

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Phương Thúy, Nguyễn Mai Hoa, Trần Thị Thu Hằng, Trần Thúy Ngân

Thiocolchicosid

Ngày 22/11/2013, Ủy ban thuốc sử dụng trên người (CHMP) thuộc Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã ra khuyến cáo hạn chế sử dụng các thuốc chứa thiocolchicosid trên toàn liên minh châu Âu. Theo đó, các thuốc chứa

thiocolchicosid chỉ được sử dụng để điều trị hỗ trợ trong trường hợp đau do co rút cơ trong các bệnh lý về cột sống ở người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên. Ngoài ra, liều dùng của thiocolchicosid đường uống và đường tiêm cũng cần được hạn chế.

Thiocolchicosid là thuốc giãn cơ sử dụng theo đường uống hoặc đường tiêm để điều trị đau do rối loạn trương lực cơ trong các bệnh lý cột sống. Việc rà soát các chế phẩm chứa thiocolchicosid được đề xuất bởi Cơ quan quản lý Dược phẩm Ý (AIFA) sau khi có một số bằng chứng mới trên thực nghiệm cho thấy, thiocolchicosid có thể bị chuyển hóa trong cơ thể thành chất chuyển hóa tên là M2 hoặc SL59.0955. Các chất này có thể gây phá hủy các tế bào đang phân chia, dẫn đến đột biến dị bội (bất thường về số lượng hoặc sắp xếp các nhiễm sắc thể). Đột biến dị bội là yếu tố nguy cơ gây hại cho sự phát triển của thai nhi, có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nam giới và làm tăng nguy cơ ung thư trên lý thuyết. AIFA đã gửi yêu cầu lên CHMP để kiểm tra lại độ an toàn của thuốc và đưa ra các quyết định quản lý phù hợp.

Sau khi xem xét các bằng chứng, bao gồm cả ý kiến của các chuyên gia trong lĩnh vực an toàn thuốc, CHMP nhận thấy đột biến dị bội có thể xảy ra với nồng độ M2 không lớn hơn nhiều so với nồng độ M2 trong máu khi sử dụng

thiocolchicosid đường uống ở liều khuyến cáo. Do đó, CHMP đã khuyến cáo một số biện pháp để đảm bảo sử dụng an toàn các thuốc chứa thiocolchicosid bao gồm: giảm liều tối đa và số ngày điều trị của thuốc theo đường uống và đường tiêm; chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ có thai, cho con bú, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không dùng thuốc tránh thai phù hợp, trẻ em và các trường hợp bệnh mạn tính. Đối với các chế phẩm tác dụng tại chỗ dùng ngoài da, nồng độ M2 sinh ra trong cơ thể không đáng kể do đó không bị ảnh hưởng bởi các khuyến cáo này.

Tại Việt Nam, hiện có một số chế phẩm chứa thiocolchicosid như Sciomir, Colcorti, Coltramyl. Sau quyết định của CHMP, ngày 16/01/2014, Cục quản lý Dược Việt Nam đã có công văn số 843/QLD-TT về việc cung cấp thông tin liên quan đến thuốc chứa thiocolchicosid đường uống và đường tiêm. Cục quản lý Dược cũng khuyến cáo các cơ sở khám, chữa bệnh tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí ADR (nếu có). Trong khi chờ quyết định cuối cùng của Cục quản lý Dược, cán bộ y tế cần lưu ý:

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Thiocolchicosid dùng đường toàn thân chỉ nên sử dụng để điều trị hỗ trợ cơ cứng cơ cấp tính trong các bệnh lý cột sống, cho người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên.
- Không sử dụng kéo dài cho các trường hợp bệnh mạn tính.
- Liều dùng tối đa theo đường uống là 8 mg mỗi 12 giờ, thời gian điều trị không vượt quá 7 ngày liên tục. Trong trường hợp tiêm bắp, liều tối đa là 4 mg mỗi 12 giờ, tối đa 5 ngày.
- Không sử dụng thuốc chứa thiocolchicosid cho phụ nữ có thai và cho con bú, cũng như phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai.
- Bệnh nhân đang sử dụng thiocolchicosid cần được rà soát lại quá trình điều trị và xem xét các biện pháp thay thế thích hợp.
- Các khuyến cáo trên không áp dụng cho các chế phẩm bôi ngoài da.

Rosiglitazon

Tháng 9/2010, FDA đã ra khuyến cáo giới hạn việc sử dụng rosiglitazon do kết quả phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ngắn hạn cho thấy nguy cơ nhồi máu cơ tim tăng lên ở nhóm sử dụng thuốc. Sau đó, tháng 05/2011, FDA yêu cầu thực hiện chiến lược đánh giá và giảm thiểu nguy cơ (REMS) đối với rosiglitazon để đảm bảo lợi ích của thuốc vượt trội hơn so với nguy cơ.

Cùng thời điểm đó, ngày 23/09/2010, EMA cũng ra khuyến cáo tạm ngừng cấp giấy phép lưu hành cho các thuốc điều trị đái tháo đường có chứa rosiglitazon vì cho rằng nguy cơ tim mạch của thuốc vượt trội hơn lợi ích.

Gần đây, ngày 25/11/2013, FDA đã ra thông báo khẳng định nguy cơ trên tim mạch của các thuốc điều trị đái tháo đường chứa rosiglitazon không tăng hơn so với các thuốc điều trị đái tháo

đường kinh điển khác như metformin và dẫn chất sulfonylure. Quyết định này của FDA dựa trên một thử nghiệm lâm sàng dài hạn, quy mô lớn (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes - RECORD). FDA quyết định gỡ bỏ giới hạn chỉ định và hạn chế sử dụng các thuốc chứa rosiglitazon đã được đưa ra vào năm 2010. Như vậy, rosiglitazon có thể tiếp tục được chỉ định sử dụng phối hợp với chế độ ăn và luyện tập để kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Trong khi đó, EMA vẫn chưa có thông tin gì thêm về việc thay đổi quyết định của mình.

Tại Việt Nam, ngày 01/10/2010, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 11816/QLD-TT gửi Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương; các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế khuyến cáo về việc hạn chế sử dụng thuốc có chứa rosiglitazon. Sau đó, ngày 22/03/2011,

Cục Quản lý Dược có công văn số 3886/QLD-ĐK thông báo ngừng tiếp nhận và xét duyệt hồ sơ nhập khẩu nguyên liệu rosiglitazon, hồ sơ nhập khẩu thuốc thành phẩm và hồ sơ đề nghị cấp số đăng ký mới, đăng ký lại đối với thuốc chứa hoạt chất rosiglitazon. Công văn này cũng yêu cầu các công ty có thuốc lưu hành phải bổ sung cảnh báo/thận trọng về nguy cơ trên tim mạch trên nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Strontium ranelat

Tháng 4/2013, EMA đã có khuyến cáo hạn chế sử dụng các thuốc chứa strontium ranelat để giảm thiểu nguy cơ gặp các biến cố trên tim mạch. Khuyến cáo này xuất phát từ đánh giá lợi ích/nguy cơ thường quy của Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC). Tại thời điểm đó, PRAC cũng đã quyết định cần đánh giá sâu hơn về độ an toàn của Protelos/Osseor. Sau khi hoàn thành đánh giá sâu về lợi ích/nguy cơ của thuốc, mới đây ngày 10/01/2014, PRAC đã ra khuyến cáo ngừng sử dụng các thuốc chứa strontium ranelat để điều trị loãng xương. PRAC lưu ý rằng cứ 1000 bệnh nhân/năm sử dụng strontium ranelat thì có 4 trường hợp gặp các vấn đề tim mạch nghiêm trọng (bao gồm cơn đau tim), hơn 4 trường hợp xuất hiện cục máu đông hoặc tắc mạch máu so với placebo. Thêm vào đó, strontium ranelat cũng liên quan đến các nguy cơ khác như phản ứng dị ứng trên da nghiêm trọng, rối loạn nhận thức, động kinh, viêm gan và giảm số lượng tế bào máu. Trong khi đó, về lợi ích của thuốc, strontium ranelat cho thấy hiệu quả rất hạn chế trong điều trị loãng xương, cứ 1000 bệnh nhân/năm sử dụng strontium ranelat thì ngăn chặn được khoảng 5 trường hợp gãy xương không phải xương sống, 15 trường hợp gãy xương sống mới và 0,4 trường hợp gãy xương hông. Từ đó, PRAC kết luận lợi ích của thuốc không vượt trội hơn nguy cơ do thuốc gây ra và khuyến cáo ngừng sử dụng cho đến khi có dữ liệu mới cho thấy lợi ích của thuốc vượt trội đối với quần thể bệnh nhân nhất định.

Trong phiên họp ngày 17-20/02/2014, CHMP thuộc EMA đã xem xét khuyến cáo của PRAC. CHMP đồng ý với những đánh giá toàn diện của PRAC về nguy cơ của Protelos/Osseor. Tuy nhiên, lưu ý rằng các nghiên cứu hiện nay vẫn cho thấy hiệu quả của strontium ranelat trong việc dự phòng gãy xương bao gồm cả những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương cao. Dữ liệu hiện tại chưa chứng minh được nguy cơ tim mạch tăng lên khi sử dụng Protelos/Osseor trên bệnh nhân không có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh lý tuần hoàn.

Theo CHMP, nguy cơ tim mạch có thể được

giảm thiểu bằng cách: hạn chế chỉ sử dụng cho bệnh nhân không có tiền sử bệnh tim mạch và không thể sử dụng được các thuốc điều trị loãng xương khác. Bệnh nhân điều trị bằng strontium ranelat cần được khám sàng lọc và đánh giá định kỳ mỗi 6-12 tháng. Các biện pháp giảm thiểu nguy cơ cần được áp dụng với thuốc bao gồm cung cấp tài liệu hướng dẫn cho cán bộ y tế để đảm bảo thuốc chỉ được kê đơn trên những bệnh nhân thích hợp. Công ty Servier cũng được yêu cầu thực hiện các đánh giá sâu hơn để chứng minh hiệu quả của các biện pháp giảm thiểu nguy cơ mới này. CHMP cũng yêu cầu PRAC tiếp tục giám sát độ an toàn của thuốc và hiệu quả của các biện pháp giảm thiểu nguy cơ của thuốc. Khuyến cáo của CHMP sẽ được gửi đến Ủy ban châu Âu để có quyết định cuối cùng.

Tại Việt Nam, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 13705/QLD-ĐK ngày 13/9/2012 cập nhật thông tin về chống chỉ định và cảnh báo khi sử dụng thuốc và công văn số 17559/QLD-ĐK, ngày 22/10/2013 về việc cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa hoạt chất strontium ranelat theo quyết định của EMA tháng 4/2013.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Protelos/Osseor chỉ được kê đơn trong điều trị loãng xương nặng đối với phụ nữ mãn kinh và nam giới mắc loãng xương nghiêm trọng có nguy cơ gãy xương cao, không thể sử dụng các thuốc điều trị loãng xương khác do có chống chỉ định hoặc không dung nạp.

- Không sử dụng Protelos/Osseor cho những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định, có tiền sử hoặc hiện tại đang mắc bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh mạch máu não hoặc những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát.

- Bác sĩ cần đánh giá nguy cơ trên từng bệnh nhân để quyết định kê đơn Protelos/Osseor. Nguy cơ mắc bệnh tim mạch cần được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị và thường xuyên trong quá trình điều trị, thông thường là mỗi 6-12 tháng.

- Cần ngừng dùng Protelos/Osseor khi bệnh nhân có dấu hiệu tiến triển bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh mạch máu não hoặc tăng huyết áp không được kiểm soát.

- Bác sĩ cần đánh giá lại các bệnh nhân hiện đang được sử dụng Protelos/Osseor.

HSA khuyến cáo không sử dụng glibenclamid trên bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Ngày 31/12/2013, sau khi tiến hành đánh giá lợi ích – nguy cơ của glibenclamid, Cơ quan Quản lý Y tế Singapore (HSA) khuyến cáo không nên sử dụng glibenclamid cho các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy giảm chức năng thận do nguy cơ bị hạ đường huyết nặng và tái phát trên các bệnh nhân này. Từ thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa glibenclamid cũng sẽ được bổ sung các khuyến cáo trên. Theo HSA, việc đánh giá nói trên được tiến hành do tỷ lệ nhập viện vì hạ đường huyết sau khi sử dụng glibenclamid cao hơn so với các sulfonylurê khác; mặt khác, một số nghiên cứu đánh giá độ an toàn của các sulfonylurê cũng cho thấy glibenclamid có nguy cơ gây hạ đường huyết cao hơn các sulfonylurê khác (glipizid, gliclazid và glimepirid).

Tại Việt Nam, các thuốc có chứa glibenclamid đã được Cục Quản lý Dược cấp số đăng ký lưu hành với nhiều biệt dược như Glucovance (metformin/glibenclamid), Glimel (glibenclamid)...

Theo khuyến cáo của HSA, không nên sử dụng glibenclamid trên các đối tượng bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân trên 60 tuổi;
- Hoặc bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính dưới 60 ml/phút/1,73m²;
- Hoặc bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn giá trị bình thường.

Độc tính trên phổi liên quan đến việc sử dụng amiodaron

Ngày 11/12/2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm New Zealand (Medsafe) đã đưa ra cảnh báo cho các cán bộ y tế về độc tính trên phổi do amiodaron và việc phát hiện sớm các dấu hiệu độc tính đóng vai trò quan trọng. Độc tính trên phổi xảy ra ở khoảng 5% bệnh nhân dùng amiodaron và là phản ứng có hại nghiêm trọng nhất liên quan đến việc sử dụng thuốc này. Việc nhận biết sớm các dấu hiệu độc tính và ngừng sử dụng thuốc đem lại tiên lượng tốt ở hầu hết bệnh nhân. Độc tính cấp (như hội chứng suy hô hấp cấp tính) hiếm gặp nhưng thường có tỷ lệ tử vong cao (khoảng 50%). Độc tính mạn (như viêm phổi kẽ mạn tính, viêm phổi xơ hóa) thường xảy ra hơn và các triệu chứng xuất hiện một cách từ từ (bao gồm ho không đờm, khó thở, sốt, đau ngực do viêm màng phổi, mệt

mỏi và/hoặc sụt cân). Tỷ lệ tử vong được báo cáo trong những trường hợp này khoảng 10%. Các yếu tố nguy cơ xảy ra độc tính trên phổi do amiodaron bao gồm dùng liều hàng ngày cao (trên 400 mg/ngày), liều tích lũy cao (thời gian điều trị trên 2 tháng), nam giới, tuổi cao trên 60 tuổi và mắc kèm bệnh phổi. Để chẩn đoán độc tính trên phổi do amiodaron, cần loại trừ các nguyên nhân khác (như suy tim, viêm phổi do nhiễm trùng, thuyên tắc phổi hoặc ung thư phổi). Khả năng khuếch tán CO của phổi (DLCO) giảm trên 20% và sự xuất hiện hình ảnh thâm nhiễm phổi khi chụp X-quang hoặc các phim chiếu chụp khác có giá trị gợi ý cao nhưng không cho phép chẩn đoán xác định độc tính trên phổi do amiodaron. Để xử trí, trước hết, cần ngừng dùng amiodaron và việc sử dụng corticosteroid có thể đem lại hiệu quả. Cần lưu ý thời gian bán thải của amiodaron khá dài (khoảng 14 đến 59 ngày) nên các triệu chứng ban đầu sau khi ngừng thuốc có thể trầm trọng hơn hoặc chậm tiến triển.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Nền theo dõi sự xuất hiện các dấu hiệu độc tính trên phổi ở tất cả bệnh nhân sử dụng amiodaron.
- Ở những bệnh nhân xuất hiện mới hoặc trầm trọng hơn các triệu chứng trên phổi khi sử dụng amiodaron, các cán bộ y tế nên nghĩ đến trường hợp độc tính do amiodaron.
- Nền ngừng sử dụng amiodaron trong mọi trường hợp nghi ngờ độc tính trên phổi.
- Cần nhắc sử dụng corticosteroid để xử trí độc tính này. Việc ngừng dần sử dụng corticosteroid (tối thiểu trong hai đến sáu tháng) sẽ giúp dự phòng sự xuất hiện lại độc tính trên phổi.

Khuyến cáo mới của CHM về việc chuyển đổi các chế phẩm thuốc chống động kinh giữa các nhà sản xuất khác nhau

Trong số 11/2013, tạp chí Drug Safety Update của Anh cập nhật khuyến cáo mới về việc chuyển đổi các chế phẩm thuốc chống động kinh giữa các nhà sản xuất khác nhau. Các chế phẩm thuốc chống động kinh khác nhau có các đặc tính khác nhau và việc chuyển đổi giữa các chế phẩm giữa các nhà sản xuất khác nhau dẫn đến nguy cơ gây ra các phản ứng bất lợi hoặc gây mất hiệu quả kiểm soát động kinh. Nguyên nhân có thể do khoảng điều trị hẹp, tương tác thuốc - thuốc, độ tan và/hoặc sinh khả dụng tương đối thấp của một số thuốc chống động kinh.

Ủy ban Dược phẩm dành cho người của Anh (CHM) đã tiến hành đánh giá các phản ứng bất lợi ghi nhận qua hệ thống báo cáo tự nguyện và y văn. Kết quả cho thấy có nguy cơ tiềm ẩn khi chuyển đổi các chế phẩm thuốc chống động kinh trên bệnh nhân trước đó đã có đáp ứng ổn định với một thuốc biệt dược gốc. Dựa trên các đặc điểm chỉ số điều trị, độ tan và độ hấp thu, CHM đã đưa ra một cách mới để phân loại các thuốc chống động kinh giúp cán bộ y tế và bệnh nhân có thể xác định mức độ cần thiết việc duy trì sử dụng một chế phẩm thuốc cụ thể của một nhà sản xuất cho bệnh nhân như sau:

- Nhóm 1 - Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon: Khuyến cáo duy trì sử

dụng một chế phẩm của một nhà sản xuất cho bệnh nhân.

- Nhóm 2 - Valproat, lamotrigin, perampanel, retigabin, rufinamid: Mức độ cần thiết duy trì một chế phẩm của một nhà sản xuất cần được xem xét dựa trên những đánh giá lâm sàng và trao đổi với bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc, đồng thời xem xét các yếu tố như tần suất cơn động kinh và việc sử dụng thuốc trước đó.

- Nhóm 3 - Levetiracetam, lacosamid, tiagabin, gabapentin, pregabalin, ethosuximid, vigabatrin: Thường không cần thiết phải duy trì một chế phẩm của một nhà sản xuất cụ thể trừ khi có những lý do cụ thể như sự lo ngại của bệnh nhân và nguy cơ nhầm lẫn/sai liều.

Thông tin dành cho cán bộ y tế:

- Việc chuyển đổi giữa các thuốc chống động kinh có đặc tính khác nhau của các nhà sản xuất khác nhau có thể gây phản ứng bất lợi hoặc gây mất hiệu lực kiểm soát động kinh.
- Cách phân loại các thuốc chống động kinh thành 3 nhóm như trên giúp cán bộ y tế xác định mức độ cần thiết duy trì việc sử dụng một chế phẩm của một nhà sản xuất cụ thể.
- Trường hợp cần duy trì việc sử dụng một chế phẩm cho bệnh nhân, có thể kê đơn một biệt dược gốc hoặc một chế phẩm thuốc generic của một nhà sản xuất cụ thể.
- Khuyến cáo trên chỉ áp dụng đối với chỉ định điều trị động kinh mà không áp dụng cho các chỉ định khác như ổn định khí sắc, đau có nguồn gốc thần kinh (neuropathic pain).
- Cần đảm bảo nguồn cung cấp chế phẩm thuốc được kê đơn. Trong trường hợp thuốc được kê đơn không có sẵn, có thể sử dụng chế phẩm của một nhà sản xuất khác sau khi đã tham khảo ý kiến của bác sĩ.

HSA chống chỉ định sử dụng epoetin alpha đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính.

Ngày 29/08/2013, HSA đã cảnh báo về sự gia tăng các trường hợp bất sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) liên quan đến việc sử dụng epoetin alpha (biệt dược Eprex) đường tiêm dưới da tại Singapore. HSA cho biết số trường hợp PRCA có liên quan đến Eprex xảy ra trong năm 2012 và 6 tháng đầu năm 2013 chiếm tới 90% tổng số trường hợp PRCA trong cơ sở dữ liệu Cảnh giác dược từ khi sử dụng trở lại đường tiêm dưới da chế phẩm Eprex. Với 9 báo cáo PRCA nhận được trong thời gian này, 8 trường hợp đã được xác định với kết quả tủy xương đỏ và xét nghiệm kháng thể dương tính và 1 trường hợp nghi ngờ do không có thông tin về xét nghiệm. Tất cả các trường hợp này đều liên quan đến việc sử dụng đường tiêm dưới da Eprex.

Ngày 02/10/2013, sau khi tham khảo ý kiến từ ban chuyên gia bao gồm các bác sĩ chuyên khoa thận, huyết học và hoàn thiện đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc sử dụng đường tiêm dưới da chế phẩm Eprex trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, HSA đưa ra kết luận lợi ích của thuốc không còn vượt trội hơn nguy cơ khi sử dụng đường

tiêm dưới da chế phẩm Eprex trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. Do đó, HSA đã gửi thư đến cán bộ y tế thông báo chống chỉ định Eprex đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính tại Singapore.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Chống chỉ định Eprex đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính tính bao gồm cả những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối. Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính đang được điều trị bằng Eprex đường tiêm dưới da cần được cân nhắc trong thời gian sớm nhất có thể để chuyển sang dùng epoetin alpha đường tĩnh mạch hoặc cân nhắc các liệu pháp thay thế.

- PRCA qua trung gian kháng thể cũng đã được báo cáo với các thuốc kích thích tạo hồng cầu khác. Do vậy, cán bộ y tế cần tiếp tục theo dõi PRCA khi điều trị cho bệnh nhân bằng tất cả các thuốc kích thích tạo hồng cầu. Cần dừng ngay các thuốc này nếu nghi ngờ xảy ra PRCA.

- Đặc biệt lưu ý bảo quản các thuốc kích thích tạo hồng cầu ở nhiệt độ 2-8°C như đã được hướng dẫn trên bao bì sản phẩm. Cán bộ y tế cần hướng dẫn chi tiết cho bệnh nhân cách bảo quản và sự quan trọng của việc bảo quản đúng cách trong quá trình vận chuyển và sử dụng các thuốc này.

Tại Việt Nam, epoetin alpha hiện đang được lưu hành dưới nhiều tên biệt dược khác nhau như Eprex, Eritromax, Recormon... Trong cơ sở dữ liệu báo cáo phản ứng có hại của thuốc của Trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn 2010-2013, có 9 báo cáo PRCA liên quan đến việc sử dụng epoetin alpha đường tiêm dưới da trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. ADR được mô tả trên bệnh nhân bao gồm tình trạng thiếu máu tiến triển nặng, hiệu quả điều trị giảm đột ngột, bệnh nhân phụ thuộc truyền máu. Trong số 9 báo cáo ghi nhận này, 4 báo cáo có kết quả xét nghiệm kháng thể kháng erythropoietin dương tính, 1 báo cáo kết quả âm tính và 4 báo cáo không có thông tin về xét nghiệm này.

Để đảm bảo việc sử dụng hợp lý, an toàn và hiệu quả các thuốc chứa epoetin alpha tại Việt Nam, ngày 28/3/2014, Cục Quản lý Dược có công văn số 4764/QLD-ĐK về việc cập nhật thông tin liên quan đến các thuốc này. Trong đó, Cục Quản lý Dược yêu cầu:

- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế thông báo cho các cơ sở khám, chữa bệnh, các đơn vị kinh doanh dược phẩm trên địa bàn và các cán bộ y tế về thông tin cập nhật liên quan đến thuốc chứa epoetin alpha và tăng cường việc thực hiện theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình sử dụng và lưu hành.

- Các công ty đăng ký, sản xuất thuốc sửa đổi/cập nhật/ bổ sung các thông tin liên quan đến đường dùng, cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo, thận trọng khi sử dụng và bảo quản theo các nội dung quy định tại phụ lục kèm công văn vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng và tóm tắt đặc tính sản phẩm, cụ thể như sau:

+ Mục đường dùng và cách dùng:

• Chế phẩm epoetin alpha sử dụng albumin huyết thanh người làm chất bảo quản: Đối với bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, ưu tiên dùng đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc. Trường hợp không thể dùng đường tiêm tĩnh mạch, có thể dùng đường tiêm dưới da sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ.

• Chế phẩm epoetin alpha sử dụng polysorbat 80 làm chất bảo quản: chỉ nên dùng đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính.

+ Mục *Chống chỉ định*: Bệnh nhân đã có tiền triệu chứng bất sản hồng cầu đơn thuần sau khi điều trị bằng các chế phẩm chứa erythropoietin.

+ Mục *Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc* và mục *Tác dụng không mong muốn*: cập nhật/bổ sung các thông tin chi tiết về chứng bất sản hồng cầu đơn thuần liên quan đến việc sử dụng các erythropoietin.

+ Mục *Điều kiện bảo quản*: Tuân thủ chặt chẽ các điều kiện bảo quản: bảo quản ở 2-8°C trong bao bì đóng gói ban đầu và không để đông đá.

EMA khuyến cáo không nên sử dụng dịch truyền chứa hydroxyethyl starch (HES) trên bệnh nhân nhiễm trùng huyết, tổn thương do bỏng hoặc bệnh nhân nặng

Ngày 11/10/2013, PRAC đã đưa ra khuyến cáo mới về việc sử dụng dịch truyền HES. Theo đó, PRAC khẳng định không khuyến cáo sử dụng dịch truyền HES trên bệnh nhân nhiễm trùng huyết, tổn thương do bỏng hoặc bệnh nhân nặng do đã có bằng chứng rõ ràng về sự tăng nguy cơ tổn thương thận và tử vong trên những đối tượng bệnh nhân này. Dịch truyền HES vẫn có thể tiếp tục được sử dụng để điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp trong trường hợp các dịch truyền tinh thể đơn thuần không cho hiệu quả đầy đủ. Để giảm thiểu nguy cơ trên bệnh nhân, không nên sử dụng dịch truyền HES quá 24 giờ và cần theo dõi chức năng thận của bệnh nhân trong vòng ít nhất 90 ngày sau khi dùng thuốc. Ngoài việc cập nhật các thông tin an toàn thuốc vào tờ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm, các công ty cần tiến hành thêm các nghiên cứu đánh giá về độ an toàn của dịch truyền HES trên bệnh nhân chấn thương và phẫu thuật.

Ngày 25/10/2013, nhóm điều phối Quy trình đăng ký thuốc sử dụng trên người không tập trung và thừa nhận lẫn nhau giữa các thành viên trong liên minh châu Âu (CMDh) thông báo đồng thuận theo đa số với khuyến cáo mới về việc giới hạn sử dụng dịch truyền HES của PRAC.

Trước đó, ngày 24/6/2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng đã có cảnh báo về nguy cơ tử vong và nguy cơ tổn thương thận nghiêm trọng có liên quan đến dịch truyền HES sử dụng trên bệnh nhân nặng như nhiễm trùng huyết hoặc bệnh nhân điều trị tại các khoa điều trị tích cực (ICU). Ngoài ra, FDA đưa thêm cảnh báo

Khuyến cáo của CMDh dành cho cán bộ y tế:

- Không sử dụng dịch truyền HES trên bệnh nhân nhiễm trùng huyết, tổn thương do bỏng hoặc bệnh nhân nặng do nguy cơ tổn thương thận và tử vong tăng lên khi sử dụng dịch truyền HES trên những đối tượng bệnh nhân này.

- Chỉ nên sử dụng dịch truyền HES trong trường hợp điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp khi các dịch truyền tinh thể đơn thuần không cho hiệu quả đầy đủ.

- Sử dụng dịch truyền HES với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Trong quá trình điều trị, cần liên tục theo dõi huyết động của bệnh nhân để có thể ngừng dịch truyền ngay khi huyết động đạt được mục tiêu.

- Chống chỉ định dịch truyền HES trên bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân sử dụng các liệu pháp thay thế thận. Cần ngừng dịch truyền HES ngay khi có các dấu hiệu tổn thương thận đầu tiên. Do đã có báo cáo về việc cần dùng liệu pháp thay thế thận sau 90 ngày dùng HES, các bệnh nhân đã được điều trị bằng dịch truyền HES cần được theo dõi chức năng thận trong vòng ít nhất 90 ngày.

- Chống chỉ định dịch truyền HES trên bệnh nhân rối loạn đông máu nặng. Cần ngừng HES ngay khi có dấu hiệu rối loạn đông máu đầu tiên. Trong trường hợp vẫn tiếp tục sử dụng dịch truyền này, cần theo dõi chặt chẽ các chỉ số đông máu của bệnh nhân.

- Hiện còn thiếu các dữ liệu về độ an toàn dài hạn của dịch truyền HES sử dụng trên bệnh nhân chấn thương và bệnh nhân phẫu thuật. Do đó, cần thận trọng đánh giá hiệu quả/nguy cơ và cần cân nhắc những lựa chọn điều trị sẵn có khác khi sử dụng HES trên những đối tượng bệnh nhân này.

về nguy cơ chảy máu quá mức liên quan đến các chế phẩm này, đặc biệt trên bệnh nhân phẫu thuật tim hở cần đặt cầu nối tim phổi. Cơ quan quản lý này yêu cầu bổ sung các thông tin cảnh báo trên vào mục *Cảnh báo và Thận trọng* trong tờ thông tin sản phẩm tại Hoa Kỳ.

Tại Việt Nam, dịch truyền HES đã được cấp phép lưu hành dưới các tên biệt dược Hes 6%, Tetraspan 6%, Tetraspan 10%, Haes-steril 6%, Refortan, Voluven, Volulyte 6% và Tetrastar của nhiều công ty dược phẩm khác nhau. Trong khi chờ quyết định cuối cùng của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu, ngày 08/08/2013 và ngày 01/10/2013, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 12886/QLD-TT và 16280/QLD-TT gửi Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế cung cấp thông tin về độ an toàn của dịch truyền HES và cập nhật khuyến cáo bước đầu của PRAC và một số cơ quan quản lý dược phẩm khác.

HSA khuyến cáo kiểm tra kiểu gen HLA-B*1502 trước khi sử dụng carbamazepin

Từ năm 2003-2012, HSA đã nhận được 131 báo cáo về hội chứng Stevens Johnson (SJS)/hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) liên quan đến carbamazepin. Căn cứ một số bằng chứng về mối liên quan giữa kiểu gen HLA-B*1502 và nguy cơ SJS/TEN, HSA khuyến cáo:

- Không nên kê đơn carbamazepin trước khi

có kết quả kiểm tra kiểu gen HLA-B*1502 do khả năng gặp SJS/TEN trên bệnh nhân nhạy cảm ngay cả khi đã ngừng sử dụng thuốc.

- Với bệnh nhân có HLA-B*1502 dương tính, nên tránh dùng carbamazepin và sử dụng thuốc khác thay thế. Dữ liệu ban đầu cho thấy nghi ngờ có mối liên quan tuy không lớn giữa kiểu gen này với SJS/TEN do phenytoin. Để đề phòng nguy cơ SJS/TEN, không nên kê đơn phenytoin cho bệnh nhân có HLA-B*1502 dương tính.

- Test kiểu gen không thể thay thế việc theo dõi lâm sàng và quản lý bệnh nhân. Tuy rất hiếm nhưng đã có trường hợp bệnh nhân HLA-B*1502 âm tính gặp SJS/TEN, do vai trò của các yếu tố khác như liều dùng, các thuốc dùng đồng thời và bệnh mắc kèm vẫn chưa được nghiên cứu.

- Khuyến cáo thực hiện kiểm tra kiểu gen HLA-B*1502 trước khi dùng carbamazepin ở các bệnh nhân mới.

Từ năm 2006-2011, Cơ sở dữ liệu ADR của Việt Nam đã ghi nhận 14 báo cáo về SJS/TEN trong tổng số 138 báo cáo ADR liên quan đến carbamazepin.

Diane 35 và các thuốc generic: trở lại thị trường Pháp kèm theo giới hạn chỉ định, bổ sung chống chỉ định và cảnh báo (thư gửi cán bộ y tế của ANSM, ngày 13/01/2014)

Trong quá trình đánh giá lại mối cân bằng lợi ích/nguy cơ của các chế phẩm kết hợp cyproteron acetat 2 mg và ethinylestradiol 35

microgam (Diane 35 và các thuốc generic), Ủy ban Châu Âu đã giới hạn chỉ định của thuốc trong phác đồ điều trị bước hai mụn trứng cá mức độ trung bình và nặng, bổ sung chống chỉ định và cảnh báo liên quan đến phản ứng dị ứng thuốc nghiêm trọng này.

Các chế phẩm này được trở lại thị trường Pháp từ giữa tháng 1/2014, kèm theo một số thay đổi quan trọng trong thực hành:

- Diane 35 và các thuốc generic chỉ được giới hạn sử dụng trong phác đồ thay thế trong điều trị mụn trứng cá mức độ trung bình và nặng do cường androgen cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản trong trường hợp liệu pháp điều trị tại chỗ hoặc sử dụng kháng sinh toàn thân không có hiệu quả. Diane 35 và các thuốc generic cũng được chỉ định để điều trị bệnh rậm lông.

- Diane 35 và các thuốc generic có tác dụng tránh thai hormon. Do đó, không nên kê đơn những sản phẩm này đồng thời với các thuốc tránh thai hormon khác.

- Những thông tin về nguy cơ huyết khối tắc mạch liên quan đến Diane 35 và các chế phẩm tương tự được bổ sung vào các mục chống chỉ định, cảnh báo, thận trọng trong tờ tóm tắt đặc tính sản phẩm.

Gadolinium: Cập nhật thông tin về việc sử dụng thuốc

Ngày 14/11/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm Canada (Health Canada) đã giới hạn sử dụng trong toàn bộ 8 chế phẩm đối quang từ chứa gadolinium lưu hành trên thị trường, trong đó nhấn mạnh tới nguy cơ gây ra xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận (nephrogenic system fibrosis). Dựa trên nguy cơ gây ra phản ứng nghiêm trọng này, các thuốc đối quang từ chứa gadolinium đã được phân chia làm 3 nhóm:

- Nhóm nguy cơ cao: gadodiamid (Omniscan), gadoversetamid (Magnevist), gadoversetamid (Optimark).

- Nhóm nguy cơ trung bình: gadobenat dimeglumin (Multihance), gadofosveset trisodium (Vasovist, Ablavar), gadoxetat disodium (Primovist, Eovist).

- Nhóm nguy cơ thấp: gadobutrol (Gadovist), gadoterat meglumin (Dotarem, Magnescope), gadoteridol (Prohance).

Ngoài ra, nhãn của các thuốc đối quang từ chứa gadolinium cũng được yêu cầu bổ sung thêm các thông tin sau:

- Cảnh báo nguy cơ cao gặp xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận cho đối tượng bệnh nhân cao tuổi do khả năng đào thải gadolinium qua thận bị suy giảm.

- Chưa có bằng chứng cho thấy lọc máu có thể phòng ngừa hoặc điều trị xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận ở những bệnh nhân không có chỉ định lọc máu.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

* Khi sử dụng nhóm thuốc đối quang từ chứa gadolinium có nguy cơ cao:

- Không sử dụng nhóm thuốc này cho những bệnh nhân suy thận nặng, bệnh nhân đang chuẩn bị ghép gan hoặc vừa mới ghép gan và trẻ sơ sinh dưới 4 tuần tuổi.

- Giới hạn liều dùng ở mức liều thấp nhất khi sử dụng cho những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và trẻ dưới 1 tuổi, khoảng cách giữa các lần sử dụng thuốc đảm bảo tối thiểu 7 ngày.

- Kiểm tra chức năng thận cho tất cả các bệnh nhân bằng xét nghiệm sinh hóa trước khi sử dụng thuốc đối quang từ có chứa gadolinium.

* Khi sử dụng nhóm thuốc đối quang từ chứa gadolinium có nguy cơ trung bình và thấp: Health Canada đã yêu cầu nhà sản xuất bổ sung thông tin trong mục thận trọng/cảnh báo của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc: Không nên sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng và bệnh nhân đang ghép gan.

- Giới hạn liều dùng ở mức liều thấp nhất khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng, bệnh nhân đang chuẩn bị ghép gan hoặc vừa mới ghép gan, trẻ dưới 1 tuổi. Khoảng cách giữa các lần sử dụng thuốc phải đảm bảo tối thiểu 7 ngày.

- Tham khảo ý kiến của bác sĩ khi quyết định tiếp tục hoặc tạm dừng cho con bú trong vòng ít nhất 24 giờ sau khi sử dụng thuốc.

- Kiểm tra chức năng thận cho tất cả các bệnh nhân bằng xét nghiệm sinh hóa trước khi sử dụng thuốc đối quang từ có chứa gadolinium.