|  |  |
| --- | --- |
| HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ **TỔ THÔNG TIN THUỐC** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** |
|  |  |

 **THÔNG TIN THUỐC THÁNG 12/2023**

**I.EMA & ANSM: Nguy cơ rung nhĩ liên quan đến omega-3 ethyl ester**

**Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC) đã đồng ý bổ sung rung nhĩ là tác dụng không mong muốn thường gặp của thuốc có omega-3-acid ethyl ester.**

  Omega-3-acid ethyl ester được chỉ định để điều trị tăng triglycerid khi việc điều chỉnh chế độ ăn và thay đổi lối sống đơn thuần không làm giảm triglycerid trong máu. Tăng triglycerid máu cũng là một trong những yếu tố nguy cơ mắc bệnh động mạch vành. Bệnh nhân sử dụng thuốc này thường mắc kèm những bệnh lý khác như bệnh tim mạch và đái tháo đường.

Trong quy trình đánh giá cập nhật an toàn định kỳ (PSUSA), PRAC tiến hành tổng quan hệ thống và phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, trong đó, nhấn mạnh nguy cơ rung nhĩ tăng phụ thuộc liều ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ tim mạch khi sử dụng omega-3-acid ethyl ester so với giả dược. Nguy cơ rung nhĩ cao nhất được ghi nhận khi sử dụng thuốc với liều 4g/ngày. Nếu xuất hiện tình trạng rung nhĩ, bệnh nhân nên dừng thuốc vĩnh viễn.

Dựa trên những bằng chứng này, EMA khuyến cáo bổ sung thông tin về nguy cơ rung nhĩ trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc có omega-3 ethyl ester. EMA cũng đồng ý bổ sung rung nhĩ là tác dụng không mong muốn thường gặp.

Nhân viên y tế cần tư vấn bệnh nhân đến gặp bác sĩ nếu xuất hiện triệu chứng rung nhĩ, bao gồm choáng váng, mệt mỏi, tim đập nhanh hoặc khó thở. Trong trường hợp có rung nhĩ, cần lập tức ngừng thuốc.

Nguồn: [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 September 2023 | European Medicines Agency (europa.eu)](https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023)

[Information de sécurité - Esters éthyliques d’acides Oméga-3 : - ANSM (sante.fr)](https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/esters-ethyliques-dacides-omega-3-risque-accru-et-dose-dependant-de-fibrillation-auriculaire-ou-atriale-chez-des-patients-atteints-de-maladies-cardiovasculaires-ou-presentant-des-facteurs-de-risque-cardiovasculaires)

**II.MHLW/PMDA: Thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế hệ renin-angiotensin trên phụ nữ trong độ tuổi sinh sản**

**Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi (MHLW) và Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị y tế Nhật Bản (PMDA) đã đưa ra thông báo: Tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc ức chế hệ renin-angiotensin sẽ được cập nhật để cảnh báo thận trọng với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.**

Thuốc ức chế hệ renin - angiotensin (RAS inhibitors), bao gồm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE inhibitors), thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARBs), thuốc ức chế thụ thể angiotensin/neprilysin và thuốc ức chế trực tiếp renin, là các thuốc được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp và suy tim mạn tính. Chống chỉ định thuốc ức chế hệ thống renin – angiotensin đối với phụ nữ có thai hoặc dự định có thai do các nguy cơ đối với thai nhi bao gồm: thiếu ối, thai lưu hoặc tử vong trẻ sơ sinh, hạ huyết áp sơ sinh, suy thận, tăng kali máu, và thiểu sản hộp sọ.

Năm 2014, PMDA đã cảnh báo các nhân viên y tế về nguy cơ khi sử dụng thuốc ACEI hoặc ARB đối với phụ nữ mang thai sau khi nhận được một số báo cáo về việc bệnh nhân vẫn tiếp tục được điều trị với các thuốc này ngay cả khi đã phát hiện có thai. Các biến cố bất lợi trên thai nhi được báo cáo có thể liên quan đến việc sử dụng các thuốc này trên người mẹ.

Tuy nhiên, ngay cả khi các cảnh báo được đưa ra, các trường hợp tương tự vẫn tiếp tục được báo cáo, bao gồm cả trường hợp người mẹ không biết mình đã mang thai. MHLW và PMDA đã yêu cầu bổ sung các biện pháp thận trọng sau đây khi sử dụng thuốc ức chế hệ renin-angiotensin ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản:

- Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản chỉ nên sử dụng các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin sau khi cân nhắc lợi ích vượt trội nguy cơ.

- Nếu được sử dụng, cần chắc chắn rằng bệnh nhân không mang thai và tránh mang thai trong suốt thời gian dùng thuốc. Nếu bệnh nhân phát hiện mang thai, ngay lập tức dừng thuốc.

- Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của bác sĩ khi có ý định mang thai, thông báo ngay cho bác sĩ khi phát hiện mang thai hoặc nghi ngờ mang thai trong quá trình dùng thuốc.

**III. Pharmacy Times: Nguy cơ trẻ dị ứng hô hấp khi mẹ dùng kháng sinh trong thai kỳ**

**Một nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa việc sử dụng kháng sinh của người mẹ trong thai kỳ và nguy cơ mắc bệnh dị ứng ở trẻ em dưới 3 tuổi. Các bệnh lý bao gồm hen phế quản ở trẻ em trước tuổi đi học, khò khè, dị ứng thực phẩm (FA), viêm da cơ địa (AD), chàm, viêm mũi-kết mạc dị ứng và các bệnh dị ứng khác.**

Dị ứng ở trẻ em ngày càng phổ biến. Mặc dù đây là các tình trạng viêm mạn tính thường gặp, dị ứng thường đi kèm các bệnh khác như béo phì và rối loạn giấc ngủ, làm giảm chất lượng cuộc sống của trẻ. Một nghiên cứu gần đây được công bố trên The Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global đã chỉ ra có mối liên quan giữa việc người mẹ sử dụng kháng sinh trong thai kỳ với bệnh dị ứng ở trẻ em lên 3 tuổi.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

Tổng cộng 78.678 phụ nữ đang mang thai và con của họ (độ tuổi từ 0 đến 3) được thu thập vào nghiên cứu. Tiêu chí loại trừ bao gồm sinh bằng phương pháp sinh mổ, cân nặng của trẻ sơ sinh ≥ 4000 g hoặc <1000 g và không có thông tin liên quan đến việc sử dụng kháng sinh. Các biến số kết quả của nghiên cứu bao gồm hen phế quản ở trẻ trước tuổi đi học, khò khè, dị ứng thực phẩm, viêm da cơ địa, chàm, viêm mũi-kết mạc dị ứng và bất kỳ bệnh dị ứng nào. Tỷ lệ mắc bệnh dị ứng được đánh giá dựa trên chẩn đoán của bác sĩ từ bảng câu hỏi ở từng lứa tuổi được người chăm sóc trẻ tự báo cáo.

Phơi nhiễm kháng sinh trước khi sinh được định nghĩa là việc sử dụng các loại thuốc kháng khuẩn trong thai kỳ. Thông tin về việc phơi nhiễm kháng sinh trước khi sinh được thu thập thông qua bảng câu hỏi phỏng vấn được các bà mẹ trả lời khi đăng ký tham gia (ví dụ: “Bạn có dùng bất kỳ loại kháng sinh nào trong khoảng thời gian từ khi xác nhận mang thai đến khi thai được 12 tuần không?” và “Bạn có dùng bất kỳ loại kháng sinh nào từ thời điểm thai được 12 tuần đến hiện tại không?”) và kể cả trong giai đoạn từ giữa đến cuối thai kỳ, và hồ sơ bệnh án sau khi sinh. Hơn nữa, thời điểm phơi nhiễm với kháng sinh được chia thành: 3 tháng đầu thai kì (T1) và 3 tháng giữa/3 tháng cuối (T2/T3).

**Kết quả của nghiên cứu**

Kết quả chỉ ra rằng việc sử dụng kháng sinh của người mẹ có liên quan đến việc gia tăng nguy cơ dị ứng đường hô hấp ở trẻ, đặc biệt là bệnh hen phế quản ở trẻ trước tuổi đi học, viêm mũi-kết mạc dị ứng, khò khè và các bệnh dị ứng ở trẻ dưới 3 tuổi. Bên cạnh đó, các kết quả cho thấy việc sử dụng kháng sinh ở người mẹ lại không góp phần làm tăng nguy cơ dị ứng thực phẩm, viêm da cơ địa và chàm. Trong tổng số 78.678 người mẹ tham gia nghiên cứu, có 22.433 (28,5%) người đã dùng kháng sinh trong thai kỳ. Với các trẻ bị hen phế quản ở độ tuổi trước đi học, số người mẹ phơi nhiễm và không phơi nhiễm với kháng sinh lần lượt là 10,8% và 12,5%. Tỷ lệ này với thở khò khè là không phơi nhiễm: 38,2% và phơi nhiễm: 41,6%; với dị ứng thực phẩm là không phơi nhiễm: 12,8% và phơi nhiễm: 13,2%; với viêm da cơ địa là không phơi nhiễm: 11,3% và phơi nhiễm: 11,7%; với viêm da cơ địa là không phơi nhiễm: 28,6% và phơi nhiễm: 28,9%, với viêm mũi dị ứng là không phơi nhiễm: 8,0% và phơi nhiễm: 9,1% với và các bệnh dị ứng ở trẻ dưới 3 tuổi là không phơi nhiễm: 59,6% và phơi nhiễm: 62,5%. Theo các nhà nghiên cứu, các kết quả này không bị ảnh hưởng bởi thời gian phơi nhiễm kháng sinh, giới tính của trẻ sơ sinh hay tiền sử dị ứng của người mẹ, ngoại trừ nguy cơ bị viêm kết-mạc mũi dị ứng ở trẻ có mẹ không có tiền sử dị ứng.

Kết quả của nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu trước đó. Một tổng quan hệ thống gồm 12 nghiên cứu về việc sử dụng kháng sinh trong thời kỳ mang thai đã cho thấy hen phế quản và khò khè ở trẻ em có liên quan đến việc sử dụng kháng sinh trong thai kỳ (OR hiệu chỉnh [aOR] = 1,29  [95% Cl = 1,16-1,43]).

Hạn chế của việc nghiên cứu bao gồm việc thiếu dữ liệu để đánh giá sự ảnh hưởng của loại kháng sinh, liều lượng và việc sử dụng kháng sinh. Việc đánh giá tình trạng dị ứng phụ thuộc vào báo cáo của người chăm sóc, có thể có sai lệch hồi tưởng và không thể chẩn đoán chính xác bệnh hen phế quản ở trẻ dưới 3 tuổi. Hơn nữa, nhóm nghiên cứu lưu ý rằng, việc sử dụng kháng sinh ở 18.270/22.433 người (81.4%) được xác nhận sau khi xem xét hồ sơ bệnh án, 4163 người còn lại (chiếm 18,6%) được xác nhận dựa trên bộ câu hỏi, do đó, có thể thêm nguy cơ sai sót của sai lệch hồi tưởng. Nhóm nghiên cứu đề xuất các nghiên cứu trong tương lai cần cân nhắc về loại, liều lượng và việc sử dụng  kháng sinh.

**Kết luận**

**1. Phơi nhiễm kháng sinh trong thai kỳ và bệnh dị ứng ở trẻ em:**Một nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa việc sử dụng kháng sinh của người mẹ trong thai kỳ và nguy cơ mắc bệnh dị ứng ở trẻ em dưới 3 tuổi. Các bệnh lý bao gồm hen phế quản ở trẻ em trước tuổi đi học, khò khè, dị ứng thực phẩm, viêm da cơ địa, chàm, viêm mũi-kết mạc dị ứng và bất kỳ bệnh dị ứng nào.

**2. Yếu tố ảnh hưởng đến dị ứng đường hô hấp:**Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc sử dụng kháng sinh trong thai kỳ có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các bệnh dị ứng đường hô hấp ở trẻ em, bao gồm hen phế quản ở trẻ em trước tuổi đi học, viêm mũi-kết mạc dị ứng, khò khè và bất kỳ bệnh dị ứng nào dưới 3 tuổi; tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh của người mẹ không làm tăng nguy cơ dị ứng thực phẩm, viêm da cơ địa và chàm.

**3. Thời gian phơi nhiễm, giới tính và tiền sử của người mẹ:**Nghiên cứu phát hiện ra rằng thời gian phơi nhiễm kháng sinh (3 tháng đầu hoặc 3 tháng giữa/ 3 tháng cuối), giới tính của trẻ sơ sinh và tiền sử dị ứng của người mẹ không ảnh hưởng đáng kể đến mối quan hệ giữa việc phơi nhiễm kháng sinh trong thai kỳ và bệnh dị ứng ở trẻ em; tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây đã báo cáo các kết quả khác nhau liên quan đến các yếu tố này.

 Nguồn: [Study: Antibiotic Exposure During Pregnancy Associated With Increased Risk of Childhood Respiratory Allergies (pharmacytimes.com)](https://www.pharmacytimes.com/view/study-antibiotic-exposure-during-pregnancy-associated-with-increased-risk-of-childhood-respiratory-allergies)

**IV. ANSM: Sử dụng thuốc chống động kinh trong thai kỳ và nguy cơ đối với thai nhi**

**Sau một báo cáo ban đầu được công bố vào năm 2019, ANSM đã tiến hành một đánh giá mới về dữ liệu sử dụng thuốc chống động kinh trong thai kỳ và các nguy cơ chính mà những loại thuốc này có thể gây ảnh hưởng lên thai nhi.**

**Valproat (và các dẫn chất valpromid, divalproat): loại thuốc chống động kinh có nguy cơ cao nhất khi sử dụng trong thai kỳ**

Khi người mẹ sử dụng thuốc trong thai kỳ, valproat gây ra nhiều dị tật nhất cho trẻ, với nguy cơ tăng gấp 4-5 lần (11%) so với khi không sử dụng thuốc. Thuốc cũng gây nguy cơ cao về rối loạn phát triển thần kinh, xuất hiện trên 30 đến 40% trẻ có phơi nhiễm thuốc trong tử cung).

Theo khuyến cáo của ANSM, valproat và các dẫn xuất bị chống chỉ định tuyệt đối trên phụ nữ có thai trong điều trị rối loạn lưỡng cực và tránh sử dụng cho phụ nữ có thai mắc bệnh động kinh, trừ khi không có liệu pháp điều trị thay thế.

Ngoài ra, nguy cơ tiềm ẩn về rối loạn phát triển thần kinh liên quan đến việc người cha sử dụng valproat trong vòng ba tháng trước thụ thai đang được Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đánh giá. Trong thời gian chờ đợi kết luận của đánh giá, ANSM đã gửi một tờ thông tin cảnh báo nguy cơ tiềm ẩn này đến tất cả các nhân viên y tế có liên quan và thiết kế một tờ cung cấp thông tin dành cho bệnh nhân.

**Topiramat: nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh được xác nhận**

Nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ phơi nhiễm topiramat trong thai kỳ tăng gấp 2 đến 3 lần (nguy cơ rối loạn phổ tự kỷ lên đến 6% và nguy cơ mắc bệnh tâm thần đến 8%) so với trẻ sinh ra từ mẹ mắc động kinh không sử dụng thuốc chống động kinh.

Nguy cơ dị tật nghiêm trọng tăng gấp 3 lần so với khi không sử dụng thuốc đã được biết đến từ trước.

Dựa trên những dữ liệu mới này, với mục tiêu giảm nguy cơ của topiramat ở phụ nữ có thai, ANSM đã hạn chế việc kê đơn topiramat của các bác sĩ thần kinh và các bác sĩ nhi khoa, đồng thời yêu cầu ký một giấy xác nhận thông tin có chữ ký hàng năm của bác sĩkê đơn và bệnh nhân, thuốc chỉ được cấp phát khi giấy xác nhận được gửi cho dược sĩ. ANSM đã đề xuất Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đánh giá về những dữ liệu mới này.

**Carbamazepin: nguy cơ gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh**

Theo dữ liệu mới hiện có, nguy cơ về các rối loạn phát triển thần kinh có thể tăng đối với trẻ em có phơi nhiễm với carbamazepin so với nhóm trẻ chưa phơi nhiễm với thuốc trước đó.

Nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng của carbamazepin hiện đã được xác định (cao gấp 2 – 3 lần so với quần thể chung).

Để đảm bảo thông tin đầy đủ cho bệnh nhân và giảm số lượng còn quá lớn các phụ nữ có thai sử dụng carbamazepin, năm 2024, bệnh nhân và bác sĩ kê đơn sẽ phải ký vào giấy xác nhận thông tin và gửi cho dược sĩ trước khi có quyết định cấp phát thuốc.

***Pregabalin: nguy cơ dị tật đã được xác định***

Dữ liệu mới hiện có xác nhận nguy cơ dị tật nghiêm trọng ở trẻ em liên quan đến việc phơi nhiễm với pregabalin trong thai kỳ: nguy cơ này cao gấp gần 1,5 lần so với nhóm quần thể chưa từng tiếp xúc với thuốc này. Nguy cơ này chỉ được nghi ngờ trong báo cáo năm 2019.

  **Oxcarbazepin: đang đánh giá về khả năng tăng nguy cơ dị tật**

Việc đánh giá  vẫn đang được tiếp tục tiến hành và cần có các nghiên cứu bổ sung trước khi có thể kết luận về nguy cơ gây dị tật của thuốc.

  **Các thuốc chống động kinh khác: không thay đổi kết luận năm 2019 sau khi cập nhật dữ liệu mới**

Đối với lamotrigin và levetiracetam , các dữ liệu hiện có không đưa ra được bằng chứng về khả năng gây gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc rối loạn phát triển thần kinh.

Liên quan đến vigabatrin, felbamat , zonisamid và gabapentin, thông tin hiện có không đủ để kết luận về sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc rối loạn phát triển thần kinh.

Liên quan đến (fos)phenytoin, phenobarbital và primidon, việc phơi nhiễm với các thuốc này có nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng. Liên quan đến nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh, các thông tin hiện có vẫn chưa đầy đủ để kết luận.

Cuối cùng, đối với một số thuốc khác bao gồm: brivaracetam; cannabidiol; cenobamat; eslicarbazepin; ethosuximid; fenfluramin; lacosamid; perampanel; rufinamid  và tiagabin, hiện không có thông tin để kết luận về nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn phát triển thần kinh của các thuốc này

  Xin nhắc lại, việc thiếu dữ liệu không đồng nghĩa với không có nguy cơ, thông tin này vẫn chưa rõ ràng ở thời điểm này.

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/actualites/antiepileptiques-et-grossesse-mieux-connaitre-les-risques-pour-lenfant-a-naitre>

**TỔ THÔNG TIN THUỐC**