

CẢNH BÁO AN TOÀN THUỐC

Trần Thị Thu Hằng, Trần Thuý Ngân, Trần Thu Thùy

Paracetamol: nguy cơ phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da

Ngày 14/01/2014, Cục Quản lý Dược có công văn số 687/QLD-ĐK yêu cầu cập nhật cảnh báo nguy cơ về phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da trong tờ hướng dẫn sử dụng và tờ thông tin cho bệnh nhân của thuốc chứa paracetamol.

Mục "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc":

Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).

Mục "Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc":

1. Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da mặc dù tỷ lệ mắc phải là không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis - TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP).

2. Triệu chứng của các hội chứng nêu trên được mô tả như sau:

Hội chứng Stevens-Johnson: là dị ứng thuốc thể bong nước, bong nước khu trú ở quanh các hốc tự nhiên: mắt, mũi, miệng, tai, bộ phận sinh dục và hậu môn. Ngoài ra, có thể kèm sốt cao, viêm phổi, rối loạn chức năng gan, thận. Chẩn đoán hội chứng Stevens-Johnson (SJS) khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.

Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN): là thể dị ứng thuốc nặng nhất, gồm:

+ Các tổn thương đa dạng ở da: ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bùng nhùng, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người;

+ Tổn thương niêm mạc mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc mủ, loét giác mạc.

+ Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa: viêm miệng, trợt niêm mạc miệng, loét hầu họng, thực quản, dạ dày, ruột;

+ Tổn thương niêm mạc đường sinh dục, tiết niệu.

+ Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân trầm trọng như sốt, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm phổi, viêm cầu thận, viêm gan, ... tỷ lệ tử vong cao 15-30%.

Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP): mụn mủ vô trùng nhỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương thường xuất hiện ở các nếp gấp như nách, bẹn và mặt, sau đó có thể lan rộng toàn thân. Triệu chứng toàn thân thường có là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu mủi trung tính tăng cao.

3. Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân cần phải ngừng sử dụng thuốc. Người đã từng bị các phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám, chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

Tạm ngừng cấp số đăng ký các thuốc chứa cefetamet pivoxil, bifendat và biphenyl dimethyl dicarboxylat

Tháng 03/2014, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 4810/QLD-ĐK và 4822/QLD-ĐK về việc tạm ngừng cấp số đăng ký mới, đăng ký lại đối với thuốc chứa hoạt chất cefetamet pivoxil, thuốc chứa hoạt chất bifendat hoặc thuốc chứa hoạt chất biphenyl dimethyl dicarboxylat và yêu cầu bổ sung dữ liệu lâm sàng để chứng minh tính an toàn và hiệu quả của thuốc cũng như các thuốc đang có số đăng ký còn hiệu lực của hoạt chất này.

Tạm ngừng sử dụng Glucose Injection 5%, số đăng ký VN-7543-09, số lô V130681G do công ty Anhui Double - Crane Pharmaceutical Co., Ltd (China) sản xuất

Ngày 13/02/2014, Cục quản lý Dược đã có công văn số 1999/QLD-TT yêu cầu tạm ngừng sử dụng Glucose Injection 5%, số đăng ký VN-7543-09, số lô V130681G do công ty Anhui Double - Crane Pharmaceutical Co., Ltd (China) sản xuất và yêu cầu báo cáo đánh giá tình hình sử dụng, lấy mẫu kiểm nghiệm lô thuốc nêu trên. Quyết định này được đưa ra sau khi có một số báo cáo phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng lô thuốc trên được gửi đến Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Cập nhật thông tin dược lý đối với thuốc chứa phối hợp cyproteron acetat và ethinylestradiol

Tháng 06/2014, Cục quản lý Dược đã

có công văn số 9049/QLD-ĐK yêu cầu cập nhật vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và hồ sơ liên quan đối với thuốc chứa phối hợp cyproteron acetat và ethinylestradiol (Diane 35 và các thuốc generic) thông tin về chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo thận trọng và tác dụng không mong muốn.

Theo đó, các thuốc chứa dạng phối hợp này bị giới hạn chỉ định để điều trị mụn trứng cá mức độ vừa đến nặng do nhạy cảm với androgen (có hoặc không tăng tiết bã nhờn) và/hoặc bệnh rậm lông ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Để điều trị mụn trứng cá, chỉ nên sử dụng khi liệu pháp điều trị tại chỗ hoặc kháng sinh toàn thân không có hiệu quả. Thuốc chứa dạng phối hợp này cũng có tác dụng tránh thai hormon, không nên sử dụng đồng thời với các thuốc tránh thai hormon khác.

Về thời gian sử dụng thuốc: Thời gian để làm giảm các triệu chứng là ít nhất 3 tháng. Bác sĩ cần đánh giá định kỳ để quyết định có cần thiết tiếp tục sử dụng thuốc không.

Chống chỉ định dùng thuốc trong các trường hợp:

- Sử dụng đồng thời với thuốc tránh thai hormon khác.
- Đang có hoặc có tiền sử huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi).
- Đang có hoặc có tiền sử huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim) hoặc có triệu chứng báo trước (ví dụ: đau thắt ngực, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua).
- Đang có hoặc có tiền sử tai biến mạch máu não.
- Có yếu tố nguy cơ nặng hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ gây ra huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch như:
 - + Bệnh đái tháo đường với biến chứng mạch máu.
 - + Tăng huyết áp nặng.
 - + Rối loạn lipoprotein máu nặng.
- Yếu tố di truyền hoặc mắc phải huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch bao gồm kháng protein C hoạt hóa, thiếu hụt antithrombin III, thiếu hụt protein C, thiếu hụt protein S, tăng homocystein máu và kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, chất chống đông lupus).

Hydroxyethyl starch (HES): yêu cầu cập nhật thông tin dược lý

Dịch truyền HES là chất trùng phân tổng hợp, nguồn gốc từ tinh bột thay thế huyết

tương khi có giảm khối lượng tuần hoàn trong choáng mất máu, nhiễm khuẩn, chấn thương hoặc phẫu thuật. Dung dịch này còn được sử dụng trong tuần hoàn ngoài cơ thể. Dịch truyền HES được bắt đầu sử dụng từ những năm 1960 và đã trở nên phổ biến tại các khoa điều trị tích cực (ICU) và ngoại khoa. Trong điều trị sốc giảm thể tích tuần hoàn, HES được cho là có hiệu quả phục hồi thể tích tốt hơn so với dịch truyền đơn thuần. Từ cuối năm 2012, tại châu Âu, một số cơ quan quản lý Dược phẩm đã có lo ngại về độ an toàn của dịch truyền HES sau khi kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng qui mô lớn cho thấy dịch truyền HES làm tăng nguy cơ tử vong và nguy cơ tổn thương thận nghiêm trọng cần liệu pháp thay thế thận trên bệnh nhân nặng. Ngày 01/10/2013, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 16280/QLD-TT gửi Sở Y tế các tỉnh, thành phố và các bệnh viện cung cấp thông tin về độ an toàn của dịch truyền HES, cập nhật khuyến cáo ban đầu của một số cơ quan quản lý dược phẩm và đề nghị các đơn vị tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của thuốc (nếu có).

Ngày 19/12/2013, Hội đồng châu Âu (EC) đã chấp thuận khuyến cáo mới về việc sử dụng dịch truyền HES. Theo đó, tiếp tục 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 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 đơn thuần không cho hiệu quả đầy đủ.

Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế, ngày 30/06/2014, Cục Quản lý Dược có công văn số 11039/QLD-ĐK gửi Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương; các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế và các công ty đăng ký, sản xuất thuốc lưu hành tại Việt Nam yêu cầu:

Các Sở Y tế, các bệnh viện tiếp tục khuyến cáo cán bộ y tế:

- Không sử dụng dịch truyền HES cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết, tổn thương do bỏng hoặc bệnh nhân nặng do nguy cơ tổn thương thận và tử vong liên quan đến việc sử dụng dịch truyền HES trên những bệnh nhân này.
- Chỉ sử dụng dịch truyền HES trong trường hợp điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất

máu cấp khi các dịch truyền đơn thuần không cho hiệu quả đầy đủ.

- 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 khi xét đến độ an toàn dài hạn và cân nhắc những lựa chọn điều trị sẵn có khác khi sử dụng HES trên đối tượng bệnh nhân này. Ngoài ra, cần tiến hành thêm các nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn của dịch truyền HES trên bệnh nhân chấn thương và phẫu thuật lựa chọn.

- 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 sử dụng dịch truyền HES cho bệnh nhân:

+ Suy thận hoặc bệnh nhân sử dụng các liệu pháp thay thế thận. Ngừng dịch truyền HES ngay khi có các dấu hiệu tổn thương thận đầu tiên. Do đã có báo cáo về việc cản dòng 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 sau khi dùng thuốc.

+ Rối loạn đông máu nặng. 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.

Các công ty đăng ký, sản xuất có sản phẩm dịch truyền HES cập nhật, sửa đổi, bổ sung các thông tin dược lý liên quan đến chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng trong nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và hồ sơ liên quan.

Theo đó, giới hạn chỉ định của HES để điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp khi việc sử dụng dịch truyền đơn thuần không mang lại hiệu quả đầy đủ. Bổ sung các chống chỉ định của HES bao gồm: quá mẫn với dược chất hoặc các tá dược trong thành phần chế phẩm; nhiễm trùng huyết; bồng; suy thận hoặc dùng liệu pháp thay thế thận; xuất huyết não hoặc xuất huyết nội sọ; bệnh nhân nặng (điều trị tại các khoa điều trị tích cực); thừa nước; phù phổi; mất nước; tăng kali huyết (chỉ áp dụng với các chế phẩm có chứa kali); tăng natri huyết nghiêm trọng hoặc tăng clor huyết nghiêm trọng; suy giảm

chức năng gan nghiêm trọng; suy tim sung huyết; rối loạn đông máu nghiêm trọng và bệnh nhân ghép tạng (*chi tiết xin tham khảo phụ lục đính kèm công văn số 11039/QLD-ĐK, ngày 30/06/2014 của Cục Quản lý Dược*).

Tạm ngừng sử dụng các thuốc Koftazide (ceftazidim 1 g), Klocedim (ceftazidim 1 g) và Samtoxim (cefotaxim 1 g)

Trong thời gian qua, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được nhiều báo cáo về phản ứng có hại của thuốc bột pha tiêm Koftazide (ceftazidim 1 g), Klocedim (ceftazidim 1 g) và Samtoxim (cefotaxim 1 g). Theo các báo cáo ADR, sau khi sử dụng các thuốc trên, một số bệnh nhân đã có phản ứng nặng như sốc phản vệ, tức ngực, khó thở, tím tái, lạnh tay chân, co cứng, sốt cao, co giật, ...

Để đảm bảo an toàn cho người sử dụng thuốc và có căn cứ cho việc xử lý tiếp theo, ngày 09/07/2014, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 11636/QLD-CL yêu cầu tạm ngừng việc sử dụng trên toàn quốc đối với các thuốc:

- Thuốc bột pha tiêm Koftazide (ceftazidim 1 g), SDK: VN-8638-09, do Công ty M/S Kopran Ltd., India sản xuất, Công ty TNHH Trường Sơn đăng ký, Công ty cổ phần dược vật tư y tế Đắk Lắk, Công ty cổ phần thương mại dược sâm Ngọc Linh Quảng Nam và Công ty cổ phần xuất nhập khẩu y tế Việt Nam nhập khẩu.

- Thuốc bột pha tiêm Klocedim (ceftazidim 1 g), SDK: VN-5367-08, do Công ty Klona S.R.L, Argentina sản xuất, Công ty cổ phần dược phẩm Duy Tân đăng ký, Công ty cổ phần dược Đồng Nai nhập khẩu.

- Thuốc bột pha tiêm Samtoxim (cefotaxim 1 g), SDK: VN-5452-08 và giấy phép nhập khẩu số 16172/QLD-KD ngày 30/9/2013, do Công ty M/S Samrudh Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India sản xuất, Công ty TNHH Y tế Cánh Cửa Việt đăng ký, Công ty TNHH một thành viên Dược Sài Gòn và Chi nhánh công ty CP Y Dược phẩm Vimedimex tại TP. Hà Nội nhập khẩu.

Ngoài ra, Cục Quản lý Dược cũng yêu cầu các bệnh viện có báo cáo ADR tiến hành đánh giá lại quy trình, kỹ thuật tiêm thuốc Koftazide/Klocedim/Samtoxim và quy trình bảo quản thuốc tại cơ sở để xác định sai sót chuyên môn (nếu có).

Quý đồng nghiệp có thể tham khảo nội dung các văn bản trên tại trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>.