

PROMAG

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa:

Magnesi valproat 200mg

Tá dược: Corn starch, calci carboxymethylcellulose, natri croscarmellose, crospovidon, povidon K30, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, hypromellose phthalat 200731, diacetylated monoglycerides, titan oxid, polyethylene glycol 4000.

• DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao tan trong ruột.

• CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Valproat không làm thay đổi đáp ứng neuron thần kinh đến liệu pháp ion hóa được cung cấp bởi GABA (gamma amino butyric acid). Trên các neuron được phân lập từ một vùng riêng biệt, hạch dưới đáy thần kinh phổ vi (hạch rói), valproat cũng làm giảm nhẹ ngưỡng dưới của dòng Ca^{2+} có liên quan đến làm sáng. Tác động này tương tự như ethosuximide ở neuron vùng đồi thị.

Một cơ chế khác liên quan đến sự chuyển hóa của GABA có thể góp phần vào tác động chống động kinh của valproat. Mặc dù valproat không tác động trên sự đáp ứng với GABA, nhưng làm tăng số lượng GABA, điều này có thể được phục hồi từ não sau khi dùng thuốc cho tác vật. Trên *in vitro*, valproat có thể kích thích hoạt tính của enzyme tổng hợp GABA, enzyme glutamic acid decarboxylase, và ức chế các enzyme thoái hóa GABA, enzyme GABA transaminase và succinic semialdehyde dehydrogenase. Cho đến nay vẫn khó xác định mối liên quan giữa việc tăng nồng độ GABA với tác động chống động kinh của valproat.

• CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Valproat được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt từ 1 đến 4 giờ, mặc dù có thể bị chậm lại vài giờ nếu thuốc được dùng dưới dạng viên bao tan trong ruột hay uống cùng với thức ăn.

Thể tích phân phối của valproat khoảng 0,2 lít/kg. Khả năng gắn kết với protein huyết tương thường khoảng 90%.

Biến đổi sinh học của valproat chủ yếu ở gan. Tốc độ chuyển hóa sẽ nhanh hơn ở trẻ con và những bệnh nhân đang dùng các thuốc cảm ứng men như phenytoin, phenobarbital, primidone và carbamazepine.

Thực ra không phải valproat được đào thải qua nước tiểu hay phân dưới dạng không đổi. Khi dùng ở liều điều trị, hầu hết thuốc được chuyển đổi thành ester liên hợp với acid glucuronic, phần còn lại được chuyển hóa bởi ty lạp thể (cả β -oxi hóa và ω -oxi hóa). Vài chất chuyển hóa, đáng chú ý là acid 2-propyl-2-pentenoic và acid 2-propyl-4-pentenoic, chúng gần như có tác động chống động kinh giống chất mẹ; tuy nhiên chỉ có acid 2-propyl-2-pentenoic tích lũy trong huyết tương và não một lượng đáng kể.

Thời gian bán thải của valproat khoảng 15 giờ nhưng bị giảm trên những bệnh nhân uống các thuốc chống động kinh khác.

- **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 100 viên nén bao tan trong ruột (10 vỉ x 10 viên)

- **CHỈ ĐỊNH:**

- Động kinh toàn thể hay từng phần, đặc biệt các dạng động kinh sau: Con vắng ý thức, rung giật cơ, rung giật tăng trương lực, mất trương lực và cơn động kinh hỗn hợp.
- Động kinh từng phần: Cơn động kinh đơn giản hay phức tạp, động kinh toàn thể thứ phát và các hội chứng đặc trưng.

- **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Đường dùng: đường uống

Nên xác định liều dùng hàng ngày theo tuổi và thể trọng. Liều tối ưu được xác định dựa theo đáp ứng của bệnh nhân trên lâm sàng. Xác định nồng độ acid valproic trong huyết tương góp phần theo dõi trên lâm sàng khi không kiểm soát được cơn động kinh hay nghi ngờ có tác dụng phụ. Nồng độ hiệu quả trong huyết thanh được ghi nhận thông thường trong khoảng 40-100mg/l

Điều trị khởi đầu:

Bệnh nhân không dùng các thuốc chống động kinh khác: Tốt nhất nên tăng liều dần dần mỗi 2-3 ngày để đạt được liều tối đa trong 1 tuần.

Bệnh nhân đã dùng các thuốc chống động kinh trước đó: Sự thay đổi thuốc với magneti valproat nên được tiến hành từ từ, liều tối ưu đạt được trong vòng 2 tuần và thuốc cũ sẽ được giảm dần trước khi ngưng hẳn.

Nên phối hợp với thuốc chống động kinh khác khi cần thiết.

Liều dùng:

Người lớn: Liều khởi đầu hàng ngày thông thường là 10-15mg/kg, và tăng dần đến liều tối ưu. Nhìn chung liều tối ưu nằm trong khoảng 20-30mg/kg. Tuy nhiên, nếu không kiểm soát được cơn động kinh với liều này, có thể tăng liều thêm cho thích hợp, nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận khi uống liều >50mg/kg.

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

Promag 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 *Thận trọng*). 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 Promag 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.

• **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Viêm gan cấp, viêm gan mạn, tiền sử gia đình hay cá nhân bị viêm gan nặng, đặc biệt là do thuốc; quá mẫn với magnesi valproat, loạn chuyển hóa với porphyrin.

• **THẬN TRỌNG:**

Cảnh giác

- *Loạn chức năng gan:* Điều kiện xảy ra: Đã có những báo cáo hiếm hoi về tổn thương gan trầm trọng, đôi khi gây tử vong. Trong hầu hết các trường hợp, các tổn thương gan như thế xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị.

- *Dấu hiệu cảnh giác:* Chẩn đoán sớm dựa chủ yếu vào các triệu chứng trên lâm sàng. Các tình trạng sau có thể xuất hiện trước khi vàng da cần được quan tâm, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ: Các triệu chứng không đặc hiệu, thường xảy ra đột ngột như suy nhược, chán ăn, ngủ lịm, buồn ngủ, đôi khi kèm với ói mửa và đau bụng; tái xuất hiện những cơn động kinh.

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ điều trị bất cứ dấu hiệu nào như thế ngay khi xảy ra. Các kiểm tra bao gồm khám lâm sàng và đánh giá sinh học chức năng gan nên được thực hiện ngay lập tức.

- *Phát hiện:* Việc theo dõi chức năng gan nên thực hiện định kỳ trong suốt 6 tháng đầu điều trị. Giữa các xét nghiệm thông thường, xét nghiệm phản ánh sự tổng hợp protein đặc biệt là tỉ lệ prothrombin là có giá trị nhất. Khi tỉ lệ prothrombin hạ thấp bất thường, đặc biệt có kèm với những bất thường sinh học khác (giảm đáng kể fibrinogen và các yếu tố đông máu, tăng nồng độ bilirubin và các men transaminase) thì phải ngưng điều trị magnesi valproat.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Không dùng trong khi lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác thuốc:

- Dùng đồng thời rượu hay các thuốc làm suy nhược hệ thần kinh trung ương, các chất ức chế monoamine oxidase (MAO) với valproat có thể làm tăng tác dụng suy nhược hệ thần kinh trung ương.
- Tác động hạ prothrombin huyết do valproat có thể gây tăng tác dụng của các dẫn chất indandione hay coumarin và có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên bệnh nhân dùng heparin hay các thuốc làm tan huyết khối.
- Dùng đồng thời barbiturate hay primidone với valproat sẽ gây tăng cao hơn nồng độ barbiturate hay primidone trong huyết thanh, điều này sẽ làm tăng sự suy nhược hệ thần kinh trung ương và độc tính trên thần kinh. Cần phải điều chỉnh liều của barbiturate hay primidone.
- Dùng đồng thời clonazepam với valproat có thể gây ra tình trạng con vắng ý thức.
- Dùng đồng thời felbamate có thể làm tăng nồng độ valproat trong huyết tương lên tới 35% đến 50%. Cần phải giảm liều valproat khi khởi đầu điều trị với felbamate.
- Dùng đồng thời các thuốc độc hại gan với valproat có thể làm tăng nguy cơ độc hại gan. Nên theo dõi thận trọng những bệnh nhân dùng thuốc kéo dài hay có tiền sử bị bệnh gan.

Tác dụng không mong muốn:

- Lú lẫn hay co giật: Vài trường hợp có trạng thái sững sờ riêng biệt hay đi kèm với sự xuất hiện trở lại các cơn động kinh trong khi điều trị với valproat, hiện tượng này sẽ giảm khi ngưng điều trị hay giảm liều. Những trường hợp này thường xảy ra khi điều trị phối hợp (nhất là với phenobarbital) hoặc sau khi tăng đột ngột các liều valproat.
- Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, đau dạ dày) thường xảy ra trên một vài bệnh nhân khi bắt đầu điều trị, nhưng thông thường sẽ biến mất sau vài ngày mà không cần phải ngưng thuốc.
- Vài tác dụng không mong muốn thoáng qua và/ hoặc liên quan đến liều thường được ghi nhận: rụng tóc, run rẩy với biên độ nhỏ.
- Đã có báo cáo về hiện tượng giảm riêng rẽ fibrinogen hay tăng thời gian chảy máu mà không biểu hiện trên lâm sàng.
- Tác dụng phụ trên huyết học: Thường xảy ra giảm lượng tiểu cầu, hiếm khi bị thiếu máu, giảm bạch cầu hay giảm toàn thể huyết cầu.
- Có vài trường hợp viêm tụy, đôi khi gây tử vong.
- Tăng amoniac-huyết trung bình và riêng rẽ mà không có sự thay đổi các xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra thường xuyên và không cần ngưng thuốc.

(Có thể tăng cân, vô kinh và kinh nguyệt không đều.
- Dị dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển trí tuệ (xem mục *Thận trọng*)

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. Cán bộ 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.

• **Sử dụng quá liều và cách xử trí:**

Triệu chứng: Dấu hiệu lâm sàng của quá liều cấp ở ạt thường bao gồm hôn mê, giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, suy chức năng hô hấp.

Xử trí: Rửa dạ dày có hữu ích cho đến 10-12 giờ sau khi quá liều, gây lợi tiểu thẩm thấu, theo dõi tim mạch và hô hấp.

Trong những trường hợp hiếm, thẩm tách hoặc truyền thay máu có thể được thực hiện.

• **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất

• **Bảo quản:**

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ dưới 30°C. Để xa tầm tay trẻ em.

• **Sản xuất tại:**



MYUNG IN PHARM. CO., LTD.

136-1, Noha-ri, Paltan-myun, Hwasung-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

• **Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung HDSĐ thuốc: 16/ 03/ 2017**

TP. Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 03 năm 2017

Giám đốc cơ sở đăng ký thuốc

