- Ít gặp: chứng giảm toàn dòng tế bào máu, giảm bạch cầu.
- Hiếm gặp: suy tủy xương, bao gồm cả bất sản hồng cầu đơn thuần, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu to, bệnh lý hồng cầu to.
- Các xét nghiệm thăm dò:
- Thường gặp: tăng cân*
- Hiếm gặp: giảm các yếu tố đông máu (ít nhất là một), xét nghiệm đông máu bất thường (chẳng hạn như kéo dài thời gian prothrombin, kéo dài thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin, kéo dài thời gian thrombin, kéo dài INR) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ), thiếu hụt biotin/ thiếu hụt enzym biotinidase.

** Bởi vì tăng cân là một yếu tố nguy cơ đối với hội chứng buồng trứng đa nang, phải giám sát cẩn thận cân nặng của bệnh nhân (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).*

- Rối loạn hệ thần kinh:
- Rất thường gặp: chứng run tắc.
- Thường gặp: rối loạn ngoại tháp, trạng thái sững sờ*, buồn ngủ, cơn động kinh*, rối loạn trí nhớ, đau đầu, giật nhãn cầu.
- Ít gặp: hôn mê*, bệnh não*, ngủ lịm* (xem bên dưới), chứng parkinson có khả hồi, mất điều hòa động tác, dị cảm, trở nặng các cơn động kinh (*Xem phần Cảnh báo đặc biệt*).
- Hiếm gặp: chứng nhìn đôi, các rối loạn nhận thức với khởi phát âm thầm và tăng dần (có thể tiến triển đến hoàn toàn mất trí) và có thể phục hồi từ một vài tuần đến một vài tháng sau khi rút bỏ điều trị.

**Các trường hợp có trạng thái sững sờ và chứng ngủ lịm, đôi khi dẫn đến hôn mê thoáng qua (bệnh não) đã được ghi nhận với valproat, có xu hướng thoái lui khi ngừng điều trị hoặc khi giảm liều. Các trường hợp này rất hay gặp trong điều trị phối hợp (nhất là với phenobarbital hoặc với topiramat) hoặc sau khi tăng liều valproat đột ngột.*

- Rối loạn ở tai và ốc tai:
- Thường gặp: mất thính lực,
- Rối loạn ở hệ hô hấp, trung thất, lồng ngực:
- Ít gặp: tràn dịch màng phổi.
- Rối loạn ở đường tiêu hóa:
- Rất thường gặp: buồn nôn
- Thường gặp: nôn, rối loạn ở nướu răng (chủ yếu là tăng sản nướu răng), viêm miệng, đau vùng thượng vị, tiêu chảy thường xảy ra khi bắt đầu điều trị, các chứng này thường hết trong vòng một vài ngày dù không ngừng thuốc.
- Ít gặp: viêm tụy có khả năng gây chết người đôi hỏi phải ngừng điều trị sớm (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
- Rối loạn ở thận và đường tiểu:
- Thường gặp: tiểu không kiểm soát.
- Ít gặp: suy thận.
- Hiếm gặp: đái dầm, viêm thận mô kẽ, hội chứng Fanconi có khả năng phục hồi.
- Rối loạn ở da và mô dưới da:
- Thường gặp: rụng tóc thoáng qua có hoặc không có phụ thuộc liều thuốc dùng, rối loạn ở móng và chân để móng.
- Ít gặp: phù vị mạch, các phản ứng ở da, rối loạn tóc (như kết cấu tóc mọc bất thường, thay đổi màu tóc, tóc mọc bất thường).
- Hiếm gặp: hoại tử nhiễm độc ở da, hội chứng Stevens – Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng nổi ban do thuốc có tăng bạch cầu ái toan và có triệu chứng toàn thân hoặc hội chứng quá mẫn với thuốc.
- Rối loạn nội tiết:
- Ít gặp: hội chứng tiết hormon kháng lợi niệu không thích hợp, cường androgen (rậm lông, nam hóa, mụn trứng cá, hói đầu kiểu nam giới, và/hoặc tăng androgen).
- Hiếm gặp: giảm năng tuyến giáp (xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ)
- Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:
- Thường gặp: giảm natri máu,
- Hiếm gặp: tăng amoniac máu* (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC), béo phì.

**Các trường hợp tăng amonjac máu tách biệt và mức độ vừa, không đi kèm thay đổi các thăm số của gan có thể xảy ra, đặc biệt khi điều trị phối hợp nhiều thuốc, và không biện minh cho việc ngừng điều trị. Tuy nhiên, các trường hợp tăng amoniac máu đi kèm với các triệu chứng thần kinh (có thể diễn tiến đến hôn mê) đã được báo cáo, và đòi hỏi phải xét nghiệm thêm (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).*

- Rối loạn tăng sinh lành tính, ác tính, không định danh (bao gồm u nang, polyp):
- Hiếm gặp: hội chứng loạn sản tủy xương.
- Rối loạn mạch máu:
- Thường gặp: xuất huyết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).
- Ít gặp: viêm mạch máu ở da, chủ yếu là viêm mạch máu do thâm nhiễm bạch cầu tại thành mạch.
- Rối loạn toàn thân:
- Ít gặp: hạ thân nhiệt.
- Rối loạn ở gan-mật:
- Thường gặp: tổn thương gan (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
- Rối loạn ở tuyến vú và hệ sinh dục:
- Thường gặp: rối loạn kinh nguyệt.
- Ít gặp: mất kinh nguyệt.
- Hiếm gặp: ảnh hưởng lên sự sinh tinh trùng (xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ), buồng trứng đa nang.
- Rối loạn ở cơ xương và mô liên kết:
- Ít gặp: giảm mật độ khoáng của xương, mềm xương, loãng xương và gãy xương ở những bệnh nhân điều trị dài hạn với Depakine. Cơ chế tác động của Depakine đến chuyển hóa ở xương chưa được xác định.
- Hiếm gặp: lupus ban đỏ hệ thống (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).
- Rối loạn tâm thần:
- Thường gặp: trạng thái lú lẫn, ảo giác, gây hấn*, kích động*, rối loạn do thiếu sự chú ý*
- Hiếm gặp: rối loạn hành vi*, tăng động*, gặp khó khăn trong học tập*

**Những tác dụng phụ này chủ yếu được ghi nhận ở trẻ em.*

Báo cáo tác dụng phụ: Nếu bạn có bất kỳ tác dụng phụ nào, ngay lập tức báo cho bác sĩ, dược sĩ, hoặc chuyên viên sức khỏe khác (ví dụ: điều dưỡng) bằng cách báo cáo tác dụng phụ, bạn sẽ giúp cải thiện kiến thức về độ an toàn của 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. Cán bộ y tế cần báo 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

Dấu hiệu lâm sàng của quá liều thuốc cấp tính với lượng lớn thường gặp là hôn mê yên lặng, có thể hôn mê sâu theo từng mức độ, kèm theo giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, giảm hô hấp tự động và nhiễm toan chuyển hóa, tụt huyết áp hoặc truỵ tuần hoàn/sốc. Một vài trường hợp tăng áp lực nội sọ có kèm phù não đã được ghi nhận.

Xử trí các trường hợp quá liều cần làm tại bệnh viện bao gồm: thụt rửa dạ dày khi có chỉ định, duy trì tác động lợi niệu, theo dõi hô hấp tuần hoàn. Trong các trường hợp rất nặng, có thể thanh lọc ngoài thận nếu cần thiết.

Tiên lượng với các trường hợp ngộ độc như thế nói chung là thuận lợi. Tuy nhiên, đã có báo cáo một vài trường hợp tử vong.

Trong biến cố quá liều, nồng độ natri có trong thành phần của thuốc có thể dẫn đến tăng natri máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Thuốc chống động kinh (phân loại ATC: N03AG01)

Valproat gây ra các tác động dược lý chủ yếu là trên hệ thần kinh trung ương.

Các tác động chống co giật được sử dụng để điều trị các thể co giật ở động vật và bệnh động kinh ở người.

Các nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm trên valproat đưa ra giả thuyết về 2 loại tác động chống co giật.

Tác động thứ nhất là tác động dược lý trực tiếp liên quan đến nồng độ valproat trong huyết tương và trong não.

Tác động thứ hai tỏ ra là tác động gián tiếp và có lẽ liên quan đến các chất chuyển hoá của valproat còn tồn tại trong não hoặc với các thay đổi chất dẫn truyền thần kinh hoặc các tác động trực tiếp lên màng tế bào. Giả thiết được chấp nhận rộng rãi nhất là giả thuyết về gamma-aminobuteric acid (GABA), và nồng độ chất này tăng lên sau khi sử dụng valproat.

Valproat làm giảm thời gian các pha trung gian của giấc ngủ đồng thời làm tăng giấc ngủ chậm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các nghiên cứu dược động học khác nhau về valproat cho thấy như sau:

- Tỉnh khả dụng sinh học của valproat, sau khi uống, đạt gần 100%;
- Hầu hết chất thuốc phân bố vào trong máu và nhanh chóng trao đổi với dịch ngoài tế bào. Valproat cũng phân bố vào dịch não tủy và vào não.
- Qua nhau thai (xem phần SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ): Valproat đi qua nhau thai ở động vật thử nghiệm và ở con người:
  + Ở động vật, valproat đi qua nhau thai với mức độ tương tự như ở người.
  + Ở người, có một số bài báo đánh giá nồng độ valproat trong cuống rốn của trẻ sơ sinh lúc sinh ra. Nồng độ valproat trong huyết thanh tại cuống rốn, đại diện cho thai nhi, tương tự hoặc cao hơn một chút so với nồng độ valproat trong huyết thanh ở người mẹ.
- Thời gian bán hủy là 15 –17 giờ;
- Thông thường nồng độ acid valproic tối thiểu trong huyết thanh cần đạt để có hiệu quả điều trị là 40-50 mg/l, với biên độ thay đổi rộng từ 40 đến 100 mg/l. Nếu cần thiết phải đạt nồng độ này cao, cần cân nhắc giữa các lợi ích mong đợi với nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoại ý, nhất là các tác dụng ngoại ý phụ thuộc liều dùng. Tuy nhiên, khi nồng độ duy trì ở mức cao hơn 150 mg/l đòi hỏi phải giảm liều.
- Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 3-4 ngày.
- Valproat gắn kết với protein huyết tương rất nhiều. Việc gắn kết với protein phụ thuộc liều dùng và mức bão hoà.
- Valproat được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu sau khi chuyển hóa bằng cách liên hợp glucuronide và bêta-oxy hoá,
- Valproat có thể được thẩm tách, nhưng thẩm tách máu chỉ ảnh hưởng lên phần tự do của valproat (khoảng 10%).
- Tương phản với hầu hết các thuốc chống động kinh khác, valproat không gây cảm ứng với các enzym thuộc hệ thống chuyển hoá cytochrome P450, do đó valproat không làm thúc đẩy sự chuyển hoá phân cắt chính nó, hoặc của các chất thuốc khác như là estrogen, progestogen và các thuốc chống đông máu dạng uống.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy phơi nhiễm valproat từ trong tử cung cá thể mẹ dẫn đến sự thay đổi bất thường về hình thái và chức năng của hệ thống thính giác ở chuột cống và chuột nhắt mới sinh ra.

Valproat không gây đột biến ở vi khuẩn, cũng như trong thử nghiệm ung thư hạch bạch huyết *in vitro* ở chuột và không tạo cảm ứng sửa chữa ADN trong nuôi cấy tế bào gan nguyên thủy của chuột. Tuy nhiên, thử nghiệm *in vivo* lại cho các kết quả trái ngược ở liều gây quái thai tùy theo đường sử dụng. Sau khi uống, đường dùng ưu thế ở người, valproat đã không gây ra các sai lạc về nhiễm sắc thể trong tủy xương chuột hoặc tác dụng ưu thế gây chết ở chuột. Tiêm valproat vào màng bụng làm tăng sự đứt gãy chuỗi ADN và tổn thương nhiễm sắc thể ở loài gặm nhấm. Ngoài ra, có gia tăng trao đổi nhiễm sắc thể cùng cặp ở những bệnh nhân động kinh phơi nhiễm với valproat so với các đối tượng khỏe mạnh không điều trị đã được báo cáo trong các nghiên cứu đã công bố. Tuy nhiên, các kết quả lại mâu thuẫn khi so sánh dữ liệu ở bệnh nhân động kinh điều trị với valproat so với những bệnh nhân mắc động kinh mà không được điều trị. Vẫn chưa biết có mối liên quan lâm sàng từ các phát hiện ADN/nhiễm sắc thể này. Dữ liệu ngoài lâm sàng không cho thấy có nguy hại đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu gây ung thư truyền thống.

Độc tính sinh sản

Valproat có tác động gây quái thai (dị dạng của nhiều hệ thống cơ quan) ở chuột cống, chuột nhắt và thỏ.

Những bất thường về hành vi đã được báo cáo ở thế hệ sinh ra đầu tiên của chuột cống và chuột nhắt sau khi phơi nhiễm từ trong tử cung cá thể mẹ. Một số thay đổi hành vi cũng đã được quan sát ở thế hệ sinh ra thứ hai và thứ ba, những thay đổi này ít rõ rệt hơn ở thế hệ sinh ra thứ ba của chuột nhắt theo sau sự phơi nhiễm cấp tính từ trong tử cung cá thể mẹ của thế hệ sinh ra thứ nhất với liều valproat gây quái thai. Các cơ chế cơ bản và mối liên quan lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết rõ.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ polypropylen chứa 40 viên nén kháng acid dạ dày màu trắng.

BẢO QUẢN

Để thuốc ngoài tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.

Không được dùng thuốc quá thời hạn sử dụng có ghi bên ngoài hộp thuốc.

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô.

Không được loại bỏ thuốc vào nước thải hoặc thùng rác thải gia đình. Hãy hỏi dược sĩ cách hủy bỏ những thuốc không dùng nữa này. Điều này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

Sanofi-Aventis S.A.

Ctra. C-35 La Batlloria a Hostalric, Km 63.09, 17404 - Riells i Viabrea (Girona), Tây Ban Nha.

LỜI KHUYÊN CHUNG

Động kinh là một bệnh lý thần kinh. Đó là một biểu hiện bất thường cấp tính hay nhất thời về chức năng hoạt động điện của não, gây ra các cơn động kinh. Các cơn động kinh có thể tái xảy ra trong một khoảng thời gian nào đó trong suốt cuộc đời người bệnh.

Có nhiều hình thức biểu hiện của những cơn động kinh này và chúng tiến triển theo nhiều cách khác nhau: không chỉ có một loại bệnh động kinh mà là nhiều thể loại khác nhau.

Tương tự, không chỉ có một thuốc điều trị mà là nhiều thuốc điều trị: bác sĩ điều trị sẽ kê đơn một thuốc điều trị thích hợp nhất cho trường hợp đặc biệt của bạn.

Để bảo đảm cho thuốc bạn dùng có hiệu quả, quan trọng là phải theo các lời khuyên của bác sĩ và tuân thủ:

- Liều dùng mỗi ngày
- Thời điểm dùng thuốc trong ngày
- Thời gian điều trị, nói chung là lâu dài
- Lời khuyên về sinh hoạt: tránh làm việc quá sức, thiếu ngủ và uống rượu.

Thay đổi liều dùng và nhất là ngưng đột ngột điều trị, có thể làm tái xuất hiện các cơn động kinh.

ĐỪNG QUÊN MANG THEO THUỐC BÊN NGƯỜI NẾU BẠN PHẢI ĐI XA NHÀ.

865827 / 150 x 315 mm

x - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

)EPAKINE® 200mg

atri valproat

iên nén kháng acid dạ dày

IƯỚC ĐỘC

: xa tầm tay trẻ em.

c kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.

iồng báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Hãy giữ toa hướng dẫn sử dụng thuốc này. Bạn có thể cần đọc lại.

Nếu bạn có những thắc mắc, hãy hỏi bác sĩ hay dược sĩ.

Thuốc này được chỉ định riêng cho bạn, bạn không được đưa cho người khác dùng ngay cả khi họ có triệu chứng giống bạn, vì có thể gây hại cho họ.

ÀNH PẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất chính: Natri valproat 200 mg, cho một viên nén kháng acid dạ dày.

Thành phần tá dược: Povidon K 90, calcium silicat, talc, magnesium stearat, povidon K 30, macrogol 400, tinh bột ngô, titanium dioxid (E171), cellulose acetat phthalat, ethyl phthalat, cho một viên nén kháng acid dạ dày.

ẠNG BÀO CHẾ

ên nén kháng acid dạ dày màu trắng.

Ỉ ĐỊNH

uốc này được chỉ định điều trị cho

ười lớn: Sử dụng như một thuốc đơn trị liệu, hoặc phối hợp i các thuốc điều trị chống động kinh khác:

Điều trị động kinh toàn thân: cơn co giật, cơn co cứng, cơn co ứng-co giật, cơn vắng ý thức, cơn giật cơ và cơn mất trương ực, và hội chứng Lennox-Gastaut.

Điều trị động kinh cục bộ: động kinh cục bộ có hoặc không iêm theo toàn thể hóa thứ phát.

ẻ em: Sử dụng như một thuốc đơn trị liệu, hoặc phối hợp với các thuốc điều trị chống động kinh khác:

Điều trị động kinh toàn thân: cơn co giật, cơn co cứng, cơn co ứng-co giật, cơn vắng ý thức, cơn giật cơ và cơn mất trương ực, và hội chứng Lennox-Gastaut.

Điều trị động kinh cục bộ: động kinh cục bộ có hoặc không iêm theo toàn thể hóa thứ phát.

ẻ em:

Điều trị dự phòng tái phát các cơn động kinh sau khi đã xảy a một hoặc nhiều cơn co giật do sốt và hội đủ các tiêu chuẩn ối với các co giật do sốt thể phức tạp, khi mà đã thất bại với điều trị dự phòng bằng benzodiazepine cách hồi.

ÁCH DÙNG, ĐƯỜNG DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

ẻ gái, phụ nữ có khả năng mang thai:

alproat phải được bắt đầu điều trị và giám sát bởi một huyên gia có kinh nghiệm trong việc xử trị bệnh động kinh. hông sử dụng valproat cho bé gái và phụ nữ có khả năng ang thai trừ khi các phương pháp điều trị khác không hiệu uả hoặc không dung nạp. Trong trường hợp này, valproat ược kê toa và phân phối theo đúng Chương Trình găn Ngừa Mang Thai với valproat.

ng báo chế này không phù hợp cho trẻ em dưới 6 tuổi (nguy bị tắc nghẽn đường thở).

ộng số các dạng bào chế dạng uống, xi-rô, dung dịch uống cốm phóng thích kéo dài đặc biệt thích hợp để dùng cho trẻ dưới 11 tuổi.

ều dùng

ều trung bình hằng ngày:

Trẻ nhỏ và trẻ em: 30 mg/kg (tốt nhất là dùng ở dạng xi-rô, dung dịch uống hoặc cốm phóng thích kéo dài).

Thanh thiếu niên và người lớn: 20 đến 30 mg/kg (tốt nhất là dùng ở dạng viên nén, viên nén phóng thích kéo dài hoặc cốm phóng thích kéo dài).

ách dùng

ường đường uống.

uốc được chia uống thành 2 hoặc 3 lần trong mỗi ngày, tốt ất là uống trong bữa ăn.

t đầu điều trị:

Với bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống động kinh khác, phải bắt đầu điều trị với natri valproate một cách từ từ, để đạt được liều tối ưu trong khoảng hai tuần, sau đó giảm liều thuốc điều trị đồng thời nếu cần thiết dựa theo hiệu quả điều trị.

Với bệnh nhân chưa dùng bất cứ loại thuốc chống động kinh nào, tốt nhất là tăng liều dùng kiểu bậc thang cứ mỗi 2 hoặc 3 ngày, để đạt được liều tối ưu trong khoảng một tuần.

Nếu cần thiết, điều trị phối hợp với các thuốc chống động kinh khác phải tiến hành một cách từ từ (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).

ỐNG CHỈ ĐỊNH: Không sử dụng thuốc này trong các trường hợp sau:

Phụ nữ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế nào phù hợp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Phụ nữ có khả năng mang thai, trừ khi đáp ứng các điều kiện của Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai với valproat (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Dị ứng với natri valproat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Viêm gan cấp tính.

Viêm gan mạn tính.

Tiền sử cá nhân hay gia đình có viêm gan nặng, nhất là khi liên quan đến thuốc,

Rối loạn chuyển hóa porphyrin,

Tiền sử bệnh gan và/hoặc các rối loạn chức năng tụy hoặc bệnh gan nặng,

Rối loạn chu trình chuyển hóa urê (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Những bệnh nhân đã được biết có rối loạn ti thể do đột biến gen trong nhân mã hóa cho enzym polymerase gamma của ti thể (POLG). Trẻ em dưới 2 tuổi nghi ngờ mắc rối loạn liên quan đến POLG (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Kết hợp với cỏ St. John (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).

ỜNG TRƯỜNG HỢP CẦN NGHỈ NGỜ HÃY HỎI Ý KIẾN ỌC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ.

ẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

ẢNH BÁO ĐẶC BIỆT

ải cẩn thận khi uống Depakine 200 mg viên nén kháng d dạ dày

Chương trình Ngăn ngừa Mang thai:

Valproat có khả năng gây quái thai với tỷ lệ cao và trẻ em phơi nhiễm valproat trước khi sinh có nguy cơ cao mắc dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh (xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ). Không sử dụng valproat ở bé gái và phụ nữ có khả năng mang thai trừ khi các phương pháp điều trị khác không hiệu quả hoặc không dung nạp. Nếu không thể sử dụng biện pháp điều trị nào khác, Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai dưới đây phải được tuân thủ.

Depakine bị chống chỉ định trong những tình huống sau:

- Phụ nữ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế nào phù hợp.
- Phụ nữ có khả năng mang thai, trừ khi đáp ứng các điều kiện của Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai với valproat.

Các điều kiện của Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai

Bác sĩ kê toa phải đảm bảo rằng:

- Đánh giá hoàn cảnh cá nhân trong từng trường hợp, mời bệnh nhân tham gia vào các thảo luận, thảo luận về các lựa chọn điều trị và đảm bảo bệnh nhân hiểu biết về những nguy cơ và các biện pháp cần thiết để giảm thiểu nguy cơ.
- Phải đánh giá khả năng mang thai cho tất cả người bệnh nữ.
- Bệnh nhân hiểu và nhận biết nguy cơ dị dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh bao gồm mức độ của các nguy cơ này đối với trẻ phơi nhiễm valproat từ trong tử cung người mẹ.
- Bệnh nhân hiểu được sự cần thiết phải xét nghiệm thử thai trước khi bắt đầu điều trị và trong khi điều trị, nếu cần.
- Bệnh nhân được tư vấn về các biện pháp tránh thai, và bệnh nhân có khả năng tuân thủ yêu cầu sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả, không được gián đoạn trong suốt thời gian điều trị với valproat.
- Bệnh nhân hiểu rõ nhu cầu thường xuyên kiểm tra việc điều trị (ít nhất là hàng năm) bởi một chuyên gia có kinh nghiệm trong việc kiểm soát bệnh động kinh.
- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết tham khảo ý kiến bác sĩ ngay khi có kế hoạch mang thai để đảm bảo thảo luận kịp thời và chuyển sang các lựa chọn thuốc điều trị thay thế trước khi thụ thai và trước khi ngừng biện pháp tránh thai.
- Bệnh nhân hiểu sự cần thiết phải khẩn trương hỏi ý kiến bác sĩ của mình trong trường hợp mang thai.
- Bệnh nhân đã nhận được Tài liệu hướng dẫn dành cho bệnh nhân.
- Bệnh nhân xác nhận rằng đã hiểu rõ các mối nguy hiểm và các thận trọng cần thiết đi kèm với việc dùng valproat (Biểu mẫu xác nhận thông tin về nguy cơ được thực hiện hàng năm).

  Những điều kiện này cũng liên quan đến những phụ nữ hiện không có hoạt động tình dục trừ khi bác sĩ cho rằng có những lý do thuyết phục để cho thấy rằng người phụ nữ này không có khả năng mang thai.

Bé gái:

- Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng cha mẹ / người chăm sóc của các bé gái hiểu được sự cần thiết phải liên hệ với chuyên gia điều trị ngay khi bé gái này có kỳ kinh nguyệt đầu tiên trong thời gian đang sử dụng valproat.
- Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng cha mẹ / người chăm sóc của các bé gái có kỳ kinh nguyệt đầu tiên sẽ được cung cấp thông tin toàn diện về các nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh bao gồm mức độ nguy cơ cho trẻ em phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ.
- Ở những bệnh nhân khi có kỳ kinh nguyệt đầu tiên, bác sĩ đã kê đơn thuốc phải đánh giá lại yêu cầu của việc điều trị với valproat định kỳ mỗi năm và cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế. Nếu valproat là lựa chọn điều trị phù hợp duy nhất, cần phải thảo luận về nhu cầu sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả và tất cả các điều kiện khác của Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai. Các chuyên gia điều trị nên nỗ lực chuyển đổi sang điều trị thay thế cho các bé gái trước khi chúng đến tuổi dậy thì hoặc trước tháng thứ.

Xét nghiệm thử thai:

Phải loại trừ tình trạng mang thai trước khi bắt đầu điều trị với valproat. Không được bắt đầu điều trị bằng valproat ở những phụ nữ có khả năng mang thai khi chưa có kết quả thử thai âm tính từ xét nghiệm huyết tương với độ nhạy ít nhất 25 mIU/ml, được xác nhận bởi một bác sĩ có sở y tế, để loại trừ việc sử dụng thuốc ngoài dự định trong thai kỳ. Xét nghiệm thử thai này phải được lặp lại định kỳ trong suốt quá trình điều trị.

Tránh thai:

Phụ nữ có khả năng mang thai được kê toa valproat phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả, không được gián đoạn trong suốt thời gian điều trị với valproat. Những bệnh nhân này phải được cung cấp thông tin toàn diện về việc ngăn ngừa mang thai và cần giới thiệu bệnh nhân đến các nơi để được tư vấn tránh thai nếu họ hiện không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả nào. Nên sử dụng ít nhất một phương pháp tránh thai hiệu quả (tốt nhất là dưới một hình thức độc lập với người dùng như đặt vòng trong tử cung hoặc cấy ghép) hoặc sử dụng hai biện pháp tránh thai bổ sung cho nhau bao gồm một phương pháp dùng rào cản. Cần đánh giá hoàn cảnh cá nhân trong từng trường hợp khi thảo luận với bệnh nhân để lựa chọn phương pháp tránh thai, để đảm bảo bệnh nhân cam kết và tuân thủ các biện pháp đã chọn. Ngay cả khi bệnh nhân bị vô kinh, họ vẫn phải tuân theo tất cả các lời khuyên về biện pháp tránh thai hiệu quả.

Các chế phẩm thuốc chứa estrogen

Dùng đồng thời với các chế phẩm thuốc chứa estrogen, bao gồm các thuốc ngừa thai nội tiết tố có chứa estrogen, có thể có khả năng làm giảm hiệu quả của valproat (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC). Bác sĩ kê toa phải theo dõi đáp ứng lâm sàng (kiểm soát bệnh động kinh) khi bắt đầu điều trị hay ngưng điều trị với các chế phẩm thuốc chứa estrogen. Ngược lại valproat không làm giảm hiệu quả của các thuốc ngừa thai nội tiết tố.

Đánh giá việc điều trị hàng năm bởi một chuyên gia:

Chuyên gia điều trị nên đánh giá lại việc điều trị ít nhất là hàng năm xem liệu valproat có phải là thuốc điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân hay không. Chuyên gia điều trị nên thảo luận về Mẫu xác nhận thông tin về các nguy cơ được thực hiện khi khởi đầu điều trị và trong mỗi lần đánh giá việc điều trị hàng năm và đảm bảo rằng bệnh nhân đã hiểu nội dung của biểu mẫu. Mẫu xác nhận thông tin về các nguy cơ được thực hiện hàng năm, phải được điền đầy đủ và có chữ ký của người kê đơn và bệnh nhân (hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân).

Lên kế hoạch mang thai:

Nếu một phụ nữ đang có kế hoạch mang thai, một chuyên gia có kinh nghiệm trong việc kiểm soát bệnh động kinh phải đánh giá lại liệu pháp valproat và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế. Nên thực hiện mọi nỗ lực chuyển đổi sang thuốc điều trị thay thế phù hợp trước khi thụ thai, và trước khi ngưng dùng biện pháp tránh thai (xem Thời kỳ mang thai và cho con bú). Nếu việc chuyển đổi là không thể, người phụ nữ nên nhận được tư vấn thêm về các nguy cơ của valproat

đối với đứa trẻ chưa sinh nhằm hỗ trợ bệnh nhân trong việc ra quyết định liên quan đến kế hoạch hóa gia đình.

Trong trường hợp mang thai:

Nếu một phụ nữ sử dụng valproat mang thai, phải giới thiệu người này đến một chuyên gia để đánh giá lại việc điều trị với valproat và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế. Cần giới thiệu những bệnh nhân có thai phơi nhiễm valproat và người bạn đời của họ đến một chuyên gia có kinh nghiệm về các dị dạng ở thai nhi để được đánh giá và tư vấn về phơi nhiễm thuốc trong thai kỳ (xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Dược sĩ phải đảm bảo rằng:

- Thẻ nhắc nhở bệnh nhân được cung cấp kèm theo trong mỗi lần phân phối theo toa thuốc valproat và bệnh nhân hiểu được nội dung của thẻ này.
- Khuyên bệnh nhân không được ngưng dùng thuốc valproat và liên lạc ngay với chuyên gia điều trị trong trường hợp lên kế hoạch mang thai hoặc nghi ngờ có thai.

Tài liệu giáo dục:

Để hỗ trợ các chuyên gia y tế và bệnh nhân trong việc phòng tránh phơi nhiễm valproat trong thai kỳ, Cơ quan sở hữu giấy phép lưu hành dược phẩm liên quan cung cấp các tài liệu giáo dục để tăng cường cảnh báo liên quan đến tính sinh quái thai (dị tật bẩm sinh) và nhiễm độc thai nhi (rối loạn phát triển thần kinh) của valproat và cung cấp các hướng dẫn liên quan đến việc sử dụng valproat ở phụ nữ có khả năng mang thai và các thông tin chi tiết về Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai. Cần cung cấp Bản hướng dẫn bệnh nhân và Thẻ nhắc nhở bệnh nhân cho tất cả phụ nữ có khả năng mang thai đang sử dụng valproat.

Mẫu xác nhận thông tin về các nguy cơ cần được áp dụng cũng như được điền đầy đủ và ký tên hợp lệ bởi chuyên gia điều trị và bệnh nhân (hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân) tại thời điểm bắt đầu điều trị và trong mỗi lần đánh giá việc điều trị với valproat hằng năm.

Trở nặng các cơn động kinh:

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, sử dụng valproat có thể, thay vì cải thiện bệnh, dẫn đến việc trở nặng khả hồi các cơn động kinh về tần suất và độ nặng (bao gồm trạng thái động kinh), hoặc khởi phát cơn động kinh thể loại khác. Bệnh nhân khi có trở nặng các cơn động kinh phải đến gặp bác sĩ điều trị ngay lập tức (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Phải phân biệt việc trở nặng các cơn động kinh này với những trường hợp trở nặng có thể xảy ra do có tương tác thuốc về mặt dược động (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC), do độc tính (bệnh gan hoặc bệnh não – xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC) hoặc do quá liều.

Bởi vì thuốc này được chuyển hóa thành acid valproic, nên thuốc này không được dùng phối hợp với các thuốc chứa valproat và cũng chuyển hóa thành acid valproic (ví dụ, valproat semisodium, valpromide) để tránh quá liều acid valproic.

Bệnh gan:

- *Điều kiện khởi phát:*

Các trường hợp rất hiếm gặp tổn thương gan ở mức độ nặng hoặc đôi khi gây tử vong đã được báo cáo.

Nhóm bệnh nhân có nguy cơ bao gồm trẻ nhỏ và trẻ em dưới 3 tuổi có bệnh động kinh thể nặng, cụ thể là bệnh động kinh có kèm theo tổn thương tại não, chậm phát triển tâm thần và/hoặc có bệnh thoái hóa hoặc rối loạn chuyển hóa di truyền. Ở lứa tuổi lớn hơn 3, tỷ lệ khởi phát giảm rõ rệt và ngày càng giảm dần theo tuổi. Trong hầu hết các trường hợp, các tổn thương gan như thế được thấy trong 6 tháng đầu tiên của việc điều trị, thông thường trong tuần thứ 2 đến tuần thứ 12, và nói chung trong các liệu trình phối hợp nhiều thuốc chống động kinh.

- *Các dấu hiệu cảnh báo:*

Chẩn đoán sớm dựa vào các phát hiện lâm sàng nêu trên. Đặc biệt quan trọng là cần chú ý đến, nhất là ở nhóm bệnh nhân nguy cơ (xem phần Điều kiện khởi phát), có hai loại biểu hiện có thể đi trước triệu chứng vàng da hoặc vàng mắt sau:

- Thứ nhất, các dấu hiệu toàn thân không đặc hiệu, thường có khởi phát đột ngột, như là mệt mỏi, chán ăn, buồn ngủ nhiều, đôi khi đi kèm với nôn ói lặp lại và đau bụng.
- Thứ hai, tái phát các cơn động kinh mặc dù tuân thủ đúng liệu pháp điều trị.

Các bệnh nhân (hoặc người thân của bệnh nhân nhi) phải được thông tin phải báo cho bác sĩ điều trị khi xảy ra các triệu chứng này. Ngoài việc thăm khám lâm sàng, phải tiến hành ngay các xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

- *Phát hiện:*

Phải theo dõi chức năng gan định kỳ trong 6 tháng đầu tiên của cuộc điều trị.

Thích đáng nhất trong số các xét nghiệm truyền thống là các xét nghiệm phản ánh sự tổng hợp protein, đặc biệt là PT (thời gian prothrombin). Việc xác nhận có PT thấp bất thường, nhất là khi đi kèm với các bất thường về xét nghiệm cận lâm sàng khác (giảm rõ rệt fibrinogen và các yếu tố đông máu; tăng nồng độ bilirubin và tăng các transaminase) đòi hỏi phải ngừng điều trị Depakine (và, để thận trọng, cũng ngừng đúng các dẫn suất của salicylate nếu có kê toa sử dụng đồng thời, bởi vì các thuốc này cũng dùng chung con đường chuyển hóa thuốc).

Do cần phải thận trọng và trong trường hợp được sử dụng cùng lúc, phải ngừng sử dụng các thuốc salicylate bởi vì cùng sử dụng con đường chuyển hóa thuốc.

Viêm tụy:

Rất hiếm gặp viêm tụy, đôi khi có kết cục tử vong, đã được báo cáo. Điều này có thể được thấy bất kể lứa tuổi và thời gian trị liệu, ở trẻ em nhỏ tuổi rõ ràng có nguy cơ hơn.

Viêm tụy với kết cục không thuận lợi nói chung được thấy ở những trẻ em nhỏ tuổi hoặc ở những bệnh nhân có bệnh động kinh nặng, tổn thương não hoặc ở bệnh nhân dùng nhiều thuốc chống động kinh.

Nếu viêm tụy xảy ra cùng với suy gan, nguy cơ tử vong gia tăng.

Trong trường hợp có đau bụng cấp hoặc có các dấu hiệu đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, và/hoặc chán ăn, phải cân nhắc một chẩn đoán viêm tụy và, ở những bệnh nhân có tăng các enzym tuyến tụy, phải ngừng điều trị với valproat, và tiến hành các biện pháp trị liệu thay thế cần thiết.

Nguy cơ tự tử:

Tình trạng có ý tưởng hoặc toan tính tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc chống động kinh trong một vài chỉ định. Một phân tích tổng hợp dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của thuốc chống động kinh đối chứng với giả dược cũng cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có ý tưởng hoặc toan tính tự tử. Các nguyên nhân làm tăng nguy cơ này chưa được biết.

Vì thế, các bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ về bất cứ dấu hiệu nào của ý tưởng hoặc toan tính tự tử, và cần nhắc các biện pháp điều trị cho thích hợp. Bệnh nhân (hoặc những người chăm sóc) phải được khuyên nên tìm kiếm trợ giúp y khoa ngay nếu thấy xuất hiện các dấu hiệu có ý tưởng hoặc toan tính tự tử.

Bệnh nhân có bệnh lý liên quan đến ti thể đã biết hoặc nghi ngờ:

Valproat có thể kích hoạt hoặc làm nặng hơn các triệu chứng lâm sàng ở các bệnh lý về ti thể tiềm tàng gây ra do đột biến ADN ti thể cũng như ở gen trong nhân tế bào mã hóa cho enzym polymerase gamma của ti thể (POLG). Cụ thể, suy gan cấp và chết liên quan gan đi kèm với điều trị valproat có tỷ lệ cao ở những bệnh nhân có các hội chứng chuyển hóa thần kinh di truyền do đột biến POLG ở ti thể (ví dụ, hội chứng Alpers-Huttenlocher). Các rối loạn liên quan POLG phải được nghi ngờ ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình hoặc các triệu chứng gợi ý bệnh liên quan POLG, bao gồm nhưng không giới hạn là bệnh não không cắt nghĩa được, bệnh động kinh khó điều trị (cục bộ, giật cơ), bệnh cảnh trạng thái động kinh, chậm phát triển, trì trệ tâm thần vận động, bệnh lý sợi trục của thần kinh vận động – cảm giác, mất điều hòa động tác do tiểu não hoặc bệnh cơ, giật nhãn cầu, hoặc đau đầu vận mạch nặng với các dấu tiền triệu ở vùng chẩm. Phải thực hiện các thử nghiệm về đột biến POLG tùy theo thực hành lâm sàng hiện hành để đánh giá chẩn đoán các rối loạn nêu trên (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH)

Tương tác với các thuốc khác:

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời thuốc này với lamotrigin và với các kháng sinh nhóm penem (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).

Sản phẩm thuốc này chứa 28 mg natri ở mỗi viên. Điều này phải được tính toán cho những bệnh nhân đang theo một chế độ ăn nghiêm ngặt với lượng natri thấp.

Rối loạn nhận thức hoặc ngoại tháp:

Rối loạn nhận thức hoặc ngoại tháp có thể kèm theo các kết quả hình ảnh học về teo não. Do đó, loại bệnh cảnh lâm sàng này có thể bị nhầm lẫn với chứng mất trí nhớ hoặc bệnh Parkinson. Những rối loạn này có thể được đảo ngược khi ngừng điều trị (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phải xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH), và theo dõi định kỳ trong 6 tháng đầu tiên của điều trị trên những bệnh nhân có nguy cơ (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Phải nhấn mạnh rằng, như với hầu hết các thuốc điều trị động kinh, có thể ghi nhận nồng độ transaminase tăng lên ở mức độ trung bình, thoáng qua và đơn độc, mà không có bất cứ dấu hiệu lâm sàng nào, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị thuốc.

Nếu điều này xảy ra, khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng chuyên sâu đầy đủ hơn (cụ thể là, thời gian prothrombin), đánh giá lại liều dùng nếu cần thiết, và lập lại các xét nghiệm dựa theo sự thay đổi của các tham số.

Các xét nghiệm máu (công thức máu, bao gồm đếm tiểu cầu, thời gian máu chảy và các tham số đông máu) được đề nghị làm trước khi bắt đầu điều trị, sau 15 ngày điều trị, và lúc kết thúc liệu trình, và cũng làm trước khi phẫu thuật, và trong trường hợp có tụ máu hoặc chảy máu tự phát (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Ở trẻ em, phải tránh sử dụng đồng thời thuốc này với các dẫn suất của salicylat, do có nguy cơ độc tính cho gan và có nguy cơ chảy máu.

Ở những người suy thận, phải chú ý xem xét sự gia tăng nồng độ acid valproic trong máu và phải giảm liều dùng tương ứng.

Thuốc này là chống chỉ định dùng cho những bệnh nhân có tình trạng thiếu các enzym trong chu trình urê (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Một số ít trường hợp tăng amoniac có lơ mơ hoặc hôn mê đã được ghi nhận ở những bệnh nhân này.

Ở những trẻ em có tiền sử rối loạn tiêu hóa và gan mật không cắt nghĩa được (chán ăn, nôn, các đợt ly giải tế bào cấp), có những đợt ngủ lịm hoặc hôn mê, chậm phát triển tâm thần hoặc có tiền sử gia đình có tử vong ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ, phải thực hiện các xét nghiệm về chuyển hóa, cụ thể là, khảo sát nồng độ amoniac trong máu đo lúc đói hoặc đo sau khi ăn, trước khi bắt đầu điều trị với valproat.

Mặc dù các rối loạn miễn dịch gây ra bởi thuốc này được ghi nhận là trường hợp rất hiếm gặp, nhưng việc điều trị với Depakine phải có lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ này trên những bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống.

Bệnh nhân phải được cảnh báo về nguy cơ tăng cân trong giai đoạn bắt đầu điều trị và có biện pháp thích hợp, chủ yếu là theo chế độ ăn kiêng, để giảm thiểu nguy cơ này (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Vì valproat được đào thải chủ yếu qua đường thận, một phần dưới dạng phức hợp ketone, nên các xét nghiệm tìm ketone niệu ở bệnh nhân tiểu đường có thể cho kết quả dương tính giả.

Bệnh nhân có thiếu enzym carnitin palmitoyl transferase (CPT) týp II phải được cảnh báo về nguy cơ ly giải cơ vân gia tăng liên quan với việc uống thuốc chứa valproat.

Không được dùng các thức uống có chứa cồn trong thời gian điều trị với Depakine.

Với những người cao tuổi có thể gặp tình trạng ngủ gà, liều dùng valproat phải bắt đầu ở liều thấp và chỉnh tăng liều từ từ (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

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

Depakine bị chống chỉ định trong những tình huống sau (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH):
- Phụ nữ mang thai trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế nào phù hợp,
- Phụ nữ có khả năng mang thai, trừ khi đáp ứng các điều kiện của Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai với valproat

Phụ nữ mang thai:

Tác động gây quái thai và ảnh hưởng lên sự phát triển tâm thần kinh

Cả 2 liệu pháp đơn trị liệu và đa trị liệu với valproat đều đi kèm với các kết cục bất thường của thai kỳ. Dữ liệu có sẵn cho thấy rằng liệu pháp đa trị liệu chống động kinh bao gồm valproat có liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với liệu pháp đơn trị liệu valproat. Valproat đi qua được hàng rào nhau thai ở cả động vật thử nghiệm và ở con người (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Ở động vật thử nghiệm: chưa thấy tác động gây quái thai ở chuột cống, chuột nhắt và thỏ (xem phần Dữ liệu tiền lâm sàng).

- *Dị dạng bẩm sinh:*

Dữ liệu thu được từ một phân tích gộp (bao gồm từ nguồn dữ liệu sổ bộ và 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 dạng nặng này lớn hơn so với quần thể bình thường, là những người có nguy cơ dị dạng khoảng 2-3%). Nguy cơ dị dạng phụ thuộc vào liều dùng nhưng chưa thiết lập được mức liều thấp hơn ngưỡng để không có nguy cơ này.

Dữ liệu có sẵn cho thấy một sự gia tăng tỷ lệ các dị dạng nặng hoặc nhẹ. Các loại dị tật phổ biến nhất bao gồm khuyết tật ống sống thần kinh (khoảng 2 đến 3%), biến dạng khuôn mặt, sứt môi và hở vòm hầu, hẹp hộp sọ, các khuyết tật ở tim, ở thận và tiết niệu sinh dục (đặc biệt là khuyết tật lỗ tiểu lệch thấp), các khuyết tật ở tay chân (bao gồm bất sản xương quay hai bên) và nhiều dị thường ở các hệ thống khác nhau trong cơ thể.

Phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ cũng có thể dẫn đến giảm thính lực hoặc điếc do các dị dạng ở tai và/hoặc ở mũi (tác động thứ phát) và/hoặc độc tính trực tiếp trên chức năng nghe.

Các trường hợp điếc hoặc giảm thính lực ở một bên tai hoặc cả hai bên tai đã được mô tả. Không phải mọi trường hợp có kết cục đều được báo cáo. Với các trường hợp có kết cục được báo cáo, phần lớn là các trường hợp có kết cục không phục hồi.

- *Rối loạn phát triển thần kinh:*

Dữ liệu hiện có cho thấy sự phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ làm tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ bị phơi nhiễm. Nguy cơ này dường như phụ thuộc vào liều dùng, nhưng dựa trên dữ liệu sẵn có chưa xác lập được mức liều thấp hơn ngưỡng mà không tồn tại một mức độ nguy cơ nào. Không loại trừ khả năng có nguy cơ trong suốt toàn bộ thai kỳ.

Các nghiên cứu trên trẻ ở độ tuổi mẫu giáo có phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ cho thấy có tới 30 – 40% số trẻ bị chậm phát triển trong thời kỳ đầu như chậm nói và chậm biết đi, khả năng tư duy thấp, khả năng ngôn ngữ (nói và hiểu) nghèo nàn và có các vấn đề về trí nhớ.

Chỉ số thông minh (IQ) được đo trên đối tượng trẻ em độ tuổi đi học (6 tuổi) có tiền sử phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ bình quân thấp hơn 7-10 điểm so với nhóm trẻ có phơi nhiễm với các thuốc trị động kinh khác. Mặc dù không thể loại trừ được vai trò của các yếu tố gây nhiễu, nhưng có bằng chứng để chỉ ra rằng giảm sút trí tuệ ở trẻ em phơi nhiễm với valproat có thể độc lập với IQ của người mẹ.

Dữ liệu về các kết cục lâu dài còn giới hạn.

Dữ liệu sẵn có từ một nghiên cứu dựa trên quần thể dân số cho thấy rằng những trẻ em phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ có gia tăng nguy cơ mắc phổ các rối loạn tự kỷ (tăng khoảng 3 lần) và tự kỷ thời thơ ấu (tăng khoảng 5 lần) so với quần thể dân số không phơi nhiễm valproat trong nghiên cứu này.

Dữ liệu sẵn có từ một nghiên cứu dựa trên quần thể dân số khác cho thấy rằng trẻ em phơi nhiễm với valproat từ trong tử cung người mẹ có gia tăng nguy cơ mắc rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) (tăng khoảng 1,5 lần) so với quần thể dân số không phơi nhiễm valproat trong nghiên cứu này.

Phụ nữ có khả năng sinh con:

Không sử dụng Depakine ở những phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi các thuốc điều trị khác không hiệu quả hoặc không dung nạp. Nếu không thể sử dụng liệu pháp điều trị khác, chỉ có thể bắt đầu sử dụng Depakine nếu tuân thủ được Chương Trình Ngăn Ngừa Mang Thai (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC), cụ thể:

- Người bệnh này không có thai (xét nghiệm huyết tương để thử thai với độ nhạy ít nhất 25 mIU/ml cho kết quả âm tính ở thời điểm bắt đầu điều trị và định kỳ trong suốt quá trình điều trị)
- Người bệnh này đang sử dụng ít nhất một phương pháp tránh thai hiệu quả.
- Người bệnh này đã được thông tin về những nguy cơ đi kèm khi sử dụng valproat trong lúc mang thai.

Ở phụ nữ có khả năng sinh con, phải đánh giá cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích một cách cẩn thận tại những lần tái khám định kỳ trong quá trình điều trị (ít nhất là hàng năm).

Các chế phẩm thuốc chứa estrogen

Các chế phẩm thuốc chứa estrogen, bao gồm các thuốc ngừa thai nội tiết tố chứa estrogen, có thể làm tăng độ thanh thải valproat, điều này làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh và có khả năng làm giảm hiệu quả của valproat (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).

Nếu một phụ nữ có kế hoạch mang thai

Nếu một phụ nữ đang có kế hoạch mang thai, một chuyên gia có kinh nghiệm trong việc kiểm soát bệnh động kinh, phải đánh giá lại liệu pháp valproat và xem xét các lựa chọn điều trị thay thế. Nên thực hiện mọi nỗ lực chuyển đổi sang thuốc điều trị thay thế phù hợp trước khi thụ thai và trước khi ngưng dùng biện pháp tránh thai (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Nếu việc chuyển đổi là không thể, người phụ nữ nên được tư vấn thêm về các nguy cơ của valproat đối với đứa trẻ chưa sinh nhằm hỗ trợ bệnh nhân trong việc ra quyết định liên quan đến kế hoạch hóa gia đình của mình.

Bổ sung folate trước khi mang thai và khi bắt đầu mang thai có thể làm giảm nguy cơ khuyết tật ống sống thần kinh phổ biến đối với tất cả các trường hợp mang thai. Tuy nhiên, bằng chứng hiện có không gợi ý rằng folate có thể ngăn ngừa khiếm khuyết hoặc dị tật bẩm sinh do phơi nhiễm valproat.

Phụ nữ mang thai

Valproat điều trị bệnh động kinh bị chống chỉ định trong thai kỳ trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế phù hợp nào (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Nếu một phụ nữ có thai khi đang sử dụng valproat, phải giới thiệu người này đến một chuyên gia để được xem xét các lựa chọn điều trị thay thế.

Trong quá trình mang thai, các cơn co giật co cứng ở người mẹ và trạng thái động kinh kèm theo hạ oxy trong máu có thể đặc biệt dẫn đến nguy cơ tử vong cho cả mẹ và thai nhi.

Mặc dù có những nguy cơ được biết rõ của valproat trong thai kỳ và sau khi đã xem xét cẩn thận phương pháp điều trị thay thế, thì trong một số trường hợp đặc biệt, nếu phụ nữ mang thai phải sử dụng valproat để điều trị bệnh động kinh thì:

- phải sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả
- nên chia liều hàng ngày của valproat thành một vài liều nhỏ để sử dụng trong cả ngày.

Việc sử dụng công thức phóng thích kéo dài có thể được sử dụng nhiều hơn so với các công thức điều trị khác để tránh tình trạng nồng độ đỉnh trong huyết tương cao (xem phần LIỀU DÙNG, ĐƯỜNG DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Cần giới thiệu các bệnh nhân có thai phơi nhiễm với valproat và người bạn đời của họ đến một chuyên gia có kinh nghiệm về các dị dạng ở thai nhi để được đánh giá và tư vấn về phơi nhiễm thuốc trong thai kỳ.

- Cần theo dõi chuyên khoa trước khi sinh để phát hiện các trường hợp có thể mắc phải dị tật ống thần kinh hoặc các dị tật khác.

Trước khi sinh

Các xét nghiệm đông máu nên được thực hiện cho người mẹ trước khi sinh, bao gồm đặc biệt là số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen và thời gian đông máu (thời gian thromboplastin từng phần được hoạt hóa: aPTT).

Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh:

- Rất hiếm gặp các trường hợp hội chứng xuất huyết được báo cáo xảy ra trên trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng valproat trong thời kỳ mang thai. Hội chứng xuất huyết này liên quan đến chứng giảm tiểu cầu và/hoặc giảm các yếu tố đông máu khác. Chứng không có fibrinogen trong máu cũng đã được báo cáo và có thể gây nguy hiểm tính mạng. Tuy nhiên, cần phân biệt hội chứng này với sự thiếu hụt vitamin K gây ra bởi phenobarbital và các chất gây cảm ứng enzym. Vì thế, 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 giảm năng tuyến giáp cũng đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong thời kỳ mang thai.
- Hội chứng cai thuốc (cụ thể như là kích động, vật vã, kích thích quá mức, lo sợ, tăng động, rối loạn trương lực cơ, run cơ, co giật và rối loạn ăn uống) có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong ba tháng cuối của thai kỳ.

Theo dõi sau sinh/theo dõi tình trạng của trẻ:

Phải thực hiện theo dõi chặt chẽ hành vi liên quan đến sự phát triển về tâm thần kinh ở trẻ phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ và bắt đầu biện pháp điều trị thích hợp càng sớm càng tốt nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú mẹ:

Valproat được bài tiết ít vào sữa mẹ với nồng độ dao động từ 1% - 10% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Dựa trên y văn và kinh nghiệm lâm sàng, việc cho con bú mẹ phải được xem xét. Các rối loạn về máu cũng đã được báo cáo trên trẻ có mẹ đang điều trị bằng valproat (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Quyết định ngừng cho trẻ bú mẹ hay ngừng điều trị bằng 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 testosteron trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Sử dụng valproat có thể dẫn đến suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (cụ thể là, giảm tính di chuyển của tinh trùng) (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Các báo cáo trường hợp này cho thấy các rối loạn sinh sản có thể trở về như ban đầu sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

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

Thuốc Depakine có thể gây ra buồn ngủ, nhất là khi dùng chung với các thuốc trị động kinh khác hoặc các thuốc có thể làm tăng buồn ngủ. Nếu bạn đã từng gặp tác dụng này hoặc bệnh của bạn không được kiểm soát tốt và bạn tiếp tục có những cơn động kinh, thì bạn không được lái xe hay vận hành các máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Các phối hợp không được dùng:

- **Cỏ St. John's Wort:** Có nguy cơ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương và làm giảm hiệu quả chống co giật.

Các phối hợp không khuyên dùng:

- **Lamotrigin:** Tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng nghiêm trọng ở da (hoại tử nhiễm độc ở da).
  Hơn nữa, có thể tăng nồng độ lamotrigin trong huyết tương (do natri valproat làm giảm chuyển hóa lamotrigin ở gan).

Nếu việc điều trị phối hợp được chứng tỏ là cần thiết, cần theo dõi lâm sàng kỹ lưỡng.

- **Các kháng sinh Penem:** Nguy cơ xảy ra các cơn động kinh do giảm nhanh nồng độ acid valproic trong huyết tương, mà có thể không thể phát hiện được.

Các phối hợp đòi hỏi thận trọng khi sử dụng:

- **Acetazolamide**

Gia tăng tình trạng tăng amoniac máu kèm theo tăng nguy cơ mắc bệnh não.

Theo dõi thường xuyên các thông số lâm sàng và cận lâm sàng.

- **Astreonam**

Nguy cơ xảy ra các cơn động kinh do giảm nồng độ acid valproic trong huyết tương.

Theo dõi lâm sàng, làm các xét nghiệm máu và điều chỉnh liều thuốc chống co giật trong khi điều trị với thuốc kháng sinh này và sau khi ngừng thuốc kháng sinh này.

- **Carbamazepin**

Gia tăng nồng độ các hoạt chất qua chuyển hóa của carbamazepin trong huyết tương với các dấu hiệu quá liều. Ngoài ra, giảm nồng độ acid valproic trong huyết tương do carbamazepin làm tăng chuyển hóa thuốc này tại gan.

Theo dõi lâm sàng, làm các xét nghiệm máu và điều chỉnh liều cả hai thuốc chống co giật này.

- **Felbamat**

Gia tăng nồng độ acid valproic trong huyết thanh với nguy cơ xảy ra quá liều.

Theo dõi lâm sàng và các tham số xét nghiệm và điều chỉnh liều của valproat trong khi điều trị với felbamat và sau khi ngừng điều trị thuốc này.

- **Chế phẩm thuốc chứa estrogen, bao gồm các thuốc ngừa thai nội tiết tố chứa estrogen**

Estrogen là chất gây cảm ứng của các enzym đồng dạng UDP-glucuronosyl transferase (UGT) liên quan đến sự glucuronide valproat và có thể làm tăng thanh thải valproat, điều này được cho là nguyên nhân làm giảm nồng độ valproat trong huyết thanh và có khả năng làm giảm hiệu quả điều trị của valproat (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Cần cân nhắc việc theo dõi nồng độ valproat trong huyết thanh.

Ngược lại, valproat không có tác động gây cảm ứng enzym; do vậy, valproat không làm giảm hiệu quả của các thuốc chứa estro-progestative ở những phụ nữ đang dùng thuốc ngừa thai nội tiết tố.

- **Nimodipin (dùng đường uống, và ngoại suy ra cho dùng đường tiêm)**

Có nguy cơ gia tăng 50% nồng độ nimodipin trong huyết tương. Do đó, cần giảm liều nimodipine ở bệnh nhân bị hạ huyết áp.

- **Phenobarbital, và ngoại suy ra cho primidon**

Gia tăng tình trạng tăng amoniac máu kèm theo tăng nguy cơ mắc bệnh não.

Theo dõi thường xuyên các thông số lâm sàng và cận lâm sàng.

- **Phenytoin, và ngoại suy ra cho fosphenytoin**

Gia tăng tình trạng tăng amoniac máu kèm theo tăng nguy cơ mắc bệnh não.

Theo dõi thường xuyên các thông số lâm sàng và cận lâm sàng.

- **Propofol**

Có thể gia tăng nồng độ của propofol trong máu. Khi sử dụng đồng thời với valproat, phải cân nhắc để giảm liều propofol.

- **Rifampicin**

Nguy cơ xảy ra các cơn động kinh do rifampicin làm tăng chuyển hóa valproat tại gan.

Theo dõi lâm sàng và theo dõi các tham số xét nghiệm, và có thể phải điều chỉnh liều thuốc chống co giật trong khi điều trị với thuốc kháng sinh này và sau khi ngừng thuốc kháng sinh này.

- **Rufinamide**

Có thể làm tăng nồng độ của rufinamide, đặc biệt ở những trẻ em có cân nặng nhỏ hơn 30 kg.

Ở những trẻ em có cân nặng nhỏ hơn 30 kg: tổng liều thuốc sau khi đã điều chỉnh tăng liều không được vượt quá 600 mg trong một ngày.

- **Topiramat**

Gia tăng tình trạng tăng amoniac máu kèm theo tăng nguy cơ mắc bệnh não.

Theo dõi thường xuyên các thông số lâm sàng và cận lâm sàng.

- **Zidovudin**

Có nguy cơ gia tăng các tác dụng không mong muốn của zidovudin, đặc biệt là các tác động về huyết học, do acid valproic làm giảm chuyển hóa thuốc này.

Định kỳ theo dõi lâm sàng và các tham số xét nghiệm. Phải thực hiện xét nghiệm công thức máu để kiểm tra tình trạng thiếu máu trong thời gian hai tháng ban đầu khi điều trị phối hợp.

- **Zonisamide**

Gia tăng tình trạng tăng amoniac máu kèm theo tăng nguy cơ mắc bệnh não. Theo dõi thường xuyên các thông số lâm sàng và cận lâm sàng.

Các dạng tương tác khác:

- **Lithium:** Depakine không có tác động gì đến nồng độ của lithium trong máu.

Thông tin cần biết về thành phần của thuốc DEPAKINE 200 mg viên nén kháng acid dạ dày:

Thuốc có chứa 13,88 mg natri trong mỗi 100 mg natri valproat. Bệnh nhân cần lưu ý nếu phải theo chế độ ăn kiêng ít muối.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tần số xảy ra khi được đề cập dưới đây: Rất thường gặp (≥10%); Thường gặp (≥1 và <10%); Ít gặp (≥ 0,1 và < 1%); Hiếm gặp (≥ 0,01 và < 0,1%); Rất hiếm gặp (< 0,01%); Chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

- Dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ)
- Rối loạn máu và hệ bạch huyết:
  - Thường gặp: thiếu máu, giảm tiểu cầu.

  Các trường hợp giảm tiểu cầu phụ thuộc liều thuốc dùng đã được báo cáo, được phát hiện có hệ thống và không có bất cứ ảnh hưởng nào trên lâm sàng. Ở những bệnh nhân có giảm tiểu cầu không có triệu chứng, nếu có thể, với một mức độ giảm tiểu cầu và sự kiểm soát bệnh nhất định, đơn giản là giảm liều sử dụng của thuốc này thường sẽ khiến giải quyết được tình trạng giảm tiểu cầu này.