

#### 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%;
- Thể tích phân bố thuốc chủ yếu 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 tối thiểu trong huyết thanh cần để đạt hiệu quả điều trị là 40-50 mg/l, với biên độ trong khoảng 40 và 100 mg/l. Nếu thực sự cần đạt nồng độ thuốc cao hơn mức này, các lợi ích mong đợi phải vượt trội hơn nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoại ý, nhất là các tác dụng ngoại ý phụ thuộc liều dùng. Tuy nhiên, những nồng độ duy trì 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 mạnh với protein huyết tương. 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-oxi hóa.
- Valproat có thể được thẩm tách, nhưng thẩm tách máu chỉ ảnh hưởng lên phần tự do của valproat (khoảng 10%).

Tương phản với các thuốc trị động kinh khác, valproat không gây cảm ứng với các men thuốc hệ thống chuyển hoá cytochrome P450, do đó thuốc này không làm thúc đẩy sự chuyển hoá phân cắt của mình, hoặc của các chất thuốc khác như là estrogen, progesteron và các thuốc chống đông máu dạng uống.

So sánh với dạng kháng acid dạ dày của natri valproat, dạng phóng thích kéo dài với liều tương đương có các đặc điểm:

- không có thời gian hấp thu tiềm ẩn;
- hấp thu kéo dài;
- khả dụng sinh học như nhau;
- nồng độ thuốc tự do và nồng độ đỉnh trong huyết tương cũng thấp hơn (Cmax giảm khoảng 25% nhưng có mức nồng độ cao tương đối ổn định từ giờ thứ 4 đến giờ thứ 14 sau uống thuốc); việc làm mất đỉnh nhọn của nồng độ tối đa trong huyết tương giúp đạt được một nồng độ acid valproic ổn định và phân bố đều hơn trong suốt 24 giờ; sau khi dùng 2 lần/ngày cùng một liều đã cho, độ lớn của biến độ thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi một nửa.
- liều dùng và các nồng độ thuốc trong huyết tương (tổng lượng thuốc và nồng độ thuốc tự do) có tương quan tuyến tính hơn.

#### QUÁ LIỀU:

Nếu uống nhầm nhiều hơn số viên thuốc Depakine Chrono cần thiết, thông báo ngay cho bác sĩ hay một khoa cấp cứu. Dấu hiệu của quá liều thuốc cấp tính với lượng lớn thường gặp là hôn mê, kèm theo giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, suy giảm hô hấp, nhiễm toan chuyển hóa, và tụt huyết áp hoặc trụy tuần hoàn/sốc.

Đã xảy ra tử vong sau đó trong các trường hợp quá liều lượng lớn; tuy vậy, các kết cục thuận lợi thường gặp hơn.

Tuy nhiên các triệu chứng có thể thay đổi và các cơn bệnh đã được báo cáo với những nồng độ thuốc rất cao trong huyết tương. Các trường hợp tăng áp lực nội sọ liên quan đến phù não đã được báo cáo. Khi uống quá liều, thành phần Natri chứa trong các chế phẩm của valproat có thể dẫn đến tăng Natri máu.

Xử trí các trường hợp quá liều cần làm tại bệnh viện là điều trị triệu chứng: làm trống dạ dày khi còn hữu dụng cho tới 10-12 giờ sau uống quá liều, và theo dõi chức năng hô hấp – tim mạch.

Dùng naloxon có thể thành công trong một số trường hợp cá biệt. Trong trường hợp quá liều với lượng lớn, thẩm tách máu và lọc máu ngoài thận có thể thành công.

#### BẢO QUẢN:

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

Không được dùng thuốc quá thời hạn sử dụng có ghi bên ngoài hộp thuốc. Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C và tránh ẩm.

Không vứt bỏ thuốc vào nước thải hoặc thùng rác 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 Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave  
33565 Carbon Blanc cedex, Pháp

**NGÀY DUYỆT NỘI DUNG TOA THUỐC:** 12/2016

#### 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 mà là nhiều thể loại bệnh động kinh khác nhau.

Tương tự, không chỉ có một thuốc mà là nhiều phương 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.

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

742548  
157/210-TC  
6078

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Rất thường gặp ( $\geq 10\%$ ); Thường gặp ( $\geq 1$  và  $< 10\%$ ); Ít gặp ( $\geq 0,1$  và  $< 1\%$ ); Hiếm gặp ( $\geq 0,01$  và  $< 0,1\%$ ); Rất hiếm gặp ( $< 0,01\%$ ); Chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

- Dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển (xem phần 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)
- 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:

- 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.

- Rối loạn hệ thần kinh:

- Rất thường gặp: chóng run lắc.
- Thường gặp: rối loạn ngoại tháp, trạng thái sững sờ\*, ngủ gà, chứng co giật\*\*, suy giảm trí nhớ, đau đầu, giập nhân cầu, chóng mặt có thể xảy ra một vài phút sau khi nằm tĩnh mạch, và tự hết trong vòng một vài phút.
- Ít gặp: hôn mê\*, bệnh não\*, ngủ lịm\* (xem bên dưới), chứng parkinson có khả hồi, mất điều hòa động tác, đi cảm.
- Hiếm gặp: chứng mất trí đi kèm với teo não có khả hồi, rối loạn nhận thức.  
\*Trạng thái sững sờ và chứng ngủ lịm đôi khi dẫn đến hôn mê/bệnh não thoáng qua; các chứng này có thể tách biệt hoặc đi kèm với sự gia tăng tần suất của chứng co giật trong khi điều trị và các chứng này giảm đi khi ngưng điều trị hoặc giảm liều thuốc sử dụng. 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: chóng điếc
- 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 nước răng (chủ yếu là tăng sản nước 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.  
\*Được thấy sau tiến tĩnh mạch một vài phút, và cũng tự hết trong vòng vài phút sau đó.
- Ít gặp: viêm tụy, đôi khi gây chết người (xem phần Cảnh báo đặc biệt)

- Rối loạn ở thận và đường tiểu:

- Ít gặp: suy thận.
- Hiếm gặp: sỏi mật, viêm thận mô kẽ, hội chứng Fanconi có khả hồi (một khiếm khuyết chức năng ở thận gần, dẫn đến tiểu ra đường, tiểu đạm, tiểu phosphat, và tiểu uric) nhưng chưa rõ cách tác động.

- Rối loạn ở da và mô dưới da:

- Thường gặp: tăng nhạy cảm, rụng tóc thoáng qua có hoặc không có liên quan đến liều thuốc dùng.
- Ít gặp: phù vi mạch, nổi ban, 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 triệu chứng toàn thân.
- Rối loạn ở cơ xương và mô liên kết:
  - Ít gặp: giảm mật độ khoáng của xương, giảm xương, loãng xương và gãy xương ở những bệnh nhân điều trị dài hạn với Depakine. Cơ chế mà Depakine ảnh hưởng đến sự chuyển hóa xương chưa được xác định.

- Hiếm gặp: lupus ban đỏ hệ thống (xem phần Thận trọng), ly giải cơ vân (xem phần Thận trọng).

- 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, hơi 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, tăng cân\*.

\*Tăng cân nên được theo dõi cẩn thận vì là một yếu tố nguy cơ của hội chứng buồng trứng đa nang (xem phần Thận trọng)

- 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 xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra, thoáng qua và không phải ngừng điều trị. Tăng amoniac máu đi kèm với các triệu chứng thần kinh đã được báo cáo, trong các trường hợp này cần cân nhắc để tiến hành các xét nghiệm thăm dò khác.

- Rối loạn tăng sinh lành tính, ác tính, không định danh (bao gồm u nang, polyp):

- Hiếm gặp: 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).
- Ít gặp: viêm mạch máu.

- 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: vô sinh ở nam giới, buồng trứng đa nang.

- Rối loạn tâm thần:

- Thường gặp: trạng thái lú lẫn, ảo giác, gây hấn\*, kích động\*, rối loạn chú ý\*.
- Hiếm gặp: hành vi bất thường\*, tăng hoạt động do tâm thần vận động\*, rối loạn 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.

#### DƯỢC LỰC HỌC:

Thuốc trị động kinh (phân loại ATC: N03AG01)

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

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

Các nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm trên valproat đưa ra giả thuyết về 2 loại tác động chống co giật. Tác động thứ nhất là tác động dược lý trực tiếp liên quan đến nồng độ valproat trong huyết tương và trong não. Tác động thứ hai tỏ ra là tác động gián tiếp và có lẽ liên quan đến các chất chuyển hoá của valproat còn tồn tại trong não hoặc với các thay đổi chất dẫn truyền thần kinh hoặc các tác động trực tiếp lên màng tế bào. Giả thiết được chấp nhận rộng rãi nhất là giả thuyết về acid gamma-aminobutyric (GABA), và nồng độ chất này tăng lên theo sau việc sử dụng valproat. Valproat làm giảm thời gian các pha trung gian của giấc ngủ, đồng thời làm tăng giấc ngủ chậm.

Mặc dù các rối loạn miễn dịch được ghi nhận là tương hợp ngoại lệ trong khi sử dụng Depakine Chrono, nhưng việc điều trị với Depakine Chrono phải có lợi ích vượt trội hơn so với có khả năng nguy cơ này trên những bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống.

Khi nghi ngờ có tình trạng thiếu enzym trong chuỗi trình ure, phải thực hiện các xét nghiệm thâm dò chuyển hóa trước khi điều trị với valproat bởi vì có nguy cơ tăng amoniac máu (xem phần Chống chỉ định).

Bệnh nhân phải được cảnh báo về nguy cơ tăng cân trong giai đoạn bắt đầu điều trị và cần áp dụng các chiến lược thích hợp để giảm thiểu nguy cơ này (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Bệnh nhân có thiếu enzym carnitin palmitoyl transferase (CPT) typ 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 Chrono.

Với trẻ em: nên sử dụng đơn trị liệu valproat cho trẻ dưới 3 tuổi, nhưng lợi ích tiềm năng phải nổi trội hơn nguy cơ tổn thương gan, tùy nặng trong giai đoạn bắt đầu điều trị (xem phần Cảnh báo đặc biệt). Sử dụng đồng thời với salicylate phải tránh ở trẻ em dưới 3 tuổi do nguy cơ độc tính cho gan.

Với những người suy thận: cần thiết phải giảm liều. Khi việc theo dõi nồng độ trong huyết tương có thể bị sai lệch, việc điều chỉnh liều lượng tùy vào sự theo dõi đánh giá lâm sàng.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

##### Tác động của valproat trên các thuốc khác:

- Các thuốc an thần: ức chế MAO, chống trầm cảm và thuốc nhóm benzodiazepin: Depakine Chrono có thể làm tăng tác dụng của các thuốc này, vì thế khuyến theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.
- Lithium: Depakine Chrono không ảnh hưởng lên nồng độ lithium trong huyết thanh.
- Phenobarbital: Depakine Chrono làm tăng nồng độ phenobarbital trong huyết thanh (do có tác động ức chế sự thoái giáng phenobarbital tại gan) và tác dụng an thần xảy ra, nhất là ở trẻ em. Vì thế, cần phải theo dõi lâm sàng trong 15 ngày đầu tiên nếu có điều trị phối hợp, và phải giảm liều phenobarbital ngay nếu xảy ra tác dụng an thần, việc theo dõi nồng độ phenobarbital trong huyết tương sẽ được quyết định cho phù hợp.
- Primidon: Depakine Chrono làm tăng nồng độ primidon trong huyết tương và gia tăng những tác dụng phụ do thuốc này (như là tác dụng an thần); những dấu hiệu này chấm dứt khi điều trị dài hạn. Cần theo dõi lâm sàng nhất là khi bắt đầu điều trị phối hợp và điều chỉnh liều cho phù hợp.
- Phenytoin: Depakine Chrono làm giảm nồng độ tổng của phenytoin trong huyết tương. Ngoài ra, Depakine làm tăng thể phenytoin tự do và có thể xảy ra các triệu chứng quá liều (acid valproic thay thế chỗ gắn protein huyết tương của phenytoin và làm giảm sự thoái giáng phenytoin tại gan). Vì thế cần phải theo dõi lâm sàng và phải đánh giá thể phenytoin tự do khi có đo nồng độ phenytoin trong huyết tương.
- Carbamazepin: độc tính trên lâm sàng đã được báo cáo khi sử dụng valproat cùng lúc với carbamazepin, valproat có thể làm gia tăng độc tính của carbamazepin. Cần theo dõi lâm sàng nhất là khi bắt đầu điều trị phối hợp và điều chỉnh liều cho phù hợp.
- Lamotrigin: Depakine Chrono làm giảm chuyển hóa lamotrigin và làm tăng thời gian bán thải của lamotrigin lên gần 2 lần. Sự tương tác thuốc này có thể làm tăng độc tính của lamotrigin, đặc biệt là phát ban nặng nề ở da. Cần theo dõi lâm sàng nhất là khi bắt đầu điều trị phối hợp và điều chỉnh liều (giảm liều lamotrigin) cho phù hợp.
- Zidovudin: valproat có thể làm tăng nồng độ zidovudin trong huyết tương và làm tăng độc tính của zidovudin.
- Felbamat: acid valproic có thể làm giảm độ thanh thải trung bình của felbamat lên tới 16%.

- Olanzapin: acid valproic có thể làm giảm nồng độ olanzapin trong huyết tương.
- Rufinamid: acid valproic có thể làm tăng nồng độ rufinamid trong huyết tương. Sự gia tăng này tùy thuộc vào nồng độ của acid valproic. Phải thận trọng, đặc biệt ở trẻ em, khi mà tác động này sẽ nhiều hơn so với dân số chung.

##### Tác động của các thuốc khác trên valproat:

- Các thuốc điều trị động kinh có tác động cảm ứng enzym (bao gồm phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh. Phải điều chỉnh liều lượng tùy theo đáp ứng lâm sàng và theo các nồng độ thuốc trong máu trong trường hợp có điều trị phối hợp.
- Mặt khác, phối hợp felbamat và valproat làm giảm thanh thải acid valproic từ 22-50%, hậu quả là tăng nồng độ acid valproic trong huyết tương. Liều lượng valproat sử dụng phải được giảm sút.
- Mefloquin làm tăng chuyển hóa acid valproic và có tác động gây co giật; vì thế, khi điều trị phối hợp có thể xảy ra các cơn động kinh.
- Trong trường hợp sử dụng valproat cùng lúc với những thuốc có tính gắn với protein cao (aspirin), nồng độ acid valproic ở thể tự do có thể tăng lên.
- Giám sát chặt tỷ lệ prothrombin trong trường hợp dùng các thuốc kháng đông phụ thuộc vitamin K.
- Nồng độ acid valproic trong huyết thanh có thể tăng (do hậu quả của việc giảm chuyển hóa tại gan) trong trường hợp dùng cùng lúc với cimetidin hoặc erythromycin.
- Các thuốc carbapenem (panipenem, meropenem, imipenem, ...): đã có báo cáo giảm nồng độ acid valproic trong máu khi sử dụng cùng lúc với các carbapenem, giảm tới 60-100% nồng độ của acid valproic trong vòng 2 ngày, đôi khi đi kèm với các cơn co giật. Do khởi phát nhanh và mức độ giảm nhiều nên phải tránh sử dụng cùng lúc thuốc carbapenem trên những bệnh nhân đã được điều trị ổn định với acid valproic. Nếu không tránh được việc sử dụng các thuốc carbapenem, thì phải theo dõi chặt nồng độ valproat trong máu.
- Rifampicin có thể làm giảm nồng độ acid valproic trong máu, từ đó mất tác dụng điều trị. Vì vậy, có thể cần điều chỉnh liều valproat khi sử dụng cùng lúc với rifampicin.
- Các thuốc ức chế protease: khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế protease như lopinavir, ritonavir làm giảm nồng độ valproat huyết tương.
- Cholestyramin: khi sử dụng đồng thời cholestyramin làm giảm nồng độ valproat huyết tương.

##### Các tương tác thuốc khác:

- Sử dụng cùng lúc valproat với topiramate hoặc acetazolamid có thể đi kèm với bệnh não và/hoặc tăng amoniac trong máu. Những bệnh nhân nào điều trị phối hợp hai thuốc này phải được theo dõi sát các dấu hiệu và triệu chứng bệnh não do tăng amoniac trong máu.
- Quetiapin: sử dụng cùng lúc với valproat có thể làm tăng nguy cơ giảm các tế bào bạch cầu.
- Valproat thường không có tác động cảm ứng enzym, do vậy, valproat không làm giảm hiệu quả của các thuốc loại oestrogenestative ở những phụ nữ đang sử dụng thuốc ngừa thai hormon.

Báo cho bác sĩ biết tất cả các thuốc bạn hoặc con bạn đang dùng hoặc mới vừa dùng, kể cả những thuốc không cần kê đơn.

##### 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 cơ 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 Chrono:

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

### Tổn thương gan nặng:

#### - Tần suất gặp:

Rất hiếm khi gặp và được báo cáo, tổn thương gan nặng đôi khi gây tử vong. Kinh nghiệm cho thấy nhóm bệnh nhân nguy cơ, đặc biệt ở những trường hợp điều trị phù hợp các thuốc trị động kinh, nhất là ở trẻ nhỏ và trẻ em dưới 3 tuổi có các cơn động kinh thể nặng, chậm phát triển tâm thần và/hoặc có bệnh thoái hóa hoặc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Sau 3 tuổi đời, nguy cơ này giảm rõ rệt và ngày càng giảm dần theo tuổi. Trong hầu hết các trường hợp, các tổn thương gan nặng xảy ra trong 6 tháng đầu tiên của điều trị.

#### - Các dấu hiệu gợi ý:

Chẩn đoán sớm chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng. Cụ thể là cần chú ý đến các tình trạng có thể đi trước triệu chứng vàng da hoặc vàng mắt sau đây, nhất là ở nhóm bệnh nhân nguy cơ:

- Không có triệu chứng rõ ràng cụ thể, thường khởi phát đột ngột, như mệt mỏi, chán ăn, ngủ li bì, buồn ngủ, đôi khi đi kèm với nôn ói lặp lại và đau bụng.
- Tái phát các cơn động kinh trên những bệnh nhân động kinh.

Các bệnh nhân (hoặc người thân của bệnh nhân nhi) phải được hướng dẫn để báo cho bác sĩ khi xảy ra các dấu hiệu này. Phải tiến hành ngay các xét nghiệm thăm dò bao gồm cả việc khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá chức năng gan.

#### - Phát hiện:

Phải thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi điều trị và sau đó làm định kỳ trong 6 tháng đầu tiên của điều trị. Trong số các xét nghiệm thông thường, các xét nghiệm phản ánh sự tổng hợp protein, đặc biệt là tỷ lệ prothrombin sẽ liên quan nhiều nhất. Việc xác nhận có tỷ lệ prothrombin thấp bất thường, nhất là khi đi kèm với các bất thường về sinh hóa (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 Chrono. 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 khi xảy ra, nhưng viêm tụy nặng, có thể gây tử vong, đã được báo cáo. Trẻ em ít tuổi có nguy cơ đặc biệt nhưng nguy cơ này giảm đi theo số tuổi đời gia tăng. Các yếu tố nguy cơ khác có thể là cơn động kinh thể loại nặng, có tổn hại về thần kinh, hoặc điều trị thuốc chống co giật. Suy gan có kèm viêm tụy làm gia tăng nguy cơ có kết cục tử vong.

Các bệnh nhân có trải qua đau bụng cấp tính phải được khám bệnh ngay. Trong trường hợp viêm tụy, phải ngừng điều trị với valproat.

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

- Không được dùng Depakine Chrono ở bé gái, trẻ vị thành niên, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp điều trị khác không hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp thuốc bởi vì valproat có nhiều khả năng gây quái thai và nguy cơ gây rối loạn phát triển ở trẻ-từng phơi nhiễm với valproat từ khi còn trong bụng mẹ. Bác sĩ phải tái đánh giá cần thận lợi ích và nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân, khi bệnh nhân nhi đến tuổi dậy thì, và tái đánh giá liên ngay khi người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được điều trị bằng valproat lại 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 Chrono trong thai kỳ (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 bổ sung dành cho bệnh nhân giúp bệnh nhân 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 người 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 thời kỳ mang thai, nhất là nguy cơ gây quái thai và nguy cơ rối loạn phát triển của thai nhi.
- 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 bệnh nhân nữ 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 bởi một bác sĩ có kinh nghiệm điều trị bệnh động kinh hoặc rối loạn lưỡng cực.

### Có ý tưởng hoặc toan tính tự tử:

Tình trạng có ý tưởng hoặc toan tính tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân có sử dụng các thuốc trị động kinh trong một vài chỉ định. Một phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng với giả dược cho các thuốc trị động kinh cũng cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có ý tưởng hoặc toan tính tự tử. Cơ chế tác động này chưa được biết rõ.

Vì thế, các bệnh nhân cần được giám sát về các dấu hiệu có ý tưởng hoặc toan tính tự tử và cần nhắc các điều trị thích hợp. Bệnh nhân (hoặc người chăm sóc cho bệnh nhân) phải được khuyến khích tìm kiếm trợ giúp y khoa ngay nếu thấy xuất hiện các dấu hiệu có ý tưởng hoặc toan tính tự tử.

### Các kháng sinh carbapenem:

Khuyến khích dùng đồng thời natri valproat và các kháng sinh carbapenem (xem phần Tương tác thuốc).

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

Valproat có thể kích hoạt hoặc làm nặng hơn các triệu chứng lâm sàng ở các bệnh lý tiềm tàng của ty thể gây ra bởi các đột biến ADN ở ty thể cũng như ở gen quy định enzym polymerase  $\gamma$  (POLG) ở ty thể mã hóa cho nhân. 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 ty 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, giết cơ), bệnh cảnh trạng thái động kinh, chậm phát triển, trì trệ tâm thần vận động, bệnh lý sợi trục của thần kinh vận động – cảm giác, mất điều hòa động tác do tiểu não hoặc bệnh cơ, giật nhãn cầu, hoặc đau đầu vận mạch nặng với các dấu tiền triệu ở vùng chẩm. Phải thực hiện các thử nghiệm về đột biến POLG tùy theo thực hành lâm sàng hiện hành để đánh giá chẩn đoán các rối loạn nêu trên (xem phần Chống chỉ định).

### **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). Như với hầu hết các thuốc điều trị động kinh, có thể ghi nhận tăng nhẹ các enzym gan, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị thuốc, các dấu hiệu này tách biệt và thoáng qua. Trên những bệnh nhân này khuyến khích nên xét nghiệm sinh hóa thêm (bao gồm tỷ lệ prothrombin), cần cần nhắc điều chỉnh liều cho phù hợp và lặp lại các xét nghiệm khi cần thiết.

Các xét nghiệm máu (công thức máu, bao gồm đếm tiểu cầu, thời gian máu chảy) được khuyến khích làm trước khi bắt đầu điều trị hoặc trước khi phẫu thuật, hoặc trong các trường hợp có vết bầm hoặc chảy máu tự phát (xem phần Tác dụng không mong muốn).

#### **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 đồng 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 đời tương tự trẻ 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 phải 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).

Mức 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 phức độ 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 Chrono 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 Chrono hoặc khi người phụ nữ độ tuổi sinh sản có tiềm năng điều trị với Depakine Chrono 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 Chrono phải được đánh giá lại với bất cứ chỉ định nào:

- Với chỉ định rối loạn lưỡng cực, phải cân nhắc việc chăm sóc điều trị Depakine Chrono.

- 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 nhắc giữa lợi ích và nguy cơ xa hơn nữa và tiếp tục điều trị Depakine Chrono trong thời kỳ mang thai, thì khuyến khích sử dụng thuốc này 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 (đặc biệt là, sự di chuyển của tinh trùng bị giảm). 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 Chrono 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 thì 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:**

Thuốc có chứa 47 mg natri trong mỗi viên thuốc. Bệnh nhân cần lưu ý nếu phải theo chế độ ăn kiêng ít muối.

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## Depakine® Chrono 500 mg

Acid valproic và natri valproat  
Viên nén bao phim phóng thích kéo dài

### THUỐC ĐỌC

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 có bất kỳ thắc mắc nào hoặc không chắc chắn về bất kỳ điều gì, xin hỏi bác sĩ hay dược sĩ để biết thêm thông tin.
- 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 (333,00 mg), acid valproic (145,00 mg)  
hàm lượng tương đương với natri valproat (500,00 mg) cho 1 viên  
nén bao phim phóng thích kéo dài.

**Tá dược:** ethyl cellulose 20 mPa.s, hypromellose 3000 mPa.s,  
colloidal silica khan, colloidal silica ngâm nước, natri saccharin,  
hypromellose 6mPa.s, macrogol 6000, polyacrylate 40% chất  
phân tán (Eudragit® E30D), talc, titan dioxide.

### DẠNG BẢO CHẾ VÀ TRÌNH BÀY

Viên nén bao phim phóng thích kéo dài.  
Hộp 1 lọ polypropylene, chứa 30 viên nén bao phim phóng thích  
kéo dài.

### CHỈ ĐỊNH

- **Động kinh:** Điều trị các thể động kinh khác nhau ở người lớn  
và trẻ em trên 6 tuổi và cân nặng trên 20 kg.
- **Hung cảm:** Điều trị và dự phòng hung cảm trong các rối loạn  
cảm xúc lưỡng cực.

### LIỀU DÙNG, ĐƯƠNG DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

##### • **Động kinh:**

Được sử dụng với người lớn và trẻ em trên 6 tuổi và nặng  
trên 20 kg.

Dạng bào chế này không phù hợp với trẻ em dưới 6 tuổi vì nguy  
cơ gây tắc nghẽn khi uống thuốc. Hiện nay đã có những dạng  
thuốc thích hợp hơn dành cho trẻ em.

Liều dùng hàng ngày do bác sĩ quyết định và chỉ định cho từng  
ca nhân. Dùng thuốc 1-2 lần/ngày, tốt nhất là trong bữa ăn. Nếu  
bệnh của bạn được kiểm soát tốt nhờ điều trị, bác sĩ có thể kê  
đơn cho dùng 1 lần/ngày.

##### **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, tức là  
từ 20-30 mg/kg/ngày. Các trường hợp không kiểm soát được cơn  
bệnh với khoảng liều này, có thể tăng liều lượng dùng đến  
2500 mg/ngày.

##### **Trẻ em có cân nặng trên 20 kg:**

Liều khởi đầu nên là 400 mg/ngày (bắt 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:**

Dạng bào chế Depakine® Chrono không phù hợp cho nhóm đối  
tượng bệnh nhân này, do kích thước của viên thuốc cũng như nhu  
cầu cần phải chỉnh tăng liều. Có những dạng thuốc khác  
(ví dụ, dung dịch uống) thích hợp hơn.

**Người cao tuổi:** Liều cần được xác định dựa vào việc kiểm soát  
các cơn động kinh.

Liều hàng ngày được xác định tùy theo tuổi và cân nặng của bệnh  
nhân; tuy nhiên, phải tính đến sự nhạy cảm khác nhau rõ rệt của  
từng người đối với valproat.

##### • **Hung cảm:**

Liều khởi đầu khuyến nghị là 20 mg/kg/ngày. 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. Trong các trường  
hợp ngoại lệ, có thể tăng liều nhưng không vượt quá 3000 mg/ngày.  
Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng lâm sàng của  
từng người bệnh. Điều trị dự phòng nên được thiết lập theo đáp  
ứng của từng người bệnh với mức 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.

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

Valproat 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 & cho con bú mẹ). Cần  
bằng lợi ích – nguy cơ của thuốc nên được đánh giá cẩn thận  
trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân. Tốt nhất nên kê  
đơn valproat dưới dạng đơn trị liệu và dùng mức liều thấp nhất  
có hiệu quả. Nếu có thể, nên sử dụng dạng phóng thích kéo dài  
để tránh tăng cao nồng độ đỉnh trong huyết tương. Liều hàng ngày  
nên được chia ít nhất thành 2 liều đơn.

### Đường dùng và Cách dùng

Dùng đường uống.

Nuốt trọn viên thuốc với nhiều nước. Không được nghiền nát hay nhai.  
Viên thuốc có khắc vạch ở giữa, nên có thể dễ dàng chia đôi viên thuốc nếu cần.

### Thời gian trị liệu

Không được ngưng điều trị mà không hỏi ý kiến của bác sĩ.

### Xử lý trong trường hợp quên dùng một hoặc nhiều liều

Không dùng gấp đôi liều để bù cho liều đã quên uống trước đó.

### Nguy cơ khi ngưng dùng thuốc Depakine Chrono

Không được ngưng điều trị thuốc mà không hỏi ý kiến của bác sĩ.  
Việc ngưng dùng thuốc Depakine Chrono 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 DÙNG THEO TOA THUỐC CỦA BÁC SĨ

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

- Di ứng với hoạt chất chính của thuốc (natri valproat), hoặc một  
trong các thành phần của thuốc.
- Di ứng với các hoạt chất cùng loại với valproate (divalproat,  
valpromide).
- Bệnh gan (viêm gan cấp tính hoặc mạn tính).
- Tiền sử cá nhân hay gia đình có bệnh gan nặng, nhất là khi có  
liên quan đến thuốc.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin gan (bệnh gan do di truyền).
- Rối loạn chu trình chuyển hóa urê.
- Bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có bệnh về ty thể.

### CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Phải cẩn thận khi uống Depakine Chrono 500 mg viên bao  
phóng thích kéo dài:

Rất hiếm khi xảy ra, nhưng Depakine Chrono có thể gây tổn  
thương gan (viêm gan) hoặc tụy (viêm tụy) nguy kịch đến tính  
mạng cho người bệnh.

Bác sĩ sẽ cho xét nghiệm máu để thường xuyên theo dõi chức  
năng gan, nhất là trong 6 tháng đầu tiên của điều trị.

Báo ngay cho bác sĩ biết khi thấy xuất hiện các dấu hiệu sau:

- Một đợt ngất, chán ăn, kiết sức, ngủ lịm, buồn ngủ.
- Nôn ói nhiều lần, đau vùng thượng vị hoặc đau bụng; vàng  
da hoặc mắt.
- Tái xuất hiện các cơn động kinh mặc dù đã được điều trị đúng  
cách.