

**MAGEUM Tab**

**\* THÀNH PHẦN:**

Một viên nén bao tan trong ruột chứa:

Magnesi valproat 200mg

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

**\* DẠNG BẢO CHẾ:**

Viên nén bao tan trong ruột.

**\* CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:**

Valproat không làm thay đổi đáp ứng neuron thần kinh đến liều pháp ion hóa được cung cấp bởi GABA (gamma amino butyric acid). Trên các neuron được phân lập từ một vùng riêng biệt, hạch dưới dây thần kinh phở v (hạch rốn), valproat cũng làm giảm nhẹ ngưỡng hoạt của dòng Ca<sup>2+</sup> với liên quan đến làm sáng. Tác động này tương tự như ethosuximide ở neuron vùng dưới thị.

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

**\* CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:**

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

The tích phân phân của valproat khoảng 0,2 lít/kg. Khả năng gắn kết với protein huyết tương của valproat chỉ yếu ở gan. Tốc độ chuyển hóa sẽ nhanh hơn ở trẻ em và những bệnh nhân đang dùng các thuốc cảm ứng men như phenytoin, phenobarbital, primidone và carbamazepine.

Thời kỳ bán rã valproat được điều trị qua nước tiểu hay phân dưới dạng không đổi. Khi dùng ở liều điều trị, hầu hết thuốc được chuyển đổi thành ester liên hợp với acid glucuronic, phần còn lại được chuyển hóa bởi ty-lap thể (α-β-oxid) hóa và oxoni hóa). Các chất chuyển hóa, đáng chú ý là acid 2-propyl-2-pentenoic với acid 2-propyl-4-pentenoic, chúng gắn như có tác động chống động kinh giống chất mẹ, tuy nhiên chỉ có acid 2-propyl-2-pentenoic tích lũy trong huyết tương và chỉ một lượng đáng kể.

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

**\* QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 100 viên nén bao tan trong ruột (10 vỉ x 10 viên)

**\* CHỈ ĐỊNH:**

- Động kinh toàn thể hay từng phần, đặc biệt các dạng động kinh sau: Con cứng ở trẻ em, nang giật cơ, nang giật từng trường hợp, mỗi trường hợp và cơn động kinh hỗn hợp.  
- Động kinh từng phần: Cơn động kinh đơn giản hay phức tạp, động kinh toàn thể thứ phát và các loại chống động kinh.

**\* LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:**

**Đường dùng:** Đường uống

Nên xác định liều dùng hàng ngày theo tuổi và thể trọng. Liều tối ưu được xác định dựa theo đáp ứng của bệnh nhân liên tục. Xác định nồng độ acid valproic trong huyết tương giúp phân tích theo dõi tiến triển lâm sàng khi không kiểm soát được cơn động kinh hay nghỉ ngơi có tác dụng phụ. Nồng độ liên qua trong huyết thanh được ghi nhận thông thường trong khoảng 40-100mg/l

**Điều trị khởi đầu:**

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

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

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

**Liều dùng:**

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

**Độ phụ nữ có kế hoạch mang thai, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai**

Magnesi cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị động kinh. Cho nên sự dùng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được. Xem mục Thận trọng. Cần bằng lý lịch - ngày có thai thuốc liên được định giá vẫn thận trọng mỗi lần thêm khám định kỳ cho bệnh nhân. Từ nhất, nên kê đơn Magnesi dưới dạng đơn trị liều và ở liều điều trị thấp nhất có hiệu quả. Nếu có thể, nên sử dụng dạng giải phóng kéo dài để tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương cao. Liều hàng ngày nên được chia thành ít nhất thành 2 liều đơn.

**\* CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

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

**\* THẬN TRỌNG:**

**Cảnh giác:**

- Lưu ý chức năng gan: Triệu kiện xảy ra thì đã có những báo cáo hiếm hoi về

điều trị. Ở phụ nữ có kế hoạch mang thai, cần có gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

**Nguy cơ liên quan tới việc phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ**

Việc sử dụng valproat dưới dạng đơn trị liều hoặc đa trị liều đều có liên quan tới một số bất thường trong thai kỳ. Các dữ liệu hiện có cho thấy nguy cơ dị dạng bẩm sinh khi sử dụng thuốc đơn trị liều trong đó có thuốc chẹn valproat lớn hơn so với đơn trị liều bằng valproat.

**Độ dị dạng bẩm sinh**

Các dữ liệu thu được từ một nghiên cứu ghép (bao gồm cả người đã liệu hỗ sơ sinh và từ các nghiên cứu thối thai) đã chỉ ra rằng 10,73% số trẻ có mẹ mắc bệnh động kinh sử dụng valproat đơn trị liều trong thai kỳ bị dị dạng bẩm sinh (không tính cây 95%: 8,16-13,29). Nguy cơ bị dị tật tăng lên hơn so với quần thể bình thường (với tỷ lệ dị tật chỉ chiếm từ 2-3%). Nguy cơ này phụ thuộc liều nhưng liều dưới ngưỡng vẫn chưa chứng minh được là không gây hại.

Các dữ liệu hiện có cho thấy có sự tăng tỷ lệ dị tật thai nhi cao như vòm não, hở hàm ếch, hẹp hẹp eo, dị tật tim mạch, thận và niệu sinh dục, dị tật ở chi (bao gồm bất sản xương quay hai bên) và đa dị dạng nhiều bộ cơ quan khác trên cơ thể.

**Rủi ro phơi nhiễm**

Dữ liệu hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với valproat có thể dẫn tới tác dụng bất lợi lên sự phát triển thần và thể chất của trẻ bị phơi nhiễm. Nguy cơ này phụ thuộc liều nhưng liều dưới ngưỡng vẫn không loại trừ được nguy cơ. Không thể phân định các trong thai kỳ bị ảnh hưởng bởi nguy cơ này vẫn còn chưa được xác định chắc chắn và khi dùng nguy cơ xảy ra trong suốt thai kỳ không thể loại trừ.

Các nghiên cứu trên trẻ ở độ tuổi mẫu giáo tiếp bị phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai đã chỉ ra rằng 30-40% số trẻ bị chậm phát triển trong thời kỳ đầu như chậm nói và chậm hiểu, khả năng nhận thức chậm, khả năng ngôn ngữ (đọc và hiểu) nghèo nàn và có vấn đề về trí tuệ.

Chỉ số thông minh IQ được đo trên độ tương tự em ở độ tuổi đi học (6 tuổi) đã tăng bị phơi nhiễm valproat khi người mẹ mang thai thấp hơn trung bình 7-10 điểm so với nhóm trẻ tăng bị phơi nhiễm với các thuốc chống động kinh khác. Mặc dù không thể loại trừ được vai trò của các yếu tố gây nhiễu, nhưng dữ liệu trên học đã chỉ ra rằng nguy cơ giảm sút về mặt trí tuệ ở trẻ có thể đặc biệt với IQ của người mẹ. Dữ liệu điều trị với liều quá liều điều trị bệnh nhân cũng có.

Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng trẻ phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nguy cơ gây tử vong khoảng 3 lần và sự kỳ thối thần thối tăng khoảng 5 lần so với quần thể thông thường. Dữ liệu cho thấy trẻ em phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nhiều khả năng mắc các triệu chứng của chứng rối loạn tăng động giảm tập trung (ADHD) hơn các bạn trẻ.

**Độ phụ nữ có kế hoạch mang thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (xem phần trên và mục Cảnh giác và thận trọng để biết chi tiết về sử dụng)**

**Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai**

- Trong thai kỳ mang thai, cơn co giật - giật rung và trạng thái động kinh liên theo thiếu oxy ở người mẹ có thể dẫn tới nguy cơ tử vong cho cả mẹ và thai nhi.

- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang mang thai, việc điều trị bằng valproat nên được đình chỉ lại.

Đốt với bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai, cần chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

Việc điều trị bằng valproat không nên ngưng bỏ khi chưa được định giá lợi ích và nguy cơ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh động kinh. Trong trường hợp cần bằng lợi ích - nguy cơ của việc sử dụng valproat trong thai kỳ đã được định giá cẩn thận và việc điều trị bằng valproat có thể tiếp tục, cần lưu ý các khuyến cáo sau:

- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và chia liều hàng ngày của valproat thành với liều nhỏ hơn và uống nhiều lần trong ngày. Ưu tiên sử dụng dạng bào chế giải phóng kéo dài hơn so với các dạng bào chế khác nhằm mục đích tránh nồng độ đỉnh cao trong huyết tương.

- Việc bổ sung liều trước khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh thường xảy ra trong thai kỳ. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có không cho thấy việc này có thể ngăn ngừa dị tật hoặc dị dạng bẩm sinh khi phơi nhiễm với valproat.

- Cần bắt đầu giám sát trước sinh để phát hiện sự xuất hiện dị tật ống thần kinh hoặc dị dạng khác.

**Nguy cơ dị tật trẻ sơ sinh**

- Các trường hợp xảy ra bất thường xuất huyết của bệnh gặp trên trẻ sơ sinh có mẹ đã tăng sử dụng valproat trong thai kỳ. Hội chứng xuất huyết này liên quan tới sự thiếu hụt tiểu cầu, thiếu fibrinogen trong máu và/hoặc liên quan tới việc giảm các yếu tố đông máu khác. Tình trạng máu không có fibrinogen cũng đã được báo cáo và có thể gây nguy hiểm tính mạng. Tuy nhiên, triệu chứng này cần phải được phân biệt với sự thiếu hụt vitamin K gây ra bởi phenobarbital và các chất gây cầm ứng enzyme. Do đó, cần tiến hành các xét nghiệm huyết học như việc đếm số lượng tiểu cầu, đo nồng độ fibrinogen trong 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 tăng sử dụng valproat trong ba tháng cuối của thai kỳ.

- Các trường hợp thiếu năng thần kinh gặp cũng đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ tăng sử dụng valproat khi mang thai.

- Hội chứng co thắt thực quản động, với vs, kích thích quá mức, lo sợ, tăng động, cơ bắp trong học cơ, mất cơ, cơ gập và rối loạn ăn uống có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh có mẹ tăng sử dụng valproat trong ba tháng cuối của thai kỳ.

**Phụ nữ cho con bú**

Valproat được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ từ 1% đến 10% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Các rối loạn về máu cũng đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh dùng điều trị bằng valproat (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Quyết định ngưng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngưng điều trị bằng Magnesi 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, rụng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo (xem mục Tác dụng không mong muốn). Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở

**• CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

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

**• THẬN TRỌNG:**

**Cảnh giác**

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

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

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

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

**Thận trọng:**

- Nên thực hiện kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ trong 6 tháng đầu điều trị đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao.

- Cũng giống như đa số các thuốc chống động kinh khác, nhất là lúc bắt đầu điều trị, tăng tạm thời và riêng lẻ các men gan mà không biểu hiện lâm sàng.

- Xét nghiệm máu (công thức máu bao gồm đếm tiểu cầu, thời gian chảy máu và xét nghiệm đông máu) cần được thực hiện trước khi khởi đầu điều trị hay trước phẫu thuật và trong trường hợp chảy máu hay có vết bầm tụ phát.

- Trên những bệnh nhân bị suy thận, có sự gia tăng nồng độ acid valproic tự do trong huyết thanh nên có thể cần phải giảm liều.

- Đã có báo cáo những trường hợp hiếm hoi bị viêm tụy; vì vậy những bệnh nhân bị đau bụng cấp nên định lượng amylase huyết thanh trước khi nghĩ đến phẫu thuật.

**Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng:**

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

Magnesium không nên dùng ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dùng nạp được do valproat có khả năng cao gây quái thai và tiềm tàng nguy cơ rối loạn phát triển ở trên trẻ tăng bị phơi nhiễm valproat trong thời gian người mẹ mang thai. Bác sĩ nên đánh giá cẩn thận hiệu quả và nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân, khi bệnh nhân từ đến tuổi dậy thì và ngay lập tức khi phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang được điều trị bằng Magneum có kế hoạch mang thai hoặc vừa có thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bắt buộc phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị. Bác sĩ cần thông báo cho bệnh nhân các nguy cơ liên quan tới việc sử dụng Magneum trong thai kỳ (Xem mục *Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú*)

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 bổ túc dành cho bệnh nhân giúp bệnh nhân từ hiểu rõ hơn về nguy cơ.

Đặc biệt bác sĩ kê đơn phải đảm bảo bệnh nhân hiểu được:

- Đặc tính và tầm quan trọng của nguy cơ phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ, đặc biệt là nguy cơ gây quái thai và nguy cơ rối loạn phát triển của thai.
- Sự cần thiết của việc sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả.
- Sự cần thiết của việc thăm khám định kỳ.
- Sự cần thiết của việc xin ý kiến bác sĩ ngay khi bệnh nhân nữ nghĩ ngờ có thai hoặc có khả năng có thai.

Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai nếu có thể (Xem mục *Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú*)

Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng valproat sau khi cân bằng nguy cơ – lợi ích của thuốc được đánh giá bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh động kinh.

**Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

Không sử dụng Magneum ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và ở phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dùng nạp. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình

cao trên tế có mẹ đang điều trị bằng valproat (xem mục *Tác dụng không mong muốn*)

Quyết định ngừng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngừng điều trị bằng Magneum 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**

Mắt kính nguyệt, buồng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

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

**• Tương tác thuốc:**

- Dùng đồng thời norepr hay các thuốc làm suy nhược hệ thần kinh trung ương, các chất ức chế monoamine oxidase (MAO) với valproat có thể làm tăng tác động suy nhược hệ thần kinh trung ương.

- Tác động hạ prothrombin huyết do valproat có thể gây tăng tác động của các dẫn chất indandione hay coumarin và có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên bệnh nhân dùng heparin hay các thuốc làm tan huyết khối.

- Dùng đồng thời barbiturate hay primidone với valproat sẽ gây tăng cao hơn nồng độ barbiturate hay primidone trong huyết thanh, điều này sẽ làm tăng sự suy nhược hệ thần kinh trung ương và độc tính trên thần kinh. Cần phải điều chỉnh liều của barbiturate hay primidone.

- Dùng đồng thời clonazepam với valproat có thể gây ra tình trạng cơn vắng ý thức.

- Dùng đồng thời felbamate có thể làm tăng nồng độ valproat trong huyết tương lên tới 35% đến 50%. Cần phải giảm liều valproat khi khởi đầu điều trị với felbamate.

- Dùng đồng thời các thuốc độc hại gan với valproat có thể làm tăng nguy cơ độc hại gan. Nên theo dõi thận trọng những bệnh nhân dùng thuốc kéo dài hay có tiền sử bị bệnh gan.

**• Tác dụng không mong muốn:**

- Lú lẫn hay cơ giật: Vài trường hợp có trạng thái sững sờ riêng biệt hay đi kèm với sự xuất hiện trở lại các cơn động kinh trong khi điều trị với valproat, hiện tượng này sẽ giảm khi ngưng điều trị hay giảm liều. Những trường hợp này thường xảy ra khi điều trị phối hợp (nhất là với phenobarbital) hoặc sau khi tăng đột ngột các liều valproat.

- Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, đau dạ dày) thường xảy ra trên một vài bệnh nhân khi bắt đầu điều trị, nhưng thông thường sẽ biến mất sau vài ngày mà không cần phải ngưng thuốc.

- Vài tác dụng không mong muốn thông qua và/ hoặc liên quan đến liều thường được ghi nhận: rụng tóc, run rẩy với biên độ nhỏ.

- Đã có báo cáo về hiện tượng giảm riêng rẽ fibrinogen hay tăng thời gian chảy máu mà không biểu hiện trên lâm sàng.

- Tác dụng phụ trên huyết học: Thường xảy ra giảm lượng tiểu cầu, hiếm khi bị thiếu máu, giảm bạch cầu hay giảm toàn thể huyết cầu.

- Có vài trường hợp viêm tụy, đôi khi gây tử vong.

- Tăng amoniac-huyết trung bình và riêng rẽ mà không có sự thay đổi các xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra thường xuyên và không cần ngưng thuốc.

- Có thể tăng cân, vô kinh và kinh nguyệt không đều.

- Đã dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển trí tuệ (xem mục *Thận trọng*)

**Đào tạo phân ứng có hại nghiêm trọng**

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Cần bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm quốc gia hoặc trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

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

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

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

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

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

**• Bảo quản:**

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

**• Sản xuất tại:**



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

MAGEUM Tab

Đặc tính hướng dẫn sử dụng trước khi dùng, nêu các điểm đáng chú ý của bài y thuật lâm sàng, chỉ các bài y thuật có những tác dụng không mong muốn giúp phát hiện sử dụng thuốc.

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa: Magnesium valproat 200mg (200mg) Ta dược: Corn starch, calcium carbonate/hydroxide, natri croscarmellose, croscopolon, povidon K30, natri lauryl sulfate, magnesium stearat, hypromellose phthalat 200/731, diacetylmaleat polyoxylidole, titan oxide, polyethylene glycol 4000.

2. Mục tiêu của thuốc: Viên nén bao tan trong ruột, màu trắng, hình oval, hai mặt lồi.

3. Quy cách đóng gói: Hộp 100 viên nén bao tan trong ruột (10 x 1 x 10 viên)

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

- Dùng kinh thần để hỗ trợ phân, đặc biệt để dùng đồng kinh sau: Các dạng y học, ngưng giật cơ, ngưng giật tăng trương lực, mất trương lực và cơn động kinh lặp lại.  
- Đồng kinh tăng phân: Đồng kinh thần để giảm hay phục vụ, đồng kinh thần để phân và các bài đồng ý đúng.

5. Nêu đúng thuốc này như thế nào và liên hệ?

**Đường dùng:** đường uống  
Nên xác định liều dùng hàng ngày theo tuổi và thể trọng. Liều và sự điều chỉnh dựa theo đáp ứng của bệnh nhân từng lần tăng. Xác định nồng độ acid valproat trong huyết tương hay phân theo độ tuổi lâm sàng để không kiếm soát được cơn động kinh hay nghi ngờ có thể dùng phụ. Nồng độ huyết tương huyết thanh được ghi nhận thông thường trong khoảng 0-10mg/l.  
**Đặc tính hướng dẫn:**  
Bệnh nhân dùng chung các thuốc chống động kinh khác: Tất nhiên nên tăng liều dần dần một 2-3 ngày để đạt được liều ổn định trong 1 tuần.  
Bệnh nhân đã dùng các thuốc chống động kinh trước đó: Sự thay đổi thuốc với magnesium valproat nên được tiến hành từ từ, liều sử dụng được trong vòng 2 tuần và thuốc cũ sẽ được giảm dần trước khi ngừng hẳn.  
Nên phân biệt với thuốc chống động kinh khác khi cần thiết.

**Liều dùng:**  
Tuổi lớn: Liều khởi đầu hàng ngày thông thường là 10-15mg/kg, và tăng dần liều từ từ. Nên dùng liều tối thiểu sau khoảng 30-50mg/kg. Trẻ em, nên không kiếm soát được cơn động kinh với liều này, có thể tăng liều thêm cho thích hợp, nên theo dõi bệnh nhân các dấu chỉ đáng lưu ý.  
**Đặc tính hướng dẫn:**

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Magnesium cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị động kinh. Chỉ nên sử dụng thuốc này khi các biện pháp đầu trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không được đáp ứng (xem mục Điều trị). Cần biết rõ liều khởi đầu - ngày sử dụng thuốc nên được định giá cao nhất trong một lần thêm không định kỳ cho bệnh nhân. Trẻ nhỏ, nên sử dụng không nên dùng kèm với liều của liều đầu tiên tiếp theo có hiệu quả. Nên có thể, nên sử dụng dạng gói phân tán để điều trị tăng nồng độ đồng trong huyết tương cao. Liều hàng ngày nên được chia thành 2 hoặc 3 liều đều.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Viêm gan cấp, viêm gan mạn, tổn thương gan do thuốc hay tổn thương viêm gan nặng, đặc biệt là do thuốc; quá mẫn với magnesium valproat, bao chuyển hóa với porphyria.

7. Tác dụng không mong muốn

Liều liều cao gây: Viêm ruột hay có trạng thái cũng có rằng bởi hay đi kèm với sự xuất hiện từ gan các cơn động kinh trong khi điều trị với valproat, hoặc trong sự sử dụng liều ngừng điều trị hay giảm liều. Những trường hợp này thường xảy ra khi liều trị phân hủy (chất in phenobarbital) hoặc sau khi tăng đột ngột các liều valproat.  
- Rối loạn tiêu hóa (thôn thần, đau dạ dày) thường xảy ra sớm sau khi bệnh nhân bắt đầu điều trị, nhưng thông thường sẽ biến mất sau vài ngày mà không cần phải ngừng thuốc.  
- Các tác dụng không mong muốn thường gặp hoặc liên quan đến liều thường được ghi nhận rằng chỉ, sau này với liều đầu tiên.  
- Độ co bóp của ruột giảm trong giảm ruột ở fibromyalgia hay tăng thời gian chảy máu mà không liên hệ với liều tăng.  
- Tác dụng phụ với huyết học: Thường xảy ra giảm hemoglobin của, hem khi bị thiếu máu, giảm bạch cầu hay giảm tiểu cầu bạch huyết cầu.  
- Có thể tương tác với vitamin, đặc biệt là vitamin B.  
- Tăng ammonia huyết tương bình thường và tăng ở mức không có sự thay đổi các xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra thường xuyên và không cần ngừng thuốc.  
- Có thể tăng cân, có khả năng khiến người không điều.  
- Đã được báo cáo và liên hệ phân tán trên một (xem mục Điều trị)

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

8. Nên tránh dùng những thuốc khác hay phân gì khi đang sử dụng thuốc này?

- Dùng đồng thời rượu hay các thuốc làm suy nhược hệ thần kinh trong cùng, các chất ức chế monoamine oxidase (MAOI) với valproat có thể làm tăng tác dụng suy nhược hệ thần kinh trong cùng.  
- Tác dụng hạ phenobarbital huyết của valproat có thể gây tăng tác dụng của các chất ức chế monoamine oxidase và có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên bệnh nhân dùng heparin hay các thuốc làm tan huyết khối.  
- Dùng đồng thời barbiturat hay primidone với valproat có nguy cơ hạ nồng độ barbiturat hay primidone trong huyết thanh, dẫn đến sự làm tăng sự suy nhược hệ thần kinh trong cùng và đặc biệt trên thần kinh. Cần phải điều chỉnh liều của barbiturat hay primidone.  
- Dùng đồng thời clozapin với valproat có thể gây rối loạn trạng tâm ý tăng y thức.  
- Dùng đồng thời fentanyl có thể làm tăng nồng độ valproat trong huyết tương lên hơn 15% đến 50%. Cần phải giám sát valproat khi khởi đầu điều trị với fentanyl.  
- Dùng đồng thời các thuốc đặc trị gan với valproat có thể làm tăng nguy cơ độc hại gan. Nên theo dõi thận trọng những bệnh nhân dùng thuốc kéo dài hay có tiền sử bị bệnh gan.

9. Cần lưu ý khi một lần quên không dùng thuốc.

Dùng ngay liều kế quên ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu quá gần với thời gian của liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và tiếp tục lịch trình dùng thuốc bình thường. Không dùng liều gấp đôi để bù đắp cho liều bị bỏ.

10. Cần báo ngay thuốc này như thế nào?

Nếu quên quên báo và kịp, tránh tiếp uống ít nhất 0,5-1 giờ ở 30°C. Để sơ xuất

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bắt buộc phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị. Bài sử của thông tin cho bệnh nhân của ngày cơ liên quan tới việc sử dụng Magnesium Tab (Xem mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú)

Đặc biệt tác dụng của thuốc đối với bệnh nhân sinh sản được cung cấp đầy đủ thông tin về nguy cơ khi sử dụng thuốc này. Thông tin này có thể được chuyển đổi bệnh nhân được dùng từ liều bắt đầu điều trị bằng thuốc giảm phân thần số liều sử dụng về ngày cơ.

**Đặc biệt tác dụng của thuốc đối với bệnh nhân sinh sản được:**  
- Đặc tính và tần suất trong và ngoài sự phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ, đặc biệt là nguy cơ gây quái thai và phơi cơ rối loạn phân triển của thai.  
- Sự cần thiết của việc sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả.  
- Sự cần thiết của việc thăm khám định kỳ.  
- Sự cần thiết của việc sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả để ngăn ngừa thai ngoài tử cung hay khi mang thai.  
Bệnh nhân sử dụng có thể hoài nghi rằng cần cố gắng chuyển sang các biện pháp đầu trị khác thay thế trước khi thay đổi sử dụng (Xem mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú)  
Chú ý: Nên tập tục điều trị bằng valproat sau khi cần bằng ngày cơ - làm lệch các thuốc được đánh giá bởi mức độ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh động kinh.

**Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:**  
Không sử dụng Magnesium Tab, trừ trường hợp cần, phụ nữ đang độ tuổi sinh sản và ở phụ nữ có thai từ khi có dấu hiệu đầu tư hoặc không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không được đáp ứng. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị. Ở phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ, cần cố gắng chuyển sang các biện pháp đầu tư khác thay thế trước khi thay đổi thuốc này (xem mục Điều trị).

**Nguy cơ liên quan tới phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ**  
Việc sử dụng valproat được đánh giá từ độ hiệu quả của nó đối với các triệu chứng và mức độ bất thường trong thai kỳ. Các dữ liệu hiện tại cho thấy nguy cơ dị dạng bẩm sinh của sự tăng phác đồ từ trị bệnh trong độ tuổi trước chín valproat lớn hơn so với tiền sử bệnh bằng valproat.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Cần dữ liệu theo dõi từ một nghiên cứu quy mô lớn từ nguồn dữ liệu về bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh này đã chỉ ra rằng 7,7% số trẻ có mẹ mắc bệnh động kinh sử dụng valproat đơn trị liệu trong thai kỳ bị dị dạng bẩm sinh (độ lệch chi số 95%: 0,16-13,29). Nguy cơ bị dị dạng bẩm sinh tăng so với quần thể bình thường (mức trị y tế dị tật chỉ chiếm 0,2-2%). Nguy cơ này phụ thuộc liều dùng liều dùng ngưỡng vẫn chưa chứng minh được là không gây hại.  
Các dữ liệu hiện có cho thấy có sự tăng tỷ lệ dị tật thai nhi có mẹ và nồng độ. Loại dị dạng thường gặp nhất là dị tật ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi. Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Cần dữ liệu theo dõi từ một nghiên cứu quy mô lớn từ nguồn dữ liệu về bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh này đã chỉ ra rằng 7,7% số trẻ có mẹ mắc bệnh động kinh sử dụng valproat đơn trị liệu trong thai kỳ bị dị dạng bẩm sinh (độ lệch chi số 95%: 0,16-13,29). Nguy cơ bị dị dạng bẩm sinh tăng so với quần thể bình thường (mức trị y tế dị tật chỉ chiếm 0,2-2%). Nguy cơ này phụ thuộc liều dùng liều dùng ngưỡng vẫn chưa chứng minh được là không gây hại.  
Các dữ liệu hiện có cho thấy có sự tăng tỷ lệ dị tật thai nhi có mẹ và nồng độ. Loại dị dạng thường gặp nhất là dị tật ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi. Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.

**Đặc tính hướng dẫn:**  
Đặc biệt cần báo ngay cho bác sĩ điều trị nếu gặp các triệu chứng bất thường, đặc biệt là dị dạng bẩm sinh (đặc biệt là dị dạng ống thần kinh, biến dạng mắt, hở hàm ếch, hẹp ống sọ, dị tật tim mạch, thận và ruột sinh dục, dị tật ở chi). Các dữ liệu hiện có sau nghiên cứu ban đầu và dữ liệu đang được bổ sung từ các nghiên cứu lớn hơn về dị dạng bẩm sinh ở trẻ em sử dụng thuốc chống động kinh này.



- Có vài trường hợp viêm tụy, đôi khi gây tử vong.
- Tăng amoniac-huyết trong bệnh và nồng độ mà không có sự thay đổi các xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra thường xuyên và không cần ngưng thuốc.
- Có thể tăng cân, vô kinh và kinh nguyệt không đều.
- Di dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển trí tuệ (xem mục **Thận trọng**)

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

**8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?**

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

**9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc.**

Dùng ngay liều đã quên ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu nó gần với thời gian cho liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và tiếp tục lịch trình dùng thuốc bình thường. Không dùng liều gấp đôi để bù đắp cho liều bị bỏ lỡ.

**10. Cần báo quan thuốc này như thế nào?**

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

**11. Những triệu chứng và dấu hiệu khi dùng thuốc quá liều**

**Triệu chứng:** Dấu hiệu lâm sàng của quá liều cấp ở 4 thường bao gồm hôn mê, giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, suy chức năng hô hấp.

**12. Cần phải làm gì khi quá liều thuốc xảy ra**

Cần đưa bệnh nhân đến trung tâm cấp cứu gần nhất khi xảy ra các triệu chứng của quá liều.  
**Xử trí:** Rửa dạ dày có hiệu lực cho đến 10-12 giờ sau khi quá liều, gây lợi tiểu thẩm thấu, theo dõi tim mạch và hô hấp.  
Trong những trường hợp hiếm, thẩm tách hoặc truyền thay máu có thể được thực hiện.

**13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này**

- Cảnh giác**
  - **Loạn chức năng gan:** Điều kiện xảy ra: Di có những báo cáo hiếm hoi về tổn thương gan trên trọng, đôi khi gây tử vong. Trong hầu hết các trường hợp, các tổn thương gan như thể xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị.
  - **Dấu hiệu cảnh giác:** Chẩn đoán sớm dựa chủ yếu vào các triệu chứng trên lâm sàng. Các tình trạng sau có thể xuất hiện trước khi vàng da cần được quan tâm, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ: Các triệu chứng không đặc hiệu, thường xảy ra đột ngột như suy nhược, chán ăn, ngủ lịm, buồn ngủ, đôi khi kèm với òi mửa và đau bụng; tái xuất hiện những cơn động kinh.
- Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ điều trị bất cứ dấu hiệu nào như thể nguy khi xảy ra.

**Thận trọng:**

- Nên thực hiện kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ trong 6 tháng đầu điều trị đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao.
- Cũng giống như đa số các thuốc chống động kinh khác, nhất là lúc bắt đầu điều trị, tăng tạm thời và nồng độ các men gan mà không biểu hiện lâm sàng.
- Xét nghiệm máu (cũng như mẫu bao gồm đếm tiểu cầu, thời gian chảy máu và xét nghiệm đông máu) cần được thực hiện trước khi khởi đầu điều trị hay trước phẫu thuật và trong trường hợp chảy máu hay có vết bầm tía phát.
- Trên những bệnh nhân bị suy thận, có sự gia tăng nồng độ acid valproic tự do trong huyết thanh nên có thể cần phải giảm liều.
- Di có báo cáo những trường hợp hiếm hoi bị viêm tụy; vì vậy những bệnh nhân bị đau bụng cấp nên được định lượng amylase huyết thanh trước khi nghĩ đến phẫu thuật.

**Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng:**

**Đề gãi trẻ vị thành niên nữ/ phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/ phụ nữ có thai**  
Magran không nên dùng ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được do valproat có khả năng cao gây quái thai và tiềm tàng nguy cơ rối loạn phát triển ở trên trẻ từng bị phơi nhiễm valproat trong thời gian người mẹ mang thai. Bác sĩ nên đánh giá cẩn thận hiệu quả và nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân, khi bệnh nhân thì đến tuổi dậy thì và ngay lập tức khi phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang được điều trị bằng Magran có kế hoạch mang thai hoặc vớ có thai.

**Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai**

- Trong thời kỳ mang thai, con có gãi - gãi rung và trạng thái động kinh kèm theo thiếu oxy ở người mẹ có thể dẫn tới nguy cơ tử vong cho cả mẹ và thai nhi.
- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang trong thai, việc điều trị bằng valproat nên được đánh giá lại.
- Đối với bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai, cần chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.
- Việc điều trị bằng valproat không nên ngừng lại khi chưa được đánh giá lại lợi ích và nguy cơ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh động kinh. Trong trường hợp cân bằng lợi ích - nguy cơ của việc sử dụng valproat trong thai kỳ đã được đánh giá cẩn thận và việc điều trị bằng valproat có thể tiếp tục, cần lưu ý các khuyến cáo sau:
  - Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và chia liều hàng ngày của valproat thành vài liều nhỏ hơn và uống nhiều lần trong ngày. Ưu tiên sử dụng dạng bào chế giải phóng kéo dài hơn so với các dạng bào chế khác nhằm mục đích tránh nồng độ đỉnh cao trong huyết tương.
  - Việc bổ sung folat trước khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh thường xảy ra trong thai kỳ. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có không cho thấy việc này có thể ngăn ngừa dị tật hoặc dị dạng bẩm sinh khi phơi nhiễm với valproat.
  - Các báo cáo giám sát trước sinh đã phát hiện sự xuất hiện dị tật ống thần kinh hoặc các dị dạng khác.

**Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh**

- Các trường hợp xảy ra bất thường xuất huyết các hiếm gặp trên trẻ sơ sinh có mẹ đã từng sử dụng valproat trong thai kỳ. Hội chứng xuất huyết này liên quan tới sự thiếu hụt tiểu cầu, thiếu fibrinogen trong máu và/ hoặc liên quan tới việc giảm các yếu tố đông máu khác. Tình trạng máu không có fibrinogen cũng đã được báo cáo và có thể gây nguy hiểm tính mạng. Tuy nhiên, triệu chứng này cần phải được phân biệt với sự thiếu hụt vitamin K, gây ra bởi phenobarbital và các chất gây cảm ứng enzyme. Do đó, cần tiến hành các xét nghiệm huyết học như việc đếm số lượng tiểu cầu, đo nồng độ fibrinogen trong huyết thanh, các xét nghiệm đông máu và các yếu tố đông máu khác trên trẻ sơ sinh.
- Các trường hợp hạ đường huyết đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong ba tháng cuối của thai kỳ.
- Các trường hợp thiếu năng tuyến giáp cũng đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat khi mang thai.
- Hội chứng cai thuốc (như kích động, vật vã, kích thích quá mức, lo sợ, tăng động, rối loạn trương lực cơ, run cơ, co giật và rối loạn ăn uống) có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong ba tháng cuối thai kỳ.

**Phụ nữ cho con bú**

Valproat được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ từ 1% tới 10% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Các rối loạn về máu cũng đã được báo cáo trên trẻ có mẹ đang điều trị bằng valproat (xem mục **Tác dụng không mong muốn**).  
Quyết định ngưng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngưng điều trị bằng Magran 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, rụng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngưng điều trị bằng valproat.

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

**14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ**

- Những đối tượng sau cần tham vấn ý kiến bác sĩ khi sử dụng thuốc: Đủ gãi trẻ vị thành niên nữ/ phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/ phụ nữ có thai và cho con bú.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

**15. Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**16. Tên, địa chỉ, biểu tượng của nhà sản xuất**

Nhà sản xuất:  
 **MYUNG IN PHARM CO., LTD.**  
361-12 Noha-gil, Paltan-myeon, Hwangseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

**17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung HDSĐ thuốc**

16/03/2017