

233/gg

**Packaging Riells Team sanofi**

Code : **689252**  
 Update : V2- 27/8/12  
 Local code :  
 Current item code : 689051

Product/Item type : DEPAKINE 200MG 40CPR

Country : EX S3

Artwork by : M.Pacho  
 Plant : Riells  
 Supplier code :

Format : 44 x 44 x 85 mm (A-2220)  
 Plant barcode : 508  
 Colours : 6  
 P- 485 C, P- 272 C, Pantone Process Black C  
 P- 354 C, P- 285 C, Pantone 137 C  
 DECOUPE SANS VERNIS

Technical Data  
 Fonts : Ocean Sans Pro SAN, EanP36Lfz  
 5 points mini  
 Assembly Card : SWIFTPACK  
 Layout of Cutting :  
 Technical Card :  
 Technical Constraint :

Approv  
**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**  
 Lần đầu: 27 / 9 / 18

**DEPAKINE®**  
**200 mg**  
 valproate de sodium  
 sodium valproate

Voie orale  
 Oral use

40 comprimés  
 gastro-résistants  
 40 gastro-resistant  
 tablets

**SANOFI**

257699

Lire la notice avant utilisation.  
 Read the package leaflet before use.

A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de l'humidité.  
 Store at a temperature below 30 °C, in a dry place.

TENIR HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS. KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.

Médicament autorisé / authorized medicine  
 n° 3400930292921

**RESPECTER LES DOSES PRESCRITES**  
**USE THE DOSE AS PRESCRIBED**  
 UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE - LISTE II  
 PRESCRIPTION ONLY MEDICINE - LIST II

Rx - Thuốc bán theo đơn  
**DEPAKINE® 200 mg** SDK:  
 natri valproat (200 mg)  
 Viên nén không acid dạ dày, Hộp 1 lọ 40 viên  
 Hộp 1 lọ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
 Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, và các  
 thông tin khác, xem tờ hướng dẫn sử dụng  
 thuốc. Số lô SX, NSX, HD xem "Leaflet";  
 "Fab/Mfg.", "Exp" in tiền báo đi. Ngày hết  
 hạn sử dụng thuốc là ngày 01 của tháng HD  
 (Exp). Báo quản thuốc ở nhiệt độ không quá  
 30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay và tầm  
 nhìn của trẻ em.  
 Sản xuất tại: SANOFI AVENTIS, S.A.  
 Ctra. C-35 La Batlloria a Hostalric, Km 63,09  
 17404 Riells i Viabrea (Girona), Tây Ban Nha  
 DNKK:

sanofi-aventis France  
 1-13, boulevard Romain Rolland  
 75014 Paris - France

3 582910 038672

**DEPAKINE®**  
**200 mg**  
 valproate de sodium ..... 200 mg  
 Excipients q.s.p: un comprimé

**Composition :**  
 valproate de sodium ..... 200 mg  
 Excipients q.s.p: one tablet

**Fabricant / Manufacturer:**  
 sanofi-aventis, S.A.  
 Ctra. C-35 - La Batlloria a Hostalric,  
 Km. 63,09  
 17404 - Riells i Viabrea (Girona)  
 Espagne/Spain

**Soyez très prudent**  
 He pos conditie sans tons  
 d'un professionnel de sante.  
**Be VERY careful!**  
 Do not drive without asking  
 a health professional's opinion.

Lot/Batch: 233/gg  
 Exp. / Mfg.:

44 x 44 x 85

SANOFI SINGAPORE PTE. LTD.  
 VÂN PHÒNG  
 ĐẠI DIỆN  
 TẠI  
 T.P. HỒ CHÍ MINH

## Nhãn phụ tiếng Việt dán trên hộp thuốc

**DEPAKINE® 200 mg**

kích thước: (40 x 50) mm

100 %

Rx – Thuốc bán theo đơn  
SDK:  
**DEPAKINE® 200 mg**  
natri valproat (200 mg)  
Viên nén kháng acid dạ dày. Hộp 1 lọ 40 viên  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, và các  
thông tin khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng  
thuốc. Số lô SX, NSX, HD xem "Lot/Batch",  
"Fab./Mfg.," "EXP" in trên bao bì. Ngày hết  
hạn sử dụng thuốc là ngày 01 của tháng HD  
(Exp). Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá  
30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay và tầm  
nhìn của trẻ em.  
Sản xuất tại: SANOFI AVENTIS S.A.  
Ctra. C-35 La Batlloria a Hostalric, Km 63,09  
17404 Riells i Viabrea (Girona), Tây Ban Nha  
DNNK:



200 %

Rx – Thuốc bán theo đơn  
SDK:  
**DEPAKINE® 200 mg**  
natri valproat (200 mg)  
Viên nén kháng acid dạ dày. Hộp 1 lọ 40 viên  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, và các  
thông tin khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng  
thuốc. Số lô SX, NSX, HD xem "Lot/Batch",  
"Fab./Mfg.," "EXP" in trên bao bì. Ngày hết  
hạn sử dụng thuốc là ngày 01 của tháng HD  
(Exp). Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá  
30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay và tầm  
nhìn của trẻ em.  
Sản xuất tại: SANOFI AVENTIS S.A.  
Ctra. C-35 La Batlloria a Hostalric, Km 63,09  
17404 Riells i Viabrea (Girona), Tây Ban Nha  
DNNK:

Packaging Riells Team sanofi	
<b>Code :</b> 666280	<b>Format :</b> 98,3 x 55 mm
<b>Update :</b> V1- 25/6/12	Diámetro int. 29,2 mm +/- 0,15mm
<b>Local code :</b>	<b>Plant barcode :</b> P. Black/ P.485C/ P.485C
<b>Current item code :</b> 666264	<b>Colours :</b>
<b>Product/Article :</b> Tube DEPAKINE 200MG 40CPR	- Pantone Process Black C - Pantone 485 C
<b>Country :</b> EX S3 Intercontinental	- Pantone 285 C - Pantone 272 C
<b>Languages :</b>	- DECOUPE
<b>Artwork by :</b> M.Pacho	<b>Technical Data</b>
<b>Plant :</b> RIELLS	<b>Fonts :</b> Ocean Sans Pro SAN
<b>Supplier code :</b>	<b>Assembly Card :</b> SWIFTPACK
	<b>Layout of Cutting :</b>
	<b>Technical Card :</b>
	<b>Technical Constraint :</b>
	<b>Approvals</b>

## DEPAKINE® 200mg

natri valproat

viên nén kháng acid dạ dày

### Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

#### Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.

- 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.
- Nếu bất kỳ tác dụng phụ nào trở nên trầm trọng, hoặc nếu bạn ghi nhận có bất kỳ tác dụng phụ nào không nêu ra trong toa thuốc này, hãy báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

### THÀNH PHẦN:

- **Hoạt chất chính:** Natri valproat 200 mg, cho một viên nén kháng acid dạ dày.

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

### DẠNG BẢO CHẾ VÀ TRÌNH BÀY:

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

### CHỈ ĐỊNH:

Thuốc này được chỉ định dùng trong:

- Động kinh: điều trị các thể động kinh khác nhau.
- Hưng cảm: điều trị và dự phòng hưng cảm trong các rối loạn cảm xúc lưỡng cực

### LIỀU DÙNG, ĐƯỜNG DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

#### Liều dùng:

Liều dùng hàng ngày được xác định tùy theo tuổi và cân nặng của người bệnh, tuy nhiên, phải tính đến sự nhạy cảm khác nhau rõ rệt của từng người đối với valproat. Khuyến cáo khởi đầu dùng thuốc với liều thấp nhất rồi tăng dần kiểu bậc thang cho đến khi có tác động mong muốn. (xem phần Khởi đầu điều trị).

Không thiết lập được mối tương quan rõ giữa liều dùng hàng ngày, nồng độ thuốc trong huyết thanh, và tác động điều trị: liều dùng phải được xác định chủ yếu dựa vào sự đáp ứng lâm sàng.

Phải cân nhắc việc xác định nồng độ acid valproic trong huyết tương cùng với việc theo dõi trên lâm sàng khi không kiểm soát được cơn bệnh hoặc khi nghi ngờ có các tác dụng không mong muốn. Hiệu quả điều trị thường cần phải có nồng độ acid valproic trong huyết thanh thay đổi từ 40 đến 100 mg/l (xem phần Dược động học)

Liều tối đa hàng ngày:

- Người lớn : 2500 mg/ngày.
- Trẻ em trên 20 kg: 35 mg/kg/ngày.
- Trẻ em dưới 20 kg: 20-30 mg/kg/ngày. Dùng liều trên 40 mg/kg/ngày, phải theo dõi được các thông số về huyết học và sinh hóa lâm sàng.

Dạng chế phẩm này không phù hợp với trẻ em dưới 6 tuổi (nguy cơ mắc nghẹn khi uống thuốc). Có những dạng thuốc khác như dung dịch uống, sirô và dạng hạt phóng thích kéo dài đặc biệt thích hợp hơn để sử dụng ở trẻ em.

#### - **Động kinh:**

##### Người lớn:

Liều dùng nên bắt đầu với 600 mg/ngày rồi tăng dần 200 mg mỗi 3 ngày cho tới khi kiểm soát được cơn bệnh. Điều này thông thường nằm trong khoảng liều từ 1000 mg đến 2000 mg mỗi ngày, tức là 20-30 mg/kg/ngày. Các trường hợp không kiểm soát được cơn bệnh với khoảng liều này, có thể tăng liều lượng dùng tới 2500 mg/ngày.

#### Trẻ em có cân nặng trên 20 kg:

Liều khởi đầu nên là 400 mg/ngày (bất kể cân nặng) rồi tăng dần cho đến khi kiểm soát được cơn bệnh; điều này thông thường nằm trong khoảng liều là 20-30 mg/kg/ngày. Các trường hợp không kiểm soát được cơn bệnh với khoảng liều này, có thể tăng liều lượng dùng tới 35 mg/kg/ngày.

#### Trẻ em có cân nặng dưới 20 kg:

Dùng liều 20 mg/kg/ngày; trong các trường hợp nặng có thể tăng liều dùng nhưng chỉ với điều kiện có thể theo dõi được nồng độ acid valproic trong huyết tương ở những bệnh nhân này.

**Người cao tuổi:** liều dùng phải được xác định dựa vào việc kiểm soát các cơn động kinh.

- **Hưng cảm:** Liều khởi đầu khuyến dùng là 1000 mg/ngày (20 mg/kg thể trọng). Nên nhanh chóng tăng liều để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn với mức liều thấp nhất. Liều duy trì được đề nghị trong điều trị rối loạn cảm xúc lưỡng cực là từ 1000 mg đến 2000 mg/ngày. Có thể tăng liều nhưng không vượt quá 3000 mg/ngày. Liều dùng phải điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân. Điều trị dự phòng nên được thiết lập theo từng bệnh nhân với liều dùng thấp nhất có hiệu quả.

Dùng thuốc đều đặn mỗi ngày; không được thay đổi hay ngưng dùng thuốc đột ngột mà không báo trước cho bác sĩ.

#### **Be gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai:**

Depakine 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 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 phần Cảnh báo đặc biệt, Thời kỳ mang thai và cho con bú mẹ). Cân bằng lợi ích – nguy cơ của thuốc nên được đánh giá cẩn thận trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân.

#### Khởi đầu điều trị:

- Nếu bệnh nhân đã và đang điều trị trước đây với thuốc chống động kinh khác, bắt đầu từ từ với natri valproat cho đến khi đạt được liều tối ưu trong khoảng 2 tuần và sau đó có thể giảm liều thuốc điều trị kết hợp tùy thuộc vào hiệu quả điều trị kiểm soát cơn động kinh;
- Nếu bệnh nhân chưa dùng thuốc chống động kinh nào khác, tốt nhất là tăng liều dùng kiểu bậc thang cứ mỗi 2-3 ngày cho đến khi đạt được liều tối ưu trong khoảng 1 tuần.
- Khi cần, có thể điều trị phối hợp natri valproat với thuốc chống động kinh khác nhưng phải bắt đầu từ từ.

#### Đường dùng và cách dùng:

Dùng đường uống. Nuốt trọn viên thuốc, không được nhai hoặc nghiền viên thuốc. Liều thuốc chia uống thành 2-3 lần/ngày, tốt nhất là trong bữa ăn.

#### Thời gian trị liệu:

Tuyệt đối tuân theo liều dùng và thời gian trị liệu, đặc biệt là không được ngưng điều trị mà không hỏi ý kiến của bác sĩ.

#### Trong trường hợp quên dùng một hoặc nhiều liều:

Nếu bạn phát hiện ngay sau giờ đã được qui định hãy dùng liều lượng bình thường.

Nếu bạn phát hiện trước lần phải uống liều kế tiếp một thời gian ngắn, không được uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Nếu bạn quên dùng nhiều liều liên tiếp, hãy liên hệ ngay với bác sĩ điều trị.

#### Trong trường hợp ngưng dùng thuốc Depakine 200 mg viên nén kháng acid dạ dày:

Không được ngưng điều trị thuốc mà không hỏi ý kiến của bác sĩ. Việc ngưng dùng thuốc Depakine 200 mg viên nén kháng acid dạ dày phải được thực hiện từ từ. Hậu quả của việc ngưng điều trị đột ngột hoặc trước khi bác sĩ chỉ định ngưng, là có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn động kinh.

PHẢI TUÂN THỦ ĐÚNG THEO TOA THUỐC CỦA BÁC SĨ.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Thuốc này không được sử dụng trong các trường hợp sau:

- Dị ứng với natri valproat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan tiến triển,
- Tiền sử cá nhân hay gia đình có bệnh 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 gan nặng.
- Rối loạn chu trình chuyển hóa urê.
- Bệnh nhân đã biết có rối loạn ti thể do đột biến gen trong nhân tế bào mã hóa cho enzym polymerase của ti thể γ (POLG). Trẻ em dưới 2 tuổi nghi ngờ có liên quan đến rối loạn POLG. (xem phần Cảnh báo đặc biệt)

TRONG TRƯỜNG HỢP CÒN NGHI NGỜ HÃY HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ.

#### CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Phải cẩn thận khi uống Depakine 200 mg viên nén kháng acid dạ dày:

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

- Không được dùng Depakine 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 thay thế khác không hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được thuốc điều trị thay thế, bởi vì thuốc này có nhiều khả năng gây quái thai và nguy cơ gây rối loạn phát triển ở trẻ từng phơi nhiễm với valproat từ trong bụng mẹ.  
Bác sĩ điều trị phải tái đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho các bệnh nhân, khi bệnh nhân trẻ em nữ đến tuổi dậy thì, và tái đánh giá liền ngay khi người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được điều trị bằng Depakine có kế hoạch mang thai hoặc vừa có thai.
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bắt buộc phải sử dụng 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 đến việc sử dụng Depakine trong lúc có thai (xem phần Thời kỳ mang thai và Cho con bú mẹ)
- Bác sĩ kê đơn cần đảm bảo rằng bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin về nguy cơ khi sử dụng thuốc này. Thông tin này có thể được chuyển đến bệnh nhân dưới dạng tài liệu bỏ túi giúp bệnh nhân nữ hiểu rõ hơn về nguy cơ này. Người bác sĩ kê đơn cũng phải bảo đảm rằng người bệnh này được thông tin thích đáng và ký trên mẫu xác nhận hiểu rõ và đồng ý điều trị.
- Cụ thể là, người bác sĩ kê đơn phải đảm bảo bệnh nhân hiểu được:
  - Bản chất và mức độ của nguy cơ phơi nhiễm với thuốc trong thời kỳ mang thai, cụ thể là nguy cơ gây quái thai và nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh.
  - Sự cần thiết sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả.
  - Sự cần thiết tái khám định kỳ.
  - Sự cần thiết hỏi ý kiến bác sĩ ngay khi người bệnh nhân nghĩ mình có thai hoặc nghi ngờ có thai.
- Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai phải cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị thay thế thích hợp trước khi thụ thai, nếu có thể (xem phần Thời kỳ mang thai và Cho con bú mẹ).
- Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng valproat sau khi tái đánh giá nguy cơ – lợi ích của thuốc đối với người bệnh nhân này bởi một bác sĩ có kinh nghiệm điều trị bệnh động kinh.

#### **Trở nặng các cơn động kinh:**

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, sử dụng valproate 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). 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 thuốc), do độc tính (bệnh gan hoặc bệnh não – xem phần Cảnh báo đặc biệt và phần Tác dụng không mong muốn) 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 cùng 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 dùng các dẫn suất của salicylate nếu có kê toa sử dụng đồng thời, bởi vì các thuốc này cùng 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 tụy, phải ngừng điều trị với valproat, và tiến hành các biện pháp trị liệu thay thế cần thiết.

##### **Nguỵ cơ tư 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

tương hoặc toan tính tự tử. Các nguyên nhân làm tăng nguy cơ này chưa được biết.

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

#### **Bệnh nhân biết hoặc nghi ngờ có bệnh về ti thể:**

Valproat có thể kích hoạt hoặc làm nặng hơn các triệu chứng lâm sàng ở các bệnh lý tiềm tàng của ti thể gây ra do đột biến ADN ở ti thể cũng như ở gen trong nhân tế bào mã hóa cho enzym polymerase  $\gamma$  (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 hiệu 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 carbapenem (xem phần Tương tác thuốc).

#### **THẬN TRỌNG:**

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 đặc biệt).

Phải nhấn mạnh rằng, như với hầu hết các thuốc điều trị động kinh, có thể ghi nhận tăng nhẹ các transaminase mà không có bất cứ dấu hiệu lâm sàng nào, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị thuốc.

Khi điều này xảy ra, khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng đầy đủ hơn (cụ thể là, thời gian prothrombin), tái đánh giá liều dùng nếu cần thiết, và lập lại các xét nghiệm tùy 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).

Ở trẻ em, phải tránh sử dụng đồng thời thuốc này với các dẫn xuất 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 cấp của ly giải tế bào), 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).

Bệnh nhân đái tháo đường: Valproat được đào thải chủ yếu qua đường thận, một phần ở dạng các thể ceton; điều này có thể gây phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm tìm thể ceton trong nước tiểu ở người bệnh đái tháo đường.

Bệnh nhân có thiếu enzym carnitin palmitoyl transferase (CPT) týp II phải được cảnh báo về nguy cơ ly giải cơ vân lớn hơn khi 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).

#### **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

##### **Các phối hợp không được dùng:**

###### **- Mefloquine:**

Ở những bệnh nhân động kinh, có nguy cơ khởi phát các cơn động kinh do mefloquine làm tăng chuyển hóa acid valproic và có tác động gây co giật.

###### **- Cỏ St. John:**

Có nguy cơ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương và làm giảm hiệu quả chống co giật.

##### **Các phối hợp không khuyến dùng:**

###### **- Lamotrigin:**

Tăng nguy cơ xảy ra độc tính của lamotrigin, đặc biệt là 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 carbapenem:**

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:**

###### **- Astreonom:**

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 do giảm độ thanh thải của acid valproic từ 22% đến 50%, 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.

Ngoài ra, acid valproic có thể làm giảm độ thanh thải trung bình của felbamat lên tới 16%

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

Làm tăng nồng độ phenobarbital trong huyết thanh với các dấu hiệu quá liều, do có ức chế chuyển hóa phenobarbital tại gan, thường gặp hơn ở trẻ em. Ngoài ra, có giảm nồng độ của acid valproic trong huyết tương do phenobarbital làm tăng chuyển hóa acid valproic tại gan.

Theo dõi lâm sàng trong 15 ngày đầu tiên khi có điều trị phối hợp, và phải giảm liều phenobarbital ngay nếu xảy ra bất cứ dấu hiệu an thần nào; cụ thể là, phải theo dõi nồng độ của cả 2 thuốc này trong huyết tương.

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

Làm thay đổi nồng độ của phenytoin trong huyết tương. Ngoài

ra, có nguy cơ giảm nồng độ acid valproic trong huyết tương, do phenytoin làm tăng sự thoái giáng thuốc này tại gan.

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

**- 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.

**- Topiramate**

Có nguy cơ khởi phát tình trạng tăng amoniac máu hoặc bệnh não, nói chung được quy cho acid valproic khi sử dụng đồng thời với topiramate.

Tăng giám sát lâm sàng lúc bắt đầu điều trị và giám sát các tham số xét nghiệm nếu có xảy ra các triệu chứng gợi ý do tác động này.

**- 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 tại gan.

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

**- 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.

**Các phối hợp phải chú ý:**

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

Có nguy cơ xảy ra tác động tụt huyết áp của nimodipin do gia tăng nồng độ thuốc này trong huyết tương (acid valproic làm giảm chuyển hóa thuốc này).

**Các dạng tương tác khác:**

**- Các thuốc tránh thai dùng đường uống:**

Bởi vì valproat không có hoạt tính cảm ứng enzym, nên thuốc không làm giảm hiệu quả tránh thai của các hormon estrogen-progesteron dùng đường uống.

**- Lithium**

Depakine không có tác động gì đến nồng độ của lithium trong máu.

**THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ MẸ:**

**Nguy cơ liên quan đến các cơn động kinh:**

Trong thời kỳ mang thai, các cơn động kinh thể co cứng – co giật hoặc trạng thái động kinh làm thiếu cung cấp oxy xảy ra ở người mẹ có thể có nguy cơ đặc biệt gây tử vong cho cả mẹ hoặc cho thai nhi.

**Nguy cơ liên quan đến Depakine:**

Trên động vật thí nghiệm: tác động sinh quái thai đã được xác nhận trên chuột, và thỏ.

**Dị dạng bẩm sinh:**

Trên người: dữ liệu có sẵn gợi ý một sự gia tăng tỷ lệ các dị dạng nặng hoặc nhẹ, cụ thể bao gồm khiếm khuyết ống sống thần kinh, các khiếm khuyết vùng sọ - mặt, các dị dạng ở chân tay, dị dạng tim mạch, dị dạng lỗ tiểu đóng thấp và các bất thường ở các phần khác trong cơ thể của trẻ sinh từ người mẹ có điều trị valproat, so với một số thuốc trị động kinh khác. Dữ liệu thu được từ một phân tích gộp (bao gồm từ nguồn dữ liệu số 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 (tỷ lệ dị dạng khoảng 2-3%). Nguy cơ dị dạng phụ thuộc vào liều dùng nhưng mức liều thấp hơn ngưỡng vẫn chưa được chứng minh là không có nguy cơ. Dữ liệu thu được từ một phân tích gộp (bao gồm từ nguồn dữ liệu số bộ 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 dạng nặng này lớn hơn so với quần thể bình thường (với tỷ lệ dị dạng khoảng 2-3%). Nguy cơ bị dị dạng phụ thuộc vào liều dùng nhưng mức liều thấp hơn ngưỡng vẫn chưa được chứng minh là không có nguy cơ.

**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 vào liều dùng nhưng mức liều thấp hơn ngưỡng vẫn không loại trừ được nguy cơ. Khoảng thời gian chính xác trong thai kỳ bị ảnh hưởng bởi nguy cơ này vẫn chưa được xác định và khả năng nguy cơ xảy ra trong suốt thai kỳ là không thể loại trừ.

Các nghiên cứu trên trẻ ở độ tuổi mẫu giáo có phơi nhiễm valproat từ khi còn là thai nhi trong bụng mẹ 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 các vấn đề về trí nhớ.

Chỉ số thông minh (IQ) được đo trên đối tượng trẻ em ở độ tuổi đi học (6 tuổi) có phơi nhiễm valproat từ khi còn là thai nhi trong bụng 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 trên những trẻ có phơi nhiễm với valproat chỉ ra rằng nguy cơ giảm sút trí tuệ ở trẻ có thể độc lập với IQ của người mẹ.

Dữ liệu về các hậu quả lâu dài còn giới hạn.

Có dữ liệu chỉ ra rằng trẻ có phơi nhiễm valproat từ khi còn là thai nhi trong bụng mẹ có tăng nguy cơ mắc phổ các rối loạn tự kỷ (ước tính tăng khoảng 3-5 lần), bao gồm cả tự kỷ thời thơ ấu.

Dữ liệu còn giới hạn cho đến nay gợi ý rằng trẻ em có phơi nhiễm valproat từ khi còn là thai nhi trong bụng mẹ có nhiều khả năng mắc các triệu chứng của rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

Việc sử dụng valproat dưới dạng đơn trị liệu hoặc đa trị liệu đều có liên quan đến một số kết cục bất thường trong thai kỳ. Các dữ liệu hiện có cho thấy rằng nguy cơ có kết cục bất thường trong thai kỳ khi sử dụng những phác đồ đa trị liệu thuốc trị động kinh có bao gồm valproat cao hơn so với khi sử dụng đơn trị liệu với valproat.

Không sử dụng Depakine ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai nếu không thật sự cần thiết (nghĩa là, khi mà các biện pháp điều trị khác không hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp). Việc đánh giá này phải được thực hiện trước khi kê toa lần đầu tiên với Depakine hoặc khi người phụ nữ độ tuổi sinh sản có tiềm năng điều trị với Depakine có kế hoạch mang thai. 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.

Những phụ nữ độ tuổi sinh sản phải được thông tin về các lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng valproat trong thời kỳ mang thai.

Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc có thai, điều trị Depakine phải được đánh giá lại với bất cứ chỉ định nào:

- Với chỉ định rối loạn lưỡng cực, phải cân nhắc việc chấm dứt điều trị với Depakine.

- Với chỉ định bệnh động kinh, điều trị với valproat không được gián đoạn mà không đánh giá lại tỷ số lợi ích/nguy cơ. Nếu cần phải đánh giá cân thận giữa lợi ích và nguy cơ xa hơn nữa và tiếp tục điều trị Depakine trong thời kỳ mang thai, thì khuyên sử dụng thuốc bằng cách chia ra uống các liều trong ngày ở mức liều thấp nhất có hiệu quả. Việc sử dụng dạng phóng thích kéo dài có thể thích hợp hơn các dạng bào chế khác.

- Ngoài ra, nếu phù hợp, phải bổ sung folat ở liều thích đáng (5 mg/ngày) trước khi mang thai bởi vì việc bổ sung này có thể làm giảm thiểu nguy cơ khiếm khuyết ống sống thần kinh. Tuy nhiên, chưa có đủ bằng chứng để nói việc bổ sung này có thể giúp ngăn ngừa các khiếm khuyết lúc sinh do phơi nhiễm valproat.

- Cần bắt đầu giám sát chuyên khoa trước sinh để phát hiện sự xuất hiện khiếm khuyết ống sống thần kinh hoặc các dị dạng khác.

**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.

**Khả năng sinh sản:**

Mất kinh nguyệt, buồng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo. Sử dụng valproat có thể dẫn đến suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (cụ thể là, giảm tinh di chuyển của tinh trùng). Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

**Phụ nữ cho con bú mẹ:**

Valproat được bài tiết ít vào sữa mẹ với nồng độ 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 Tác dụng không mong muốn).

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.

Trong bất kỳ trường hợp nào, không bao giờ được ngưng điều trị động kinh mà không được sự đồng ý của bác sĩ.

**LÁI XE VÀ ĐIỀU KHIỂN 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.

**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**

*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).*

- Di tật bẩm sinh và rối loạn phát triển (xem phần Thời kỳ mang thai và Cho con bú mẹ)

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

. Thường gặp: thiếu máu, giảm tiểu cầu (xem phần Thận trọng)

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.

. 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 Thận trọng và Thời kỳ mang thai và Cho con bú mẹ), thiếu hụt biotin/ thiếu hụt enzym biotinidase.

*\*Bối vi 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 đặc biệt).*

- Rối loạn hệ thần kinh:

. Rất thường gặp: chứng run lắc.

. Thường gặp: rối loạn ngoại tháp, trạng thái sững sờ\*, buồn ngủ, cơn động kinh\*, rối loạn trí nhớ, đau đầu, giạt 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: 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 topiramate) 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 đòi hỏi phải ngừng điều trị sớm (xem phần Cảnh báo đặc biệt).

- Rối loạn ở thân và đường tiêu:

. Ít gặp: suy thận.

. Hiếm gặp: đái dầm, không nín tiểu được, viêm thận mô kẽ.

- 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 đế móng.

. Ít gặp: phù vi 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, hồi đầu kiểu nam giới, và/hoặc tăng androgen).

. Hiếm gặp: giảm năng tuyến giáp (xem phần Thời kỳ mang thai và cho con bú mẹ)

- Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:

. Thường gặp: giảm natri máu,

. Hiếm gặp: tăng amoniac máu\* (xem phần Thận trọng), béo phì.

*\*Các trường hợp tăng amoniac máu tách biệt và mức độ vừa, không đi kèm thay đổi các tham 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 Thận trọng).*



- **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 Thận trọng và phần Thời kỳ mang thai và cho con bú mẹ).
- **Rối loạn toàn thân:**
  - . Ít gặp: hạ thân nhiệt.
- **Rối loạn ở gan-mật:**
  - . Thường gặp: tổn thương gan (xem phần Cảnh báo đặc biệt).
- **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 Khả năng sinh sản), 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 đặc biệt), ly giải cơ vân (xem phần Cảnh báo đặc biệt).
- **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

#### **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 तो ra là tác động gián tiếp và có lẽ liên quan đến các chất chuyển hóa 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-aminobutyric 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:

- Tính 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 ngoại tế bào. Valproat cũng phân bố vào dịch não tủy và vào não; nồng độ của valproate trong dịch não tủy có liên quan mật thiết với nồng độ của thuốc tự do trong huyết thanh.
- 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 hòa.

- Valproat được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu sau khi chuyển hóa bằng cách liên hợp glucuronide và beta-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.

#### **QUÁ LIỀU:**

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 trụy 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.

Tiền 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.

#### **BẢO QUẢN**

Đề 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 dưới 30°C và tránh ẩm.

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

#### **Nhà sản xuất:**

sanofi-aventis S.A.

Ctra. C-35 – La Batlloria a Hostalric, Km 63.09,

17404 - Riells i Viabrea (Girona), Tây Ban Nha

#### **NGÀY DUYỆT NỘI DUNG TỌA THUỐC:**

#### **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.

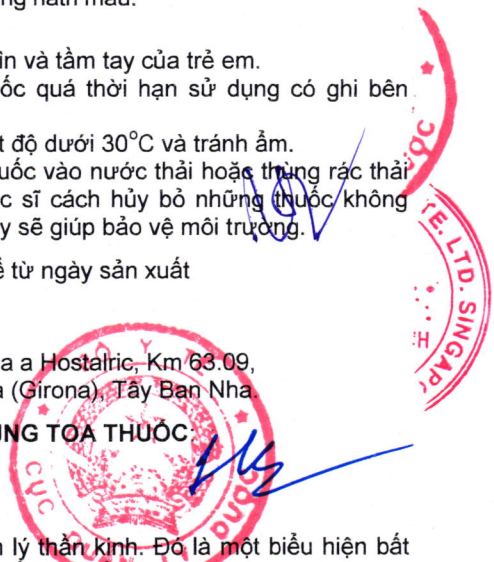
Tương tự, không chỉ có một thuốc điều trị mà là nhiều thuốc điều trị: bác sĩ điều trị sẽ kê đơn một thuốc điều trị thích hợp nhất cho trường hợp đặc biệt của bạn.

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.**



	solution	1mg/1ml	nhỏ mắt	tháng		hộp 1 lọ 10ml	
231	Eyflo ophthalmic solution	Ofloxacin 3mg/ml	Dung dịch nhỏ mắt	36 tháng	USP 37	Hộp 1 tuýp 3,5g	VN-21126-18
232	Eyracin ophthalmic ointment	Tobramycin 10,5mg/3g	Thuốc mỡ tra mắt	24 tháng	NSX	Hộp 1 tuýp 3,5g thuốc mỡ	VN-21127-18

**131. Công ty đăng ký: Sanofi-Aventis Singapore Pte Ltd.** (Đ/c: 38 Beach Road, #18-11, South Beach Tower, Singapore (189767) - Singapore)

**131.1 Nhà sản xuất: Sanofi Aventis S.A.** (Đ/c: Ctra. C-35 La Batlloria a Hostalric, Km 63,09 17404 RIELLS I VIABREA (Girona) - Spain)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
233	Depakine 200mg	Natri valproat 200mg	Viên nén kháng acid dạ dày	36 tháng	NSX	Hộp 1 lọ 40 viên	VN-21128-18

**132. Công ty đăng ký: Schnell Biopharmaceutical Inc.** (Đ/c: 4F., Haesung Bldg., #747-2 Yeoksam-Dong, Kangnam-Ku, Seoul - Korea)

**132.1 Nhà sản xuất: Schnell Biopharmaceuticals, Inc** (Đ/c: 16, Dumeori-gil, Yanggang-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do - Korea)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
234	Shurocinol	Levofloxacin 500mg	Dung dịch tiêm truyền	36 tháng	NSX	Hộp 1 lọ 100ml	VN-21129-18

**133. Công ty đăng ký: Schnell Biopharmaceuticals Inc.** (Đ/c: 4F., Haesung Bldg., #747-2 Yeoksam-Dong, Kangnam-Ku, Seoul - Korea)

**133.1 Nhà sản xuất: Kyongbo Pharm. Co., Ltd.** (Đ/c: 174, Sirok-Ro, Asan-Si, Chungcheongnam-Do - Korea)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
235	Kyongbo Ceftizoxime inj. 0.5g	Ceftizoxim (dưới dạng Ceftizoxim natri) 0,5g	Bột pha tiêm	24 tháng	NSX	Hộp 10 lọ	VN-21130-18

**134. Công ty đăng ký: SRS Pharmaceuticals Pvt. Ltd.** (Đ/c: 602, 6th Floor, Marathon Max Bldg No.2, L.B.S Marg, Mulund Goregaon Link Road, Mulund (W), Mumbai - 4000 080 - India)