



1. Thành phần cổ

“Để xa tầm tay trẻ em”.

“Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”.

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”.

“THUỐC ĐỘC”

- Thành phần hoạt chất: Valproat natri 300 mg

- Thành phần tá dược: Mannitol, Silicified microcrystalline cellulose, Natri starch glycolat, Colloidal silicon dioxyd, Magnesi stearat, Methacrylic Acid and Methyl Methacrylate Copolymer (1:1), Polyethylen glycol 6000, Titan dioxyd, Talc.

2. Dang bào chế: Viên nén bao tan trong ruột.

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng, hình thuôn dài, thành và cạnh viên lạnh lặn.

3. Chỉ định:

- Dạng chính của bệnh động kinh toàn thể:
 - Động kinh cơn vắng diễn hình và không diễn hình (động kinh cơn nhỏ);
 - Động kinh giật cơ;
 - Cơn động kinh tăng trương lực – co giật (động kinh cơn lớn);
 - Động kinh cơn vắng và động kinh tăng trương lực – co giật hỗn hợp.

Valproat natri cũng có thể được sử dụng để điều trị các biểu hiện của bệnh động kinh không đáp ứng đủ với các thuốc chống động kinh khác, như:

- Các dạng thứ phát của động kinh toàn thể, đặc biệt là các cơn động kinh mất trương lực.
- Động kinh từng phần, bao gồm cả động kinh đơn giản và phức tạp.

Có thể sử dụng đơn trị liệu cho các dạng chính của bệnh động kinh toàn thể. Điều trị phối hợp sẽ phải được thiết lập thường xuyên hơn trong bệnh động kinh từng phần, cũng như ở dạng thứ phát của bệnh động kinh toàn thể và trong các dạng hỗn hợp của động kinh nguyên phát, toàn thể và từng phần.

- Điều trị các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp lithi. Ở bệnh nhân có đáp ứng với valproat natri khi điều trị hưng cảm cấp tính, có thể cân nhắc tiếp tục điều trị sau cơn hưng cảm.

4. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Nên uống trong bữa ăn. Nuốt cả viên, không nhai/ nghiền viên thuốc. Uống thuốc với nước, không nên sử dụng đồ uống có ga.

Liều dùng:

Động kinh:

Mặc dù mối tương quan giữa liều hàng ngày, nồng độ trong huyết tương và hiệu quả điều trị chưa được chứng minh, mục tiêu thường là đạt nồng độ trong huyết tương từ 60 - 100 µg/ml. Tuy nhiên, không loại trừ khả năng có được kết quả thuận lợi ở nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn, đặc biệt là ở trẻ em.

Nên xác định nồng độ trong huyết tương ở liều ≥ 35 mg / kg thể trọng / ngày.

Có thể sử dụng chế độ liều như sau:

Liều khởi đầu:

Người lớn và trẻ em ban đầu dùng 10-20 mg / kg thể trọng / ngày chia 2 lần hoặc nhiều hơn; Tăng liều hàng tuần thêm 5-10 mg / kg thể trọng / ngày cho đến khi đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Tham khảo chế độ liều như sau:

Cân nặng	Liều ban đầu
< 30 kg	Dùng sản phẩm khác có hàm lượng phù hợp.
30 – 60 kg	1 viên/lần x 2 lần/ngày
> 60 kg	1 viên/lần x 2 – 4 lần/ngày

Liều duy trì:

Thông thường 20-30 mg / kg thể trọng / ngày (khoảng dao động: người lớn 9-35 mg / kg thể trọng / ngày, trẻ em 15-60 mg / kg thể trọng / ngày).

Tính toán liều lượng chính xác theo mg / kg thể trọng là không thực sự cần thiết.

Tham khảo chế độ liều như sau:

	Cân nặng	Liều duy trì
Trẻ em	< 10 kg	Dùng sản phẩm khác có dạng bào chế phù hợp.
	10-20 kg	1 - 2 viên/ngày
	20-40 kg	2 – 4 viên/ngày
	> 40 kg	4 - 8 viên/ngày
Người lớn	< 30 kg	Dùng sản phẩm khác có hàm lượng phù hợp.
	30-60 kg	2 – 3 viên/ngày
	> 60 kg	3 – 7 viên/ngày

Cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực:

Người lớn:

Liều hàng ngày nên được xác định cho từng cá nhân và theo dõi bởi bác sĩ điều trị.

Liều khởi đầu là 20 mg / kg thể trọng cho thấy mức độ an toàn chấp nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng. Tham khảo chế độ liều như sau:

Cân nặng	Liều khởi đầu
30 kg	2 viên/ngày
45 kg	3 viên/ngày
60 kg	4 viên/ngày

Nên tăng liều càng sớm càng tốt để đạt được liều điều trị thấp nhất có thể và có hiệu quả lâm sàng mong muốn. Liều hàng ngày nên được điều chỉnh dựa trên đáp ứng lâm sàng để xác định liều hiệu quả thấp nhất có thể cho từng bệnh nhân.

Liều trung bình hàng ngày thường thay đổi từ 4 - 6 viên. Bệnh nhân dùng hơn 45 mg / kg thể trọng / ngày nên được theo dõi cẩn thận.

Việc tiếp tục điều trị các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực nên được xác định trên từng cá thể, sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Trẻ em:

Hiệu quả của thuốc trong điều trị các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực chưa được thiết lập ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Quản thể đặc biệt:

Người cao tuổi

Mặc dù dược động học của valproat natri khác nhau ở người cao tuổi, điều này ít có ý nghĩa lâm sàng vì cần điều chỉnh liều dựa trên kiểm soát co giật.

Suy thận

Có thể cần phải giảm liều ở bệnh nhân suy thận hoặc tăng liều ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Valproat natri có thể thẩm tách được. Nên điều chỉnh liều dựa trên theo dõi lâm sàng bệnh nhân.

Suy gan:

Xem phần 5 và 6.

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

Thuốc 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 6 và 7). Nên đánh giá cẩn thận lợi ích - nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân. Tốt nhất, nên kê đơn thuốc 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 2 lần/ngày.

5. Chống chỉ định:

- Điều trị động kinh

- trong khi mang thai, trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp.
- ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi đáp ứng các biện pháp phòng ngừa mang thai.

- Điều trị rối loạn lưỡng cực

- trong khi mang thai.
- ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi đáp ứng các biện pháp phòng ngừa mang thai.
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan hoặc suy tuyến tụy.
- Tiền sử gia đình bị tổn thương gan do sử dụng acid valproic.
- Xuất huyết tạng.
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Rối loạn chuyển hóa Porphyrin.
- Rối loạn ty thể do đột biến gen mã hóa enzym γ -polymerase ty thể (POLG), như hội chứng Alpers-Huttenlocher và ở trẻ em dưới hai tuổi nghi ngờ mắc bệnh liên quan đến POLG.
- Rối loạn chu trình chuyển hóa urê.
- Thiếu hụt carnitine nguyên phát toàn thân không được điều trị (bệnh nhân có nguy cơ bị hạ carnitine huyết).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng valproat sau khi 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.

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

Valproat natri 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 valproat natri 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 valproat natri trong thai kỳ (xem mục 7).

Valproat natri chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Điều trị động kinh
 - trong khi mang thai, trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp.
 - ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi đáp ứng các biện pháp phòng ngừa mang thai.
- Điều trị rối loạn lưỡng cực
 - trong khi mang thai.
 - ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi đáp ứng các biện pháp phòng ngừa mang thai.

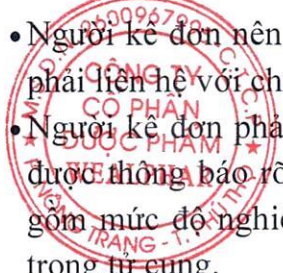
Phòng ngừa mang thai:

Người kê đơn phải đảm bảo rằng:

- Hoàn cảnh cá nhân của mỗi bệnh nhân được đánh giá, thảo luận về các lựa chọn điều trị với bệnh nhân và đảm bảo bệnh nhân hiểu các rủi ro và các biện pháp cần thiết để giảm thiểu rủi ro.
- Khả năng mang thai ở tất cả các bệnh nhân nữ được đánh giá.
- Bệnh nhân hiểu và thừa nhận nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh, bao gồm mức độ nghiêm trọng của những rủi ro này đối với trẻ em phơi nhiễm với valproat trong tử cung.
- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết phải trải qua các xét nghiệm mang thai trước khi bắt đầu điều trị và, nếu cần thiết, trong khi điều trị.
- Bệnh nhân được thông báo về việc sử dụng biện pháp tránh thai và bệnh nhân có thể đáp ứng việc sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả mà không bị gián đoạn trong toàn bộ quá trình điều trị bằng valproat.
- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết phải xem xét điều trị thường xuyên (ít nhất là hàng năm) bởi một chuyên gia có kinh nghiệm trong điều trị động kinh hoặc rối loạn lưỡng cực.
- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết phải liên hệ với bác sĩ càng sớm càng tốt nếu cô ấy muốn mang thai, để đảm bảo tư vấn kịp thời và chuyển sang các lựa chọn điều trị thay thế trước khi thụ thai và trước khi ngừng sử dụng biện pháp tránh thai.
- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết phải khẩn trương tham khảo ý kiến bác sĩ trong trường hợp mang thai.
- Bệnh nhân hiểu những rủi ro của việc sử dụng valproat và những biện pháp phòng ngừa cần thiết có liên quan đến nó.

Những điều kiện này cũng áp dụng cho những phụ nữ hiện không hoạt động tình dục, trừ khi người kê đơn cho rằng có những lý do thuyết phục để tin rằng không có nguy cơ mang thai.

Bé gái

- 
- Người kê đơn nên đảm bảo rằng cha mẹ / người giám hộ của các bé gái hiểu sự cần thiết phải liên hệ với chuyên gia khi bé gái dùng valproat đã có kinh nguyệt.
 - Người kê đơn phải đảm bảo rằng cha mẹ / người chăm sóc các bé gái đã có kinh nguyệt được thông báo rõ ràng về nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh, bao gồm mức độ nghiêm trọng của những rủi ro này đối với trẻ em phơi nhiễm với valproat trong tử cung.
 - Ở những bệnh nhân đã có kinh nguyệt, bác sỹ kê đơn hàng năm nên đánh giá lại nhu cầu sử dụng valproat và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế. Nếu valproat là phương pháp điều trị thích hợp duy nhất, cần thảo luận về nhu cầu sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. Chuyên gia nên cố gắng hết sức để chuyển sang điều trị thay thế trước khi các bé gái đến tuổi trưởng thành.

Thử thai

Mang thai nên được loại trừ trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat. Không bắt đầu điều trị bằng valproat ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ mà không có kết quả thử thai âm tính, được xác nhận bởi chuyên gia chăm sóc sức khỏe, để loại trừ việc sử dụng ngoài ý muốn trong thai kỳ.

Tránh thai

Phụ nữ có khả năng sinh đẻ được kê đơn valproat nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả mà không bị gián đoạn trong toàn bộ thời gian điều trị bằng valproat. Những bệnh nhân này nên nhận được thông tin rõ ràng về phòng ngừa mang thai và nên được giới thiệu để được tư vấn về biện pháp tránh thai nếu họ không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. Ít nhất một phương pháp tránh thai hiệu quả (tốt nhất là một hình thức độc lập với người dùng như phương pháp can thiệp tử cung hoặc cấy ghép) hoặc hai hình thức tránh thai bổ sung, bao gồm cả phương pháp tạo rào cản, nên được sử dụng. Trong mỗi trường hợp, hoàn cảnh cá nhân nên được xem xét khi lựa chọn phương pháp tránh thai, để đảm bảo bệnh nhân đồng ý với phương pháp đã chọn. Ngay cả trong trường hợp vô kinh, bệnh nhân nên làm theo lời khuyên về biện pháp tránh thai hiệu quả.

Đánh giá điều trị hàng năm

Chuyên gia nên đánh giá ít nhất mỗi năm một lần về việc valproat có còn là phương pháp điều trị thích hợp nhất cho bệnh nhân hay không. Chuyên gia nên thảo luận với bệnh nhân về rủi ro của valproat khi bắt đầu điều trị và mỗi lần đánh giá hàng năm, và đảm bảo rằng bệnh nhân hiểu rủi ro này.

Kế hoạch mang thai

Đối với chỉ định động kinh: nếu muốn mang thai, chuyên gia có kinh nghiệm trong điều trị động kinh nên đánh giá lại việc điều trị bằng valproat và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế. Cố gắng chuyển sang phương pháp điều trị thay thế thích hợp trước khi thụ thai và trước khi ngừng tránh thai. Nếu không thể chuyển đổi, nên thông báo thêm cho bệnh nhân về những rủi ro của valproat cho thai nhi để hỗ trợ việc ra quyết định mang thai.

Đối với chỉ định rối loạn lưỡng cực: nếu muốn mang thai, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn lưỡng cực và ngừng điều trị valproat, nếu cần thiết, chuyển sang điều trị thay thế trước khi thụ thai, và trước khi ngừng tránh thai.

Trong trường hợp mang thai

 Nếu một phụ nữ có thai trong khi dùng valproat, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia để đánh giá lại điều trị bằng valproat và xem xét các lựa chọn thay thế. Bệnh nhân mang thai phơi nhiễm với valproat và bạn tình của họ nên được giới thiệu đến một chuyên gia có kinh nghiệm về dị tật để đánh giá và tư vấn về thai kỳ.

Dược sĩ phải đảm bảo rằng

Bệnh nhân được tư vấn, trong trường hợp mang thai theo kế hoạch hoặc nghi ngờ mang thai, không ngừng dùng valproat và liên hệ ngay với bác sĩ chuyên khoa.

Sản phẩm có chứa estrogen

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm có chứa estrogen, bao gồm các biện pháp tránh thai nội tiết có chứa estrogen, có khả năng dẫn đến giảm hiệu quả của valproat. Người kê đơn nên theo dõi đáp ứng lâm sàng (kiểm soát co giật hoặc kiểm soát tâm trạng) khi bắt đầu hoặc ngừng các sản phẩm có chứa estrogen.

Valproat, mặt khác, không làm giảm hiệu quả của biện pháp tránh thai nội tiết.

Rối loạn công thức máu

Giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt và giảm ba dòng tế bào có liên quan đến valproat natri và đôi khi nặng. Theo dõi công thức 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 và trước khi phẫu thuật hoặc can thiệp nha khoa, và trong trường hợp tụ máu tự phát hoặc chảy máu.

Sử dụng đồng thời valproat và quetiapin có thể làm tăng tỷ lệ giảm bạch cầu.

Suy gan

Các trường hợp hiếm gặp bị tổn thương gan nặng sau khi uống valproat natri đã được báo cáo, đôi khi gây tử vong. Khi điều chỉnh các thuốc sử dụng đồng thời (tăng liều hoặc bổ sung) được biết là có ảnh hưởng đến gan, cần theo dõi chức năng gan nếu thích hợp.

Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 3 tuổi bị động kinh nặng và đặc biệt là động kinh kết hợp với bất thường ở não, chậm phát triển tâm lý, rối loạn thoái hóa di truyền và / hoặc rối loạn chuyển hóa đã biết, bao gồm rối loạn ty thể như thiếu carnitine, thiếu enzyme chu trình chuyển hóa urê, rối loạn chu trình chuyển hóa urê, đột biến POLG và / hoặc tiền sử suy gan có nguy cơ nhiễm độc gan cao nhất, đặc biệt là trong 6 tháng đầu điều trị.

Trẻ trên 3 tuổi, nguy cơ giảm dần theo tuổi. Nguy cơ nhiễm độc gan đặc biệt lớn hơn khi điều trị kết hợp với các thuốc chống co giật khác, đặc biệt là ở trẻ nhỏ.

Ở trẻ em dưới ba tuổi, không nên sử dụng đồng thời với salicylat do khả năng gây độc gan.

Đơn trị liệu được khuyến cáo ở trẻ em dưới 3 tuổi khi xem xét kê đơn valproat natri. Tuy nhiên, những lợi ích tiềm năng của valproat natri nên được cân nhắc với nguy cơ tổn thương gan và viêm tụy ở những bệnh nhân này trước khi bắt đầu điều trị.

Dấu hiệu lâm sàng

Các dấu hiệu lâm sàng rất cần thiết để chẩn đoán sớm. Đặc biệt, cần chú ý đến các triệu chứng sau đây, có thể xảy ra trước vàng da: các triệu chứng không đặc hiệu như suy nhược, chán ăn; thờ ơ, buồn ngủ, đôi khi kèm theo nôn nhiều lần và đau bụng; co giật tái phát hoặc xấu đi; kéo dài thời gian chảy máu.

Do đó, bệnh nhân hoặc người chăm sóc nên chú ý đến các triệu chứng này và nếu xảy ra, thông báo ngay cho bác sĩ.

Theo dõi chức năng gan và công thức máu liên quan đến nhiễm độc gan

Chức năng gan cần được theo dõi trước khi bắt đầu và định kỳ trong 6 tháng đầu điều trị. Đặc biệt, thời gian prothrombin cao bất thường, đại diện cho quá trình tổng hợp protein bị suy yếu, rất quan trọng. Trong trường hợp kết quả xét nghiệm cho thấy chức năng gan bị suy giảm nghiêm trọng (transaminase và / hoặc bilirubin và / hoặc các yếu tố đông máu fibrinogen), nên ngừng điều trị. Nên ngừng sử dụng đồng thời với salicylat (nếu có) như là một biện pháp phòng ngừa, vì nhiễm độc gan do acid valproic có thể rất giống với hội chứng Reye.

Khi bắt đầu điều trị, như với hầu hết các thuốc chống co giật, có thể xảy ra tăng transaminase tạm thời mà không có dấu hiệu lâm sàng. Nếu điều này xảy ra, nên kiểm tra rộng hơn (bao gồm xét nghiệm PTT). Điều chỉnh liều có thể được xem xét và nên lặp lại các xét nghiệm nếu cần thiết.

Viêm tụy

Viêm tụy nặng, có thể gây tử vong, đã được báo cáo rất hiếm khi. Trẻ nhỏ đặc biệt có nguy cơ. Nguy cơ này giảm khi tuổi tăng lên. Co giật nặng, bất thường thần kinh, kết hợp với các thuốc chống co giật khác có thể là yếu tố nguy cơ. Suy gan kết hợp với viêm tụy làm tăng khả năng tử vong.

Do đó, bệnh nhân bị đau bụng cấp tính khi dùng acid valproic cần được đánh giá y tế ngay lập tức và nên ngừng valproat natri trong trường hợp viêm tụy.

Bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ mắc bệnh ty thể

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

Cần nghi ngờ các rối loạn liên quan đến POLG ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình hoặc các triệu chứng nghi ngờ của bệnh liên quan đến POLG, bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh não không rõ nguyên nhân, động kinh kháng trị (từng phần, giật cơ), trạng thái động kinh, chậm phát triển, thoái triển tâm thần vận động, bệnh thần kinh vận động sợi trục, bệnh cơ, mất điều hòa tiểu não, liệt mắt hoặc đau nửa đầu biến chứng có aura vùng chẩm. Xét nghiệm đột biến POLG nên được thực hiện phù hợp với thực hành lâm sàng hiện tại để đánh giá chẩn đoán các tình trạng đó.

Rối loạn chu trình chuyển hóa urê và nguy cơ tăng amoniac máu với các triệu chứng thần kinh

Nếu nghi ngờ rối loạn enzym trong chu trình chuyển hóa urê, cần thực hiện các nghiên cứu chuyển hóa trước khi bắt đầu điều trị, do nguy cơ tăng amoniac máu do acid valproic (bệnh nhân có nguy cơ hạ carnitin huyết và suy gan).

Trong trường hợp acid valproic phải ngừng đột ngột do phản ứng nhiễm độc, nên sử dụng một liều đầy đủ của thuốc chống động kinh khác.

Bệnh nhân có nguy cơ hạ carnitin huyết

Sử dụng valproat có thể dẫn đến khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng hạ carnitin huyết, có thể dẫn đến tăng amoniac máu (có thể dẫn đến bệnh não tăng amoniac máu). Các triệu chứng khác như nhiễm độc gan, hạ đường huyết giảm keton máu, bệnh cơ bao gồm

bệnh cơ tim, tiêu cơ vân, hội chứng Fanconi đã được quan sát, chủ yếu ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ hạ carnitin huyết hoặc hạ carnitin huyết từ trước. Bệnh nhân có nguy cơ cao bị hạ carnitin huyết có triệu chứng khi điều trị valproat bao gồm bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa bao gồm rối loạn ty thể liên quan đến carnitin, giảm carnitin, bệnh nhân dưới 10 tuổi, sử dụng đồng thời với thuốc liên hợp pivalat hoặc thuốc chống co giật khác.

Bệnh nhân nên được cảnh báo để báo cáo ngay lập tức tất cả các dấu hiệu tăng amoniac máu, như mất điều hòa, suy giảm ý thức, nôn. Bổ sung carnitin nên được xem xét khi các triệu chứng của hạ carnitin huyết được quan sát.

Bệnh nhân bị hạ carnitin nguyên phát toàn thân và đã hồi phục, chỉ nên được điều trị bằng valproat nếu lợi ích điều trị lớn hơn nguy cơ và không có lựa chọn điều trị thay thế. Nên theo dõi carnitin ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị thiếu hụt carnitine palmitoyl transferase (CPT) type II tiềm ẩn cần được cảnh báo về việc tăng nguy cơ tiêu cơ vân với valproat. Ở những bệnh nhân này, cần xem xét bổ sung carnitin.

Cơn động kinh

Trong một số trường hợp hiếm gặp, sử dụng thuốc chống động kinh có thể khiến cơn động kinh trở nên tồi tệ hơn hoặc bệnh nhân có loại cơn động kinh mới. Bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu cơn động kinh của họ trở nên trầm trọng hơn.

Thân

Sử dụng valproat natri có thể dẫn đến phản ứng dương tính giả khi sử dụng phương pháp nitroprusside thông thường để xác định thể keton trong nước tiểu.

Kích thích co giật

Valproat natri không thúc đẩy sự phát triển của cơn động kinh tăng trương lực-co giật hoặc co giật từng phần phức tạp, điều này rất quan trọng ở những bệnh nhân động kinh cơn vắng. Tuy nhiên, valproat natri có thể kích thích các cơn giật cơ mắt đứng, mặc dù hiếm gặp.

Khác

Phối hợp lamotrigin và acid valproic làm tăng nguy cơ phản ứng da (nghiêm trọng), đặc biệt là ở trẻ em.

Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống

Acid valproic có thể, mặc dù hiếm gặp, gây ra lupus ban đỏ hệ thống và đợt cấp của bệnh lupus ban đỏ hệ thống hiện có. Do đó, ở những bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, lợi ích của valproat natri nên được cân nhắc với các nguy cơ tiềm ẩn.

Tăng cân

Bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ tăng cân khi bắt đầu điều trị và các biện pháp cần thiết nên được thực hiện để giảm thiểu điều này. Vì đây là một yếu tố nguy cơ của hội chứng buồng trứng đa nang, tăng cân cần được theo dõi chặt chẽ.

Thiếu carnitine palmitoyl transferase (CPT) loại II

Bệnh nhân bị thiếu carnitine palmitoyl transferase (CPT) loại II tiềm ẩn cần được cảnh báo về việc tăng nguy cơ tiêu cơ vân khi dùng valproat.

Ý tưởng và hành vi tự tử

Xuất hiện ý tưởng và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống co giật trong các chỉ định khác nhau. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm

ngẫu nhiên có đối chứng giả dược về thuốc chống co giật cũng cho thấy sự gia tăng nhỏ về nguy cơ ý tưởng và hành vi tự tử. Cơ chế đằng sau nguy cơ này không được biết đến và dữ liệu có sẵn không loại trừ khả năng tăng nguy cơ đối với valproat natri.

Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của ý tưởng và hành vi tự tử và xem xét điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc họ) nên được thông báo rằng nếu có dấu hiệu của ý tưởng hoặc hành vi tự tử xảy ra, nên tìm tư vấn y tế.

Carbapenem

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời acid valproic / valproat với carbapenem.

Rượu

Uống rượu trong khi điều trị bằng valproat không được khuyến cáo.

Natri

Mỗi viên chứa khoảng 45 mg natri (một thành phần quan trọng của muối ăn), tương ứng với 2,3% lượng natri tối đa hàng ngày được khuyến nghị trong chế độ ăn uống cho người lớn.

Mannitol

Thuốc có chứa mannitol, có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú, ảnh hưởng khả năng sinh sản.

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 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.

Rối loạn phát triển

Dữ liệu hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với valproat có thể dẫn tới tác dụng bất lợi lên 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.

Dữ liệu có sẵn từ một nghiên cứu 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 có sẵn từ một nghiên cứu khác 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).

Bé gái, trẻ vị thành niên nữ và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (xem phần trên và mục 6)

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.

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 hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực.

Trong trường hợp đã đánh giá cẩn thận lợi ích - nguy cơ của việc sử dụng valproat trong thai kỳ 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 ở mức 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.

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 10).

Quyết định ngừng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngừng điều trị bằng valproat natri 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 10). Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (xem mục 10). Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Với các tác dụng không mong muốn của thuốc (chóng mặt, buồn ngủ và ngủ gà), ảnh hưởng tiêu cực là biết trước. Điều này cần được tính đến khi tham gia giao thông và khi vận hành máy móc.

Bản thân bệnh động kinh cũng là một lý do để thận trọng trong các hoạt động này, đặc biệt là khi không bị co giật trong một thời gian dài.

Đa trị liệu, bao gồm cả việc sử dụng các thuốc benzodiazepin, có thể tăng cường ảnh hưởng này.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

*** Tương tác của thuốc:**

Tác dụng của acid valproic đối với các thuốc khác

Thuốc an thần kinh, MAOIs, thuốc chống trầm cảm và benzodiazepin:

Acid valproic có thể làm tăng tác dụng của các tác nhân hướng tâm thần khác như thuốc an thần kinh, MAOIs, thuốc chống trầm cảm và benzodiazepin. Do đó, nên theo dõi lâm sàng. Liều của các thuốc này nên được điều chỉnh khi cần thiết.

Phenobarbital

Acid valproic làm tăng nồng độ phenobarbital trong huyết tương (bằng cách ức chế chuyển hóa ở gan) có thể gây an thần, đặc biệt là ở trẻ em. Do đó, nên theo dõi lâm sàng trong 15 ngày đầu điều trị đồng thời, và giảm liều phenobarbital ngay lập tức trong trường hợp an thần. Nếu cần thiết, xác định nồng độ phenobarbital trong huyết tương.

Primidone

Acid valproic làm tăng nồng độ primidone trong huyết tương, kèm theo tăng tác dụng phụ của nó (bao gồm cả tác dụng an thần). Ảnh hưởng này biến mất khi sử dụng lâu hơn. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng đặc biệt khi bắt đầu điều trị đồng thời. Điều chỉnh liều khi cần thiết.

Phenytoin

Acid valproic làm giảm tổng nồng độ trong huyết tương của phenytoin. Ngoài ra, acid valproic làm tăng dạng phenytoin tự do, có thể dẫn đến các triệu chứng quá liều (acid valproic thay thế phenytoin tại các vị trí liên kết của protein huyết tương và làm giảm chuyển hóa phenytoin ở gan). Do đó, nên theo dõi lâm sàng. Khi xác định nồng độ phenytoin trong huyết tương, nên xác định dạng tự do.

Carbamazepine

Độc tính lâm sàng đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời acid valproic và carbamazepine. Acid valproic có thể làm tăng tác dụng gây độc của carbamazepine. Theo dõi lâm sàng đặc biệt được khuyến cáo khi bắt đầu điều trị đồng thời. Điều chỉnh liều khi cần thiết.

Lamotrigine

Acid valproic làm giảm chuyển hóa của lamotrigine và làm tăng thời gian bán thải trung bình của lamotrigine gần gấp đôi. Sự kết hợp này làm tăng nguy cơ nhiễm độc lamotrigine, đặc biệt là các phản ứng da nghiêm trọng. Do đó, nên theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều khi cần thiết (giảm liều lamotrigine).

Zidovudine

Acid valproic có thể làm tăng nồng độ zidovudine trong huyết tương, dẫn đến độc tính zidovudine. Giảm liều zidovudine có thể cần thiết.

Felbamate

Acid valproic có thể làm giảm độ thanh thải trung bình của felbamate từ 16% đến 21%.

Liti

Trong một nghiên cứu tương tác *in vivo*, không có tương tác liên quan nào được quan sát thấy giữa liti và acid valproic.

Quetiapine (chất nền của CYP2C9)

Trong một nghiên cứu tương tác *in vivo*, không có tương tác dược động học đáng kể nào được quan sát thấy giữa quetiapine và acid valproic.

Bupropion (chất nền 2B6)

Một nghiên cứu ở 5 bệnh nhân cho thấy AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính của bupropion tăng gần gấp đôi khi bupropion được dùng đồng thời với valproat. Nồng độ valproat tăng gần 30% đã được quan sát thấy ở một bệnh nhân.

Olanzapine

Trong một nghiên cứu hồi cứu ở trẻ em dùng acid valproic, olanzapine hoặc dùng đồng thời cả hai thuốc, dùng đồng thời dường như làm tăng độc tính với gan. Valproat làm giảm nồng độ olanzapine ở người lớn (khoảng 50%), có thể liên quan đến tái phát rối loạn tâm thần. Cơ chế của tương tác này vẫn chưa được biết.

Rufinamide

Acid valproic có thể làm tăng nồng độ rufinamide trong huyết tương. Sự gia tăng này phụ thuộc vào nồng độ acid valproic. Cần thận trọng, đặc biệt là ở trẻ em vì tác dụng này lớn hơn ở nhóm bệnh nhân này.

Propofol

Acid valproic có thể làm tăng nồng độ propofol tự do trong máu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, nhu cầu propofol trong gây mê toàn thân ở những bệnh nhân được điều trị bằng acid valproic thấp hơn khoảng 25-35% so với bệnh nhân không dùng acid valproic. Khi dùng đồng thời với acid valproic, cần xem xét giảm liều propofol.

Nimodipine

Ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với nimodipine và acid valproic, phơi nhiễm với nimodipine có thể tăng 50%. Trong trường hợp hạ huyết áp, nên giảm liều nimodipine.

Thuốc liên hợp pivalate

Tránh sử dụng đồng thời valproat và thuốc liên hợp pivalate (như ceftors pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam và pivampicillin) do tăng nguy cơ hạ carnitine huyết. Nếu dùng đồng thời là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của hạ carnitine huyết.

Tác dụng của các thuốc khác lên acid valproic

Thuốc chống co giật

Thuốc chống co giật có tác dụng cảm ứng enzyme (bao gồm phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh. Trong trường hợp điều trị kết hợp, liều nên được điều chỉnh theo nồng độ trong máu.

Ngược lại, sự kết hợp của felbamate và valproat làm giảm độ thanh thải của acid valproic từ 22% đến 50%, và do đó, nồng độ acid valproic trong huyết tương tăng lên. Cần theo dõi nồng độ acid valproic.

Nồng độ acid valproic có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với phenytoin hoặc phenobarbital. Do đó, bệnh nhân được điều trị bằng hai thuốc này cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của tăng amoniac máu.

Mefloquine

Mefloquine làm tăng chuyển hóa acid valproic và có tác dụng gây co giật. Kết quả là, động kinh co giật có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời.

Thuốc ức chế men gan

Nồng độ acid valproic trong huyết thanh có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các tác nhân ức chế men gan, như cimetidine hoặc erythromycin.

Carbapenems

Giảm nồng độ acid valproic trong máu đã được báo cáo khi dùng đồng thời với carbapenems. Điều này dẫn đến nồng độ acid valproic thấp hơn 60-100% trong vòng khoảng hai ngày. Do khởi phát nhanh và tốc độ cao, sử dụng đồng thời với carbapenem được coi là không thể kiểm soát được và do đó không khuyến cáo ở những bệnh nhân ổn định với acid valproic.

Rifampicin

Rifampicin có thể làm giảm nồng độ acid valproic trong máu, làm giảm hiệu quả điều trị của acid valproic. Nếu acid valproic sử dụng đồng thời với rifampicin, điều chỉnh liều acid valproic có thể là cần thiết.

Thuốc ức chế protease

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế protease như lopinavir và ritonavir làm giảm nồng độ valproat trong huyết tương.

Colestyramine

Sử dụng đồng thời colestyramine có thể dẫn đến giảm nồng độ valproat trong huyết tương. Các sản phẩm có chứa estrogen, bao gồm các biện pháp tránh thai nội tiết tố có chứa estrogen.

Estrogen cảm ứng các đồng phân của UDP-glucuronosyl transferase (UGT) liên quan đến quá trình glucuronid hóa valproat. Điều này có thể làm tăng độ thanh thải của valproat, dẫn đến giảm nồng độ valproat trong huyết thanh và có thể làm giảm hiệu quả của valproat. Cần nhắc theo dõi nồng độ valproat trong huyết thanh.

Mặt khác, valproat không gây cảm ứng enzym; Do đó, valproat không làm giảm hiệu quả của estrogen-progestin ở phụ nữ dùng thuốc tránh thai nội tiết tố.

Metamizole

Sử dụng đồng thời metamizole có thể làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh, có khả năng dẫn đến giảm hiệu quả lâm sàng của valproat. Bác sĩ kê đơn nên theo dõi đáp ứng lâm sàng (kiểm soát co giật hoặc kiểm soát tâm trạng) và, nếu cần, xem xét theo dõi nồng độ valproat huyết thanh.

Methotrexate

Một số trường hợp được báo cáo mô tả sự giảm đáng kể nồng độ valproat trong huyết thanh sau khi dùng methotrexate, kèm theo xuất hiện co giật. Bác sĩ kê đơn nên theo dõi đáp ứng lâm sàng (kiểm soát co giật hoặc kiểm soát tâm trạng) và, nếu cần, xem xét theo dõi nồng độ valproat huyết thanh.

Các tương tác khác

Nguy cơ tổn thương gan

Nên tránh sử dụng đồng thời với salicylat ở trẻ em dưới 3 tuổi do nguy cơ nhiễm độc gan.

Sử dụng đồng thời valproat và các liệu pháp chống co giật khác nhau làm tăng nguy cơ tổn thương gan, đặc biệt là ở trẻ nhỏ.

Sử dụng đồng thời với cannabidiol làm tăng tỷ lệ tăng enzyme transaminase. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ở mọi lứa tuổi được điều trị đồng thời valproat với cannabidiol liều 10 đến 25 mg / kg, nồng độ ALT cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường đã được báo cáo ở 19% bệnh nhân. Khi valproat được sử dụng đồng thời với các thuốc chống co giật khác, bao gồm cannabidiol, có thể gây độc cho gan, cần theo dõi gan nếu thích hợp và nên xem xét giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu có bất thường đáng kể về chỉ số gan.

Sử dụng đồng thời acid valproic và topiramate hoặc acetazolamide có liên quan đến bệnh não và/hoặc tăng amoniac máu. Do đó, bệnh nhân dùng cả hai thuốc cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh não tăng amoniac máu.

Chất đối kháng vitamin K

Theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin khi sử dụng đồng thời với chất đối kháng vitamin K (tăng cường tác dụng của chất đối kháng vitamin K). Ngoài ra, acid valproic có thể tăng cường tác dụng của acid acetylsalicylic.

Các tác nhân liên kết với protein cao

Với việc sử dụng đồng thời valproat và các thuốc liên kết với protein cao (như acid acetylsalicylic), nồng độ valproat tự do trong huyết thanh có thể tăng lên.

* **Tương kỵ của thuốc:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Phản ứng bất lợi có thể xảy ra với tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000, < 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Ung thư lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)

Hiếm gặp: hội chứng loạn sản tử.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Thường gặp: thiếu máu, giảm tiểu cầu (nguy cơ này liên quan đến liều và xảy ra tương đối thường xuyên hơn ở phụ nữ và người cao tuổi).

Ít gặp: giảm bạch cầu, giảm 3 dòng tế bào.

Hiếm gặp: thiếu yếu tố VIII, suy tủy bao gồm bất sản hồng cầu và mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu lớn, hồng cầu lớn.

Không xác định: tăng tế bào lympho, thời gian chảy máu kéo dài (do giảm kết tập tiểu cầu và / hoặc giảm tiểu cầu do thiếu yếu tố VIII / Von Willebrand).

Rối loạn hệ miễn dịch

Thường gặp: quá mẫn.

Hiếm gặp: lupus ban đỏ hệ thống.

Rối loạn nội tiết

Ít gặp: thiếu hormone chống bài niệu (SIADH), tăng nội tiết tố nam (rậm lông, nam hóa, mụn trứng cá, rụng tóc kiểu nam giới, và / hoặc androgen tăng).

Hiếm gặp: suy giáp.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

Thường gặp: hạ natri máu.

Hiếm gặp: tăng amoniac máu*, béo phì.

Không xác định: hạ carnitin máu.

*Tăng amoniac máu không có triệu chứng hoặc không suy gan. Ngừng điều trị sau đó là không cần thiết. Tăng amoniac máu liên quan đến các triệu chứng thần kinh cũng đã được báo cáo. Trong trường hợp đó, cần xem xét thêm.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: trạng thái bối rối, hưng hăng*, kích động*, rối loạn chú ý*, ảo giác.

Hiếm gặp: hành vi bất thường*, tăng động*, giảm học tập*.

*chủ yếu ở trẻ em.

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: run.

Thường gặp: chóng mặt, rối loạn ngoại tháp có thể không hồi phục, co giật, buồn ngủ, choáng váng*, suy giảm trí nhớ, nhức đầu, rung giật nhãn cầu.

Ít gặp: thờ ơ*, hôn mê*, bệnh não*, co giật nặng hơn, bệnh Parkinson tái phát, mất điều hòa, dị cảm.

Hiếm gặp: sa sút trí tuệ có thể hồi phục liên quan đến teo não có thể hồi phục, suy giảm nhận thức.

Không xác định: thờ ơ (khi kết hợp điều trị với các thuốc chống co giật khác), an thần.

*đôi khi dẫn đến hôn mê thoáng qua (bệnh não). Đây là một số trường hợp độc lập hoặc có liên quan đến tăng co giật trong khi điều trị. Các triệu chứng giảm khi ngừng điều trị hoặc khi giảm liều. Hầu hết các trường hợp này xảy ra khi sử dụng kết hợp (đặc biệt là với phenobarbital hoặc topiramate) hoặc sau khi tăng liều đột ngột.

Rối loạn mắt

Hiếm gặp: nhìn đôi.

Bệnh về tai và cơ quan giữ thăng bằng

Thường gặp: điếc (có thể hồi phục và không hồi phục).

Rối loạn mạch máu

Thường gặp: xuất huyết.

Ít gặp: viêm mạch da.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Ít gặp: tràn dịch màng phổi.

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: buồn nôn*.

Thường gặp: đau bụng trên, tiêu chảy*, nôn*, bệnh nướu (chủ yếu là tăng sản nướu), viêm miệng.

Ít gặp: viêm tụy (đôi khi gây tử vong).

Không xác định: rối loạn tiêu hóa*, táo bón, tăng hoặc giảm cảm giác thèm ăn.

* thường là thoáng qua và xảy ra khi bắt đầu điều trị.

Rối loạn gan và mật

Thường gặp: tổn thương gan.

Hiếm gặp: rối loạn chuyển hóa Porphyrin.

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: rụng tóc, bất thường móng tay và rối loạn nền móng.

Ít gặp: phù mạch, phát ban, rối loạn tóc (bao gồm kết cấu tóc bất thường, thay đổi màu tóc, mọc tóc bất thường).

Hiếm gặp: hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS), ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Đã có báo cáo về giảm mật độ khoáng trong xương, thiếu xương, loãng xương và gãy xương ở bệnh nhân đang điều trị lâu dài bằng valproat natri. Chưa rõ cơ chế ảnh hưởng đến chuyển hóa xương.

Hiếm gặp: tiêu cơ vân.

Rối loạn thận và tiết niệu

Thường gặp: tiểu không tự chủ.

Ít gặp: suy thận.

Hiếm gặp: đái dầm, hội chứng Fanconi, viêm ống-kẽ thận.

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Thường gặp: đau bụng kinh, kinh nguyệt không đều.

Ít gặp: vô kinh.

Hiếm gặp: vô sinh nam, buồng trứng đa nang.

Rất hiếm gặp: vũ to ở nam giới.

Rối loạn bẩm sinh, gia đình và di truyền

Đi đang bẩm sinh và rối loạn phát triển trí tuệ (xem mục 6 và 7).

Rối loạn chung

Ít gặp, phù ngoại vi, hạ thân nhiệt.

Xét nghiệm

Thường gặp: tăng cân*.

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

*Tăng cân cần được theo dõi chặt chẽ vì đây là yếu tố nguy cơ của hội chứng buồng trứng đa nang.

Trẻ em

Hồ sơ an toàn của valproat ở trẻ em tương tự như ở người lớn, nhưng một số phản ứng bất lợi nghiêm trọng hơn hoặc chủ yếu được quan sát thấy ở trẻ em. Có nguy cơ đặc biệt gây tổn thương gan nặng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, đặc biệt là dưới 3 tuổi. Trẻ nhỏ cũng có nguy cơ đặc biệt bị viêm tụy. Những rủi ro này giảm dần khi độ tuổi tăng. Các rối loạn tâm thần như hung hăng, kích động, rối loạn chú ý, hành vi bất thường, tăng động tâm lý vận động và khuyết tật học tập chủ yếu được quan sát thấy ở trẻ em.

Báo cáo phản ứng có hai 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.

“Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”.

11. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng: Các dấu hiệu lâm sàng của quá liều nặng cấp tính thường biểu hiện ở trạng thái hôn mê kèm theo hạ trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, suy giảm chức năng hô hấp, nhiễm toan chuyển hóa, hạ huyết áp và trụy/sốc tuần hoàn. Tuy nhiên, các triệu chứng có thể khác nhau và có giạt đã được báo cáo với nồng độ huyết tương rất cao. Trong một vài trường hợp, quá liều lớn đã được chứng minh là gây tử vong.

Natri trong các sản phẩm chứa valproat natri có thể dẫn đến tăng natri máu nếu quá liều.

Cách xử trí:

Trong trường hợp nhiễm độc, điều trị hỗ trợ chung; đảm bảo lợi tiểu phù hợp. Chú ý phòng ngừa sặc;

Trong một số trường hợp nhất định, đặt nội khí quản và làm sạch phế quản có thể là cần thiết.

Trong trường hợp nghiêm trọng, chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu có thể được sử dụng.

Trong một vài trường hợp, naloxone đã được áp dụng thành công.

Trong trường hợp quá liều valproat dẫn đến tăng amoniac máu, carnitine có thể được dùng qua đường tĩnh mạch để đưa nồng độ amoniac về bình thường.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm được kê thuốc chống động kinh.

Mã ATC: N03AG01

Acid valproic, cũng như muối valproat natri, là thuốc chống co giật. Chưa rõ cơ chế tác dụng. Dựa trên các nghiên cứu trên động vật, một phần tác dụng có thể được quy cho sự gia tăng nồng độ chất dẫn truyền thần kinh acid gamma-aminobutyric (GABA) trong não và tiểu não, do ức chế thoái hóa. Có thể thụ thể GABA cũng bị ảnh hưởng.

Hiệu quả điều trị bắt đầu từ vài ngày đến hơn một tuần sau khi bắt đầu điều trị.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Acid valproic được hấp thu tốt từ đường ruột. Sinh khả dụng gần như 100% sau khi uống. Nồng độ tối đa trong máu đạt được tùy thuộc vào dạng dược phẩm, 1-6 giờ sau khi uống.

Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 đến 4 ngày sau khi uống.

Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là 10-15 giờ và ở trẻ em là 6- 10 giờ.

Phân bố

Liên kết với protein huyết thanh là 80-95%. Ở nồng độ trong huyết tương trên 100 mg / L, dạng tự do tăng lên. Nồng độ trong huyết tương ở một liều lượng nhất định khác nhau lớn giữa các cá thể và cũng biến động lớn trong ngày.

Thể tích phân bố giới hạn trong máu, kèm theo trao đổi ngoại bào nhanh chóng.

Nồng độ acid valproic trong dịch não tủy gần bằng nồng độ acid valproic tự do trong huyết tương.

Valproat vượt qua hàng rào nhau thai ở động vật và con người

- Ở các loài động vật, valproat đi qua nhau thai ở mức độ tương tự như ở người.
- Ở người, một số báo cáo đã đánh giá nồng độ valproat trong dây rốn của trẻ sơ sinh khi sinh. Nồng độ trong huyết thanh của valproat trong dây rốn, đại diện cho nồng độ ở thai nhi, tương tự hoặc cao hơn một chút so với ở bà mẹ.

Một lượng rất nhỏ được bài tiết qua sữa mẹ (1-10% tổng nồng độ huyết thanh).

Chuyển hóa

Chuyển hóa là con đường chính để thải trừ valproat; ít hơn 5% được thải trừ dưới dạng không đổi. Các con đường chuyển hóa chính là liên hợp với acid glucuronic (khoảng 50%) và oxy hóa beta ty thể (30-40%). Khoảng 10% được chuyển hóa qua quá trình oxy hóa thành một số dẫn xuất nhỏ hơn bởi cytochrome P450 (CYP2C9, CYP2C19 và CYP2A6).

Con đường chuyển hóa chính của valproat là liên hợp với acid glucuronic, chủ yếu thông qua UGT1A6, UGT1A9 và UGT2B7.

Valproat là chất nền cho một số UDPGT, bao gồm UGT1A3 và UGT2B7. Valproat là một chất ức chế men gan như CYP2C9 và, ở mức độ thấp hơn, CYP2C19 và CYP3A4 (chất ức chế yếu), epoxide hydrolase và các đồng phân UGT khác.

Acid valproic có thể gây cảm ứng vừa phải với P-gp.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa chủ yếu thải trừ qua nước tiểu.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi, nồng độ acid valproic tự do cao hơn và độ thanh thải của acid valproic tự do thấp hơn ở người trẻ tuổi sau dùng cả liều đơn và nhiều liều. Tổng nồng độ acid valproic ít khác nhau hơn.

Dược động học của acid valproic ở người cao tuổi khỏe mạnh (68-89 tuổi) đã được so sánh với người trẻ tuổi (24-26 tuổi) sau khi dùng một liều uống duy nhất 800 mg. Tỷ lệ acid valproic tự do cao hơn đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi so với người trẻ tuổi: $9,5 \pm 0,6\%$ so với $6,6 \pm 0,5\%$. Độ thanh thải của acid valproic tự do đã giảm từ 127,0 xuống 77,7 $\text{ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$. Thời gian bán thải và thể tích phân bố đường như cao hơn một chút ở người cao tuổi, nhưng sự khác biệt không đáng kể. Độ thanh thải cũng không khác biệt đáng kể. Dược động học của valproat ở trạng thái ổn định (250 mg x 2 lần/ngày) là tương tự.

Một nghiên cứu dược động học của acid valproic trong một phạm vi liều rộng (500, 1000 và 1500 mg mỗi ngày) ở 6 người cao tuổi khỏe mạnh (65-76 tuổi) cho thấy dạng tự do (10,0%, 13,0%, 17,4%) và tổng độ thanh thải (4,8, 6,0, 6,7 $\text{ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$) tăng với liều cao hơn. Độ thanh thải của acid valproic tự do giảm (tương ứng là 49,4, 45,8, 39,4 $\text{ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

Trẻ em

Trẻ em trên 10 tuổi có độ thanh thải valproat tương tự như ở người lớn. Ở trẻ em dưới 10 tuổi, độ thanh thải toàn thân của valproat thay đổi theo độ tuổi. Ở trẻ sơ sinh và trẻ sơ sinh đến 2 tháng tuổi, độ thanh thải valproat giảm so với người lớn và thấp nhất là ngay sau khi sinh. Trong một đánh giá của các tài liệu khoa học, thời gian bán thải của valproat ở trẻ sơ sinh dưới hai tháng tuổi cho thấy sự thay đổi đáng kể, dao động từ 1 đến 67 giờ. Ở trẻ em từ 2 đến 10 tuổi, độ thanh thải của valproat cao hơn 50% so với người lớn.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 6 vỉ x 10 viên. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

15. Điều kiện bảo quản:

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

16. Hạn dùng:

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **Không được dùng thuốc đã quá hạn dùng.**

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR

Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Phường Nông Trang, Tỉnh Phú Thọ.