



ĐIỂM TIN THÔNG TIN THUỐC - CẢNH GIÁC DƯỢC

NGUY CƠ GẶP PHẢN ỨNG CÓ HẠI NGHIÊM TRỌNG TRÊN THẬN VÀ ĐƯỜNG TIÊU HÓA KHI SỬ DỤNG CHẾ PHẨM PHỐI HỢP CHỨA CODEIN VÀ IBUPROFEN: CẢNH BÁO TỪ EMA (CHÂU ÂU)

Nguồn: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>
Điểm tin: Nguyễn Phương Thảo,
Nguyễn Lê Phương Nga, Nguyễn Thị Tuyền

Thuốc chứa codein và ibuprofen là dạng phối hợp hai hoạt chất cùng có tác dụng giảm đau, trong đó, codein thuộc nhóm opioid và ibuprofen thuộc nhóm các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Sử dụng liên tục chế phẩm phối hợp codein và ibuprofen dẫn đến phụ thuộc (nghiện thuốc) và lạm dụng thuốc do có thành phần codein.

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC) đã đánh giá một số trường hợp độc tính trên thận, tiêu hóa và chuyển hóa được báo cáo liên quan đến lạm dụng và phụ thuộc vào thuốc chứa phối hợp codein và ibuprofen, trong đó một số trường hợp đã tử vong.

PRAC phát hiện khi sử dụng thuốc với liều cao hơn liều khuyến cáo hoặc sử dụng trong thời gian dài hơn, các thuốc này có thể gây tổn thương thận, ngăn cản thận đào thải axit từ máu ra nước tiểu (toan hóa ống thận). Tổn thương thận cũng có thể làm giảm nồng độ kali máu (hạ kali máu) dẫn đến các triệu chứng như yếu cơ hay chóng mặt. Do đó, cần bổ sung toan hóa ống thận và hạ kali máu vào mục phản ứng có hại của Tờ Hướng dẫn sử dụng.

Do các chế phẩm chứa phối hợp codein và ibuprofen được cấp phép ở cấp quốc gia, PRAC đã thống nhất thông điệp chính mà các Cơ quan Quản lý Dược phẩm thành viên có

thẩm quyền có thể sử dụng để truyền thông các nhân viên y tế và để thông tin cho bệnh nhân về dấu hiệu của việc lạm dụng và phụ thuộc thuốc, cũng như nguy cơ xuất hiện phản ứng có hại nghiêm trọng. Bệnh nhân cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu muốn sử dụng chế phẩm phối hợp codein và ibuprofen trong thời gian kéo dài và/hoặc với liều cao hơn liều khuyến cáo.

PRAC cũng lưu ý rằng có một số loại thuốc chứa codein và ibuprofen đang lưu hành dưới dạng thuốc không cần kê đơn tại Châu Âu. Hầu hết các trường hợp báo cáo được ghi nhận với dạng thuốc này, do đó, PRAC cho rằng kê đơn thuốc sẽ là biện pháp giảm thiểu rủi ro hiệu quả nhất để giảm phản ứng có hại liên quan đến việc lạm dụng và phụ thuộc các chế phẩm này.

THAY ĐỔI ĐIỀU KIỆN KÊ ĐƠN VÀ CẤP PHÁT CÁC THUỐC CHỨA TOPIRAMAT: THÔNG BÁO TỪ ANSM (PHÁP)

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-contenant-du-topiramate-epitomax-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
Điểm tin: Phùng Ngọc Mai,
Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Tuyền

Thông tin dành cho các chuyên gia về thần kinh, nhi khoa, tâm thần, bác sĩ đa khoa, bác sĩ sản phụ khoa, nữ hộ sinh, Trung tâm điều trị và chăm sóc giảm nhẹ, Trung tâm bảo vệ bà mẹ và trẻ em, dược sĩ bệnh viện và dược sĩ nhà thuốc.

Nhằm hạn chế các nguy cơ liên quan đến phơi nhiễm topiramate trong thai kỳ, ANSM đã yêu cầu bổ sung các điều kiện kê đơn và cấp phát thuốc này trên bệnh nhân trẻ em gái,



thanh thiếu niên, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai, cụ thể như sau:

- Đơn thuốc đầu tiên hàng năm cần được chỉ định bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh hoặc nhi khoa.

- Đơn thuốc có thể được gia hạn bởi các bác sĩ khác trong thời gian giữa 2 đợt sử dụng thuốc.

- Thỏa thuận điều trị lần kê đơn đầu tiên và sau đó định kỳ mỗi năm một lần cần có xác nhận của người bệnh.

- Dược sĩ chỉ cấp phát thuốc sau khi bệnh nhân xuất trình thỏa thuận điều trị có chữ ký của bệnh nhân và bác sĩ thần kinh/bác sĩ nhi khoa.

Các điều chỉnh này có hiệu lực từ ngày 02/11/2022 đối với trường hợp bắt đầu điều trị và từ ngày 02/05/2023 đối với trường hợp đang điều trị bằng topiramate.

Cần lưu ý nhắc nhở bệnh nhân liên quan đến gặp bác sĩ chuyên khoa thần kinh hoặc nhi khoa.

Ngày 31/05/2022, tạp chí JAMA Neurol đã công bố kết quả của một nghiên cứu dịch tễ học được thực hiện trên đối tượng trẻ em phơi nhiễm thuốc chống động kinh trong thai kỳ ở Scandinavia. Kết quả nghiên cứu này nêu bật nguy cơ xuất hiện các rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ em có mẹ bị động kinh sử dụng topiramate đơn trị liệu khi mang thai, so với trẻ em có mẹ bị động kinh không sử dụng thuốc chống động kinh trong thai kỳ. Ngoại suy từ kết quả nghiên cứu trên có thể ước tính được đối với người Pháp: (1) Nguy cơ xuất hiện các rối loạn phổ tự kỷ từ 2% đến 6 %; (2) Nguy cơ xuất hiện khuyết tật trí tuệ từ 1 % đến 8 %.

Ngoài ra, topiramate là thuốc có khả năng gây các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khác cao gấp 3 lần, bao gồm biểu hiện sứt môi và hở vòm miệng, lỗ tiểu đóng thấp và tật đầu nhỏ bẩm sinh. Các nghiên cứu mới nhất cho thấy nguy cơ mắc các dị tật nghiêm trọng lên đến 8,2 %.

Thận trọng khi điều trị bằng topiramate

trong thời kỳ mang thai và trên phụ nữ ở độ tuổi sinh sản không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả:

- Chống chỉ định trong dự phòng chứng đau nửa đầu;

- Chống chỉ định trong bệnh động kinh trừ trường hợp cấp bách;

- Chống chỉ định sử dụng trong trường hợp ngoài giấy phép lưu hành;

Cơ quan quản lý Dược phẩm Pháp yêu cầu:

- Các công ty sản xuất chế phẩm chứa topiramate cần cung cấp cho bác sĩ các mẫu đơn thỏa thuận điều trị.

- Bác sĩ thần kinh hoặc bác sĩ nhi khoa kê đơn topiramate cần ký vào đơn thỏa thuận điều trị và đồng thời đơn này cũng phải được bệnh nhân (hoặc người đại diện hợp pháp của họ) ký định kỳ hàng năm:

- + Từ ngày 2/11/2022 đối với tất cả các trường hợp bắt đầu điều trị bằng topiramate.

- + Từ ngày 2/5/2023 đối với các trường hợp đang điều trị bằng topiramate. Bác sĩ kê đơn có trách nhiệm thông báo cho bệnh nhân và đảm bảo rằng họ hiểu rõ về các nguy cơ dị tật bẩm sinh và nguy cơ tiềm ẩn về rối loạn phát triển thần kinh khi sử dụng các thuốc chứa topiramate.

- Dược sĩ cần kiểm tra các đơn thỏa thuận điều trị hàng năm của đơn thuốc ban đầu đã được chỉ định bởi bác sĩ nhi khoa hoặc bác sĩ thần kinh trước khi cấp phát thuốc từ ngày 2/11/2022 đối với việc bắt đầu điều trị và ngày 2/5/2023 đối với các trường hợp đang điều trị bằng topiramate.

- Các bác sĩ cần thông báo định kỳ, có hệ thống cho bệnh nhân được điều trị bằng topiramate (hoặc người đại diện hợp pháp của họ), tất cả các độ tuổi và chỉ định liên quan, đồng thời đảm bảo rằng họ hiểu rõ về các nguy cơ dị tật và nguy cơ tiềm ẩn về rối loạn phát triển thần kinh đối với thai nhi khi sử dụng thuốc trong thai kỳ.

Báo cáo ngay tất cả các phản ứng bất lợi nghi ngờ do thuốc cho Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc.



BIỆN PHÁP GIẢM THIỂU NGUY CƠ SUY HÔ HẤP VÀ SEPSIS KHI SỬ DỤNG THUỐC CHỨA TERLIPRESSIN: KHUYẾN NGHỊ TỪ EMA (CHÂU ÂU)

Nguồn: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-recommendations-terlipressin-containing-medicines-treatment-hepatorenal-syndrome>

Điểm tin: Đặng Thùy Tiên, Lê Đình Văn,
Nguyễn Thị Tuyền

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược Châu Âu (PRAC) khuyến nghị thực hiện các biện pháp mới để giảm nguy cơ suy hô hấp (tình trạng khó thở nặng có thể đe dọa tính mạng) và sepsis (tình trạng nhiễm khuẩn và độc tố vi khuẩn dẫn đến tổn thương các cơ quan) khi sử dụng thuốc chứa terlipressin trên bệnh nhân mắc hội chứng gan thận typ 1 (HRS-1).

Các biện pháp mới bao gồm cập nhật chống chỉ định thuốc chứa terlipressin đối với điều trị đợt cấp trong bệnh suy gan mạn tính hoặc suy thận tiến triển trong tở Hường dẫn sử dụng. Bệnh nhân có vấn đề về hô hấp nên được điều trị để kiểm soát tình trạng hô hấp trước khi bắt đầu sử dụng terlipressin. Ngoài ra, trong và sau quá trình điều trị, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp, nhiễm khuẩn trên bệnh nhân.

Để giảm nguy cơ gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng, nhân viên y tế nên cân nhắc việc truyền liên tục (nhỏ giọt) thuốc có chứa terlipressin thay vì tiêm bolus (tiêm đủ liều trong một lần).

Các khuyến cáo dựa vào việc xem xét dữ liệu có sẵn của PRAC, bao gồm một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân HRS-1. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân được điều trị bằng thuốc có chứa terlipressin trong vòng 90 ngày kể từ khi sử dụng liều đầu tiên có nhiều khả năng bị rối loạn hô hấp và tử vong hơn nhóm sử dụng giả dược.

Mặc dù suy hô hấp là một phản ứng có hại đã được biết của terlipressin, tuy nhiên, tần suất suy hô hấp trong nghiên cứu cao hơn (11%) so với tỷ lệ trong tở Hường dẫn sử dụng thuốc. Ngoài ra, nghiên cứu ghi nhận có 7% trường hợp mắc sepsis trong nhóm sử dụng terlipressin, trong khi đó không ghi nhận bệnh nhân mắc tình trạng này ở nhóm giả dược.

Tuy vậy, dữ liệu còn tồn tại một số hạn chế, như sự khác biệt về cách sử dụng terlipressin trong các thử nghiệm lâm sàng so với trong thực hành lâm sàng. Sau khi xem xét những hạn chế này cùng với các dữ liệu có sẵn khác và tham khảo ý kiến các nhân viên y tế có chuyên môn về hội chứng gan thận, PRAC kết luận rằng cần có các biện pháp mới để duy trì lợi ích của việc sử dụng các thuốc chứa terlipressin so với nguy cơ của thuốc.

Thông tin cho bệnh nhân

- Nguy cơ suy hô hấp (tình trạng khó thở nặng có thể đe dọa tính mạng) cao hơn mức đã biết được báo cáo khi sử dụng các thuốc chứa terlipressin để điều trị hội chứng gan thận typ 1 (HRS-1). Bên cạnh đó, nguy cơ sepsis (tình trạng vi khuẩn và độc tố của chúng lưu thông trong máu dẫn đến tổn thương các cơ quan) mới cũng được ghi nhận khi điều trị bằng terlipressin. Do đó, một số biện pháp giảm thiểu nguy cơ đã được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) khuyến nghị.
- Không sử dụng thuốc chứa terlipressin để điều trị HRS-1 đối với bệnh nhân suy thận tiến triển và các đợt cấp của bệnh lý gan mạn tính (bệnh đột ngột diễn biến trầm trọng) trừ khi thực sự cần thiết.
- Bệnh nhân có vấn đề về hô hấp nên được điều trị kiểm soát tình trạng hô hấp trước khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc chứa terlipressin.
- Bệnh nhân cần được theo dõi tình trạng suy hô hấp và nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu và trong quá trình điều trị, và cần được xử lý khi cần thiết.



- Liệu pháp truyền liên tục được khuyến nghị thay thế cho tiêm bolus (tiêm đủ liều trong một lần).
- Khi có bản khoản việc sử dụng thuốc, bệnh nhân nên trao đổi thêm với chuyên gia y tế.

Thông tin cho nhân viên y tế

- Nguy cơ suy hô hấp cao hơn mức đã biết được báo cáo khi sử dụng thuốc có chứa terlipressin để điều trị hội chứng gan thận typ 1 (HRS-1). Ngoài ra nguy cơ sepsis mới cũng được ghi nhận khi sử dụng thuốc chứa terlipressin để điều trị HRS-1
- Chống chỉ định dùng thuốc chứa terlipressin cho người có rối loạn chức năng thận tiến triển (creatin huyết thanh $\geq 442\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)); các đợt cấp của suy gan mạn tính độ 3; bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) có điểm MELD ≥ 39 , chỉ dùng terlipressin khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.
- Kiểm soát khởi phát cơn khó thở hoặc các bệnh hô hấp nghiêm trọng trên bệnh nhân trước khi điều trị bằng thuốc chứa terlipressin và theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Nếu xuất hiện các triệu chứng hô hấp, cần nhắc giảm liều albumin người. Ngừng sử dụng terlipressin nếu xuất hiện các triệu chứng nghiêm trọng.
- Theo dõi chặt chẽ triệu chứng nhiễm khuẩn trên bệnh nhân.
- Cần nhắc truyền tĩnh mạch liên tục các thuốc chứa terlipressin thay cho tiêm bolus để giảm nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng.

Thông tin thêm về thuốc

Terlipressin là một chất tương tự vasopressin nên gây co mạch máu trong cơ thể, đặc biệt những mạch cung cấp cho các cơ quan trong ổ bụng. Ở bệnh nhân HRS-1, tình trạng suy gan làm tăng áp lực mạch máu trong gan khiến mạch bị giãn và giảm tưới máu đến thận. Terlipressin gây co mạch nên tăng cung cấp máu cho các cơ quan trong ổ bụng, khôi phục lưu lượng máu đến thận, do đó cải thiện chức năng thận.

NGỪNG LƯU HÀNH DỊCH TRUYỀN HYDROXYETHYL-STARCH: THÔNG BÁO TỪ ANSM (PHÁP)

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-dhydroxyethylamidon-hea-v-suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-amm>

Điểm tin: Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang, Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Thị Tuyền

Thông tin cho bác sĩ gây mê hồi sức, Bác sĩ tại Khoa Hồi sức tích cực, Khoa Cấp cứu, Khoa Bỏng, Khoa Sản, Khoa Thận Tiết niệu, Khoa Chấn thương chỉnh hình, Dược sĩ bệnh viện và Điều dưỡng tại các khoa này.

- Dừng cấp phép lưu hành dịch truyền chứa hydroxyethyl starch (HES) tại Pháp và thu hồi tất cả các lô chế phẩm còn lưu hành từ ngày 03/10/2022.
- Nhân viên y tế nên dừng sử dụng dịch truyền HES và cần nhắc lựa chọn các liệu pháp điều trị thay thế phù hợp với khuyến cáo hiện hành.
- Năm 2013, chỉ định dịch truyền HES đã bị hạn chế do gia tăng nguy cơ gây tổn thương thận và tử vong trên một số quần thể bệnh nhân.
- Dù đã có nhiều biện pháp giảm thiểu rủi ro trên nhóm bệnh nhân dễ gặp biến cố nghiêm trọng, kết quả cuối cùng của nghiên cứu đánh giá sử dụng dịch truyền HES chỉ ra rằng việc kê đơn thuốc này không tuân thủ điều kiện cấp phép lưu hành, bao gồm thông tin về chống chỉ định.
- Không có các biện pháp khác để cải thiện hơn nữa việc tuân thủ chỉ định và giảm thiểu rủi ro.

Nguy cơ về tính an toàn của dịch truyền HES

Dịch truyền tĩnh mạch chứa HES là dung dịch keo nhân tạo, được chỉ định để điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp tính



khi chỉ sử dụng dịch truyền bù nước và điện giải là không đủ hiệu quả.

Trong vài năm gần đây, Châu Âu đã triển khai các nghiên cứu để đánh giá cân bằng lợi ích/rủi ro khi sử dụng chế phẩm chứa HES.

Vào tháng 10/2013, tính an toàn của dịch truyền HES đã được đánh giá lại dựa trên kết quả của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Kết quả cho thấy nguy cơ tổn thương thận và tử vong cao hơn ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc bệnh nhân nặng. Do đó, cần hạn chế việc sử dụng dịch truyền chứa HES theo các chỉ định hiện hành. Thông tin về thuốc này được cập nhật, bao gồm chống chỉ định và các cảnh báo mới.

Vào tháng 10/2017, kết quả bổ sung từ hai nghiên cứu sử dụng thuốc đã chỉ ra những lo ngại vì các biện pháp hạn chế chính không được tuân thủ trong thực hành lâm sàng. Hơn nữa, dịch truyền HES vẫn được sử dụng ở bệnh nhân chống chỉ định.

Năm 2018, một số biện pháp giảm thiểu nguy cơ bổ sung đã được đưa ra nhằm tăng cường việc tuân thủ chỉ định, đặc biệt là chỉ cấp phát dịch truyền HES cho các bệnh viện/trung tâm nơi nhân viên y tế đã tham gia khóa đào tạo bắt buộc về các điều kiện sử dụng sản phẩm.

Ngoài ra, trên bao bì thuốc này cũng bổ sung những cảnh báo rõ ràng. Các bác sĩ đã cập nhật thông tin không sử dụng các dung dịch tiêm truyền có chứa HES ngoài các chỉ định trong tờ thông tin sản phẩm vì điều này có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân.

Các đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành được yêu cầu triển khai nghiên cứu bổ sung để kiểm tra tuân thủ chỉ định với dịch truyền HES, đồng thời chứng minh hiệu quả của các biện pháp giảm thiểu rủi ro được áp dụng vào năm 2018.

Vào tháng 2/2022, Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) và Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) đã đánh giá kết quả cuối cùng của nghiên cứu và đưa ra kết luận rằng các chế phẩm chứa HES có thể tiếp tục được sử dụng không theo chỉ định trong tờ thông tin sản phẩm, mặc dù đã có thêm các biện pháp giảm thiểu nguy cơ được áp dụng từ năm 2018.

PRAC cũng kết luận rằng việc tiếp tục sử dụng các dịch truyền HES trên nhóm đối tượng có chống chỉ định có thể gia tăng nguy cơ gặp hậu quả nghiêm trọng bao gồm tử vong, và nhìn chung nguy cơ của dịch truyền HES vượt trội lợi ích. Do đó, cần phải đình chỉ lưu hành các thuốc này và ưu tiên sử dụng các liệu pháp điều trị thay thế theo khuyến cáo lâm sàng hiện hành.

Theo quyết định ngày 24/05/2022, Ủy ban Châu Âu yêu cầu các quốc gia thành viên dừng cấp phép lưu hành các dung dịch tiêm truyền chứa HES trong vòng tối đa 18 tháng, dựa trên sự cân nhắc phù hợp với tình trạng y tế từng khu vực.

Quyết định dừng cấp phép lưu hành tại Pháp có hiệu lực từ ngày 03/10/2022, kèm theo lệnh thu hồi tất cả các lô chế phẩm còn đang lưu hành.