vỉ x 10 viên /hộp.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

KHUYẾN CÁO:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- **KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH**
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
- Bảo quản thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Sản xuất bởi:

 **SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**
Survey No. 214, Govt. Ind. Area, Phase II, Silvassa-396230,
U.T. of Dadra & Nagar Haveli, An Dô.