**THÔNG TIN THUỐC THÁNG 4 NĂM 2022**

**WHO: Tocilizumab (TCZ) và nguy cơ thủng dạ dày**

Tocilizumab (TCZ) là kháng thể đơn dòng, hoạt động như một chất đối kháng thụ thể interleukin-6 (IL-6). IL-6 thuộc nhóm hoạt chất sinh học quan trọng trong cách mạng hoá liệu pháp kháng viêm của bệnh viêm khớp dạng thấp (RA). Tuy nhiên, các thuốc ức chế IL-6 được báo cáo có liên quan đến tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa (GI), chủ yếu là đường ruột. Thủng dạ dày liên quan đến TCZ được xác định là dấu hiệu tiềm tàng trong một khảo sát sàng lọc VigiBase - cơ sở dữ liệu toàn cầu của WHO về các trường hợp báo cáo phản ứng có hại đơn lẻ.

Tính đến tháng 3/2020, ghi nhận 20 bệnh nhân (so với dự kiến là 3) từ 9 quốc gia có báo cáo tình trạng thủng dạ dày liên quan đến TCZ là loại thuốc nghi ngờ theo VigiBase. Các trường hợp này xảy ra với thời gian khởi phát từ 0,5 đến 36 tháng (trung bình 5 tháng); 17/20 trường hợp (85%) được xem là nghiêm trọng, 1 trường hợp tử vong. Chỉ định (được biết ở 18 bệnh nhân) sử dụng TCZ để điều trị viêm khớp dạng thấp ở 16 bệnh nhân và viêm khớp thái dương hàm và/hoặc viêm khớp tế bào khổng lồ (GCA) ở 2 bệnh nhân. 7 bệnh nhân không rõ kết quả, 11 bệnh nhân đã hồi phục hoặc đang hồi phục (trong đó có 4 trường hợp được báo cáo thực hiện phẫu thuật) và 2 trường hợp không hồi phục (bao gồm cả trường hợp tử vong). Các yếu tố nguy cơ đã biết đối với thủng dạ dày có ở 10 bệnh nhân, bao gồm bệnh mắc kèm hoặc tiền sử rối loạn tiêu hóa, hút thuốc lá và điều trị đồng thời với methotrexat (MTX), rituximab, steroid, NSAID hoặc sử dụng kết hợp. Tỷ lệ bệnh nhân có trọng lượng cơ thể lớn nhiều hơn so với bệnh nhân trọng lượng cơ thể nhỏ.

Xem xét mức độ nghiêm trọng của phản ứng này, nên khuyến cáo việc theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi điều trị bằng TCZ, đặc biệt là các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thủng đường tiêu hóa cũng như người có trọng lượng cơ thể lớn, vì liều dùng thuốc được xác định bằng tổng trọng lượng cơ thể của bệnh nhân.

*Nguồn: WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER*

**Health Canada: Nguy cơ xảy ra các biến cố có hại ở trẻ em và thanh thiếu niên khi sử dụng chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenhydramin**

Tại Canada và các quốc gia khác đã có báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng về việc sử dụng chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenhydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên. Bộ Y tế Canada nhắc nhở nhân viên y tế về việc người chăm sóc bệnh nhân có thể không nhận thức được nguy cơ liên quan đến việc sử dụng diphenhydramin. Giáo dục họ cất trữ thuốc an toàn và theo dõi hợp lý rất quan trọng để ngăn ngừa tình trạng bệnh nhân vô tình uống thuốc mà không được giám sát và sử dụng sai mục đích.

Tóm tắt nội dung chính

- Tại Canada và các quốc gia khác đã có báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng về việc sử dụng chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenhydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên.

- Bộ Y tế Canada đã đánh giá lại các biến cố bất lợi đã biết và tiềm tàng liên quan đến việc sử dụng chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenhydramin ở liều khuyến cáo và liều cao hơn trong 2 nhóm trẻ em: trẻ dưới 2 tuổi (tất cả chỉ định sử dụng) và trẻ dưới 18 tuổi (lạm dùng, dùng sai và quá liều).

- Chưa có lo ngại mới về an toàn hoặc thay đổi loại thuốc hoặc tần suất các tác dụng phụ nghiêm trọng đã được ghi nhận khi sử dụng chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenhydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên.

- Bộ Y tế Canada nhắc nhở nhân viên y tế về việc người chăm sóc bệnh nhân có thể không nhận thức được nguy cơ liên quan đến việc sử dụng diphenhydramin. Giáo dục họ cất trữ thuốc an toàn và theo dõi hợp lý rất quan trọng để ngăn ngừa tình trạng bệnh nhân vô tình uống thuốc mà không được giám sát và sử dụng sai mục đích.

- Bộ Y tế Canada khuyến khích nhân viên y tế báo cáo tất cả các phản ứng có hại nghiêm trọng nghi ngời liên quan đến việc sử dụng chế phẩm chứa diphenhydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên ở liều khuyến cáo và liều cao hơn, nhằm hỗ trợ giám sát liên tục vấn đề an toàn này.

Diphenhydramin là thuốc kháng histamin thế hệ thứ 1. Chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenhydramin được cấp phép tại thị trường Canada ở  dạng đơn hoặc đa thành phần, được sử dụng để giảm triệu chứng dị ứng theo mùa và dị ứng quanh năm, giảm ho khan tạm thời do cảm lạnh thông thường và là chế phẩm hỗ trợ giấc ngủ.

Tháng 9 năm 2020, Cơ quan Quản lý Thực phẩm & Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cảnh báo về việc việc sử dụng diphenhydramin với liều lượng cao hơn khuyến cáo có thể dẫn đến các vấn đề nghiêm trọng liên quan đến tim mạch, co giật, hôn mê hoặc thậm chí tử vong.

Để phòng tránh, Bộ Y tế Canada đã tiến hành đánh giá an toàn để xác định việc thay đổi về nhóm thuốc và/hoặc tần suất các biến cố bất lợi liên quan đến việc sử dụng chế phẩm có chứa diphenhydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên. Đánh giá tập trung vào các biến cố bất lợi nghiêm trọng tiềm tàng và đã biết ở trẻ dưới 2 tuổi (tất cả các trường hợp sử dụng) và trẻ em dưới 18 tuổi (lạm dụng, dùng sai hoặc quá liều).

Một lượng ít các báo cáo của Canada có đầy đủ thông tin cho phép đánh giá. Các báo cáo này mô tả các phản ứng có hại như rối loạn vận động, ảo tưởng, ảo ảnh, mất phương hướng, chóng mặt, tăng động, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, nôn và co giật, đồng thời phát hiện thấy có khả năng hoặc có thể liên quan đến việc sử dụng diphenhydramin. Không có trường hợp ghi nhận tử vong tại Canada.

Bộ Y tế Canada cũng đã đánh giá từ các y văn. Nhiều biến cố bất lợi nghiêm trọng được báo cáo ở trẻ em và thanh thiếu niên liên quan đến việc vô tình nuốt phải, sai sót của người chăm sóc và cố ý dùng sai/quá liều diphenhydramin. Báo cáo cho thấy liều thấp bằng 2-3 lần liều tối đa hàng ngày gây ra độc tính nghiêm trọng như hội chứng ngộ độc kháng cholinergic, co giật, tiêu cơ vân và tử vong do loạn nhịp tim ở trẻ em.

**Kết luận**

Đánh giá của Bộ Y tế Canada từ thông tin có sẵn chưa tìm thấy thay đổi về loại thuốc hoặc tần suất của các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng chế phẩm có chứa diphenhydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên. Chưa có vấn đề mới về an toàn cần đảm bảo thực hiện theo quy định tại thời điểm này.

Sai sót của người chăm sóc, bệnh nhân vô tình uống thuốc mà không được giám sát và cố ý sử dụng sai/quá liều diphenhydramin có thể dẫn đến các tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ em và thanh thiếu niên. Người chăm sóc có thể chưa nhận thức được những nguy cơ khi sử dụng diphenhydramin. Do đó, nhân viên y tế cần trao đổi với phụ huynh và người chăm sóc về cách bảo quản thuốc an toàn và theo dõi thuốc phù hợp vì điều này rất quan trọng trong việc ngăn ngừa tình trạng vô tình uống thuốc và sử dụng sai mục đích. Đậy nắp đúng cách sau mỗi lần sử dụng. Thuốc nên được khóa trong tủ kín để phòng tránh ngộ độc thuốc do trẻ vô tình sử dụng và dùng sai mục đích ở thanh thiếu niên.

Bộ Y tế Canada khuyến khích nhân viên báo cáo tất cả các phản ứng có hại nghiêm trọng nghi ngờ có liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm đường uống, không kê đơn chứa diphenydramin ở trẻ em và thanh thiếu niên để hỗ trợ việc giám sát liên tục vấn đề an toàn thuốc trên. Thông tin như liều lượng, thời gian sử dụng với diphenhydramin, các thuốc dùng kèm, tiền sử bệnh và thời gian khở phát phản ứng có hại là rất quan trọng cần được đưa vào báo cáo, để giúp Bộ Y tế Canada đánh giá tốt hơn vấn đề an toàn.

*Nguồn:*[*https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-*](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2022.html)

**Medsafe: Phản ứng có hại nghiêm trọng và đe dọa tính mạng của dung dịch muối khoáng Miracle**

Medsafe đã nhận được báo cáo 1 bệnh nhân phải điều trị hồi sức tích cực (ICU) sau khi sử dụng dung dịch muối khoáng Miracle để điều trị COVID-19.

Medsafe một lần nữa cảnh báo người dân không sử dụng sản phẩm trên.

Dung dịch muối khoáng Miracle được mô tả trên các trang web là nước thanh lọc, tăng cường hiệu quả phá hủy mầm bệnh, nấm, bệnh tật, vi khuẩn và vi rút, gần đây là COVID-19. Medsafe chưa nhận được bất kỳ bằng chứng khoa học nào về việc các sản phẩm trên có hiệu quả chống lại tác nhân gây bệnh trong cơ thể khi sử dụng chế phẩm này. Những sản phẩm này chứa natri clorit -  thành phần chống chỉ định mức cao, được sử dụng để tẩy trắng vải và chất khử trùng. Khi phối trộn theo hướng dẫn, natri clorit chuyển thành clorin dioxid - chất tẩy có thể gây tác dụng phụ nguy hiểm và đe dọa tính mạng cho người dùng.

**Lời khuyên**

- Không mua hoặc sử dụng (uống) dung dịch muối khoáng Miracle hoặc các sản phẩm liên quan được mô tả là nước thanh lọc. Việc sử dụng các sản phẩm này cũng giống như đang uống chất tẩy rửa.

- Khi sử dụng, chất này có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy và triệu chứng mất nước nghiêm trọng. Điều này có thể đe dọa tính mạng nên cần trao đổi với nhân viên y tế càng sớm càng tốt.

- Các sản phẩm trên chưa được phê duyệt là thuốc. Do chất lượng và hiệu lực chưa được biết đến, Medsafe khuyến cáo không sử dụng các loại sản phẩm này này. Chưa có bằng chứng về các sản phẩm trên có hiệu quả dự phòng và điều trị COVID-19.

**Thông tin bổ sung**

Dung dịch muối khoáng Miracle hoặc các nước thanh lọc có liên quan chưa được phê duyệt là thuốc. Medsafe chưa nhận được bất kỳ nghiên cứu nào về chất lượng và hiệu lực của các sản phẩn trên. Medsafe vừa cảnh báo người dùng về sản phẩm dung dịch muối khoáng Miracle. Các cơ quan quản lý thuốc khác đã công bố cảnh báo về những tuyên bố sai về hiệu quả và báo cáo có hại cho người dùng. Các báo cáo có hại bao gồm tình trạng nôn nghiêm trọng và tiêu chảy, huyết áp thấp đe dọa tính mạng do mất nước và suy gan cấp.

*Nguồn:*[*https://medsafe.govt.nz/safety/Alerts/MiracleMineralSolutionReminder.asp*](https://medsafe.govt.nz/safety/Alerts/MiracleMineralSolutionReminder.asp)

**Medsafe: Bệnh cơ tim Takotsubo liên quan đến Triptan**

Nội dung chính

- Bệnh cơ tim Takotsubo là tình trạng đảo ngược cấu trúc cơ tim, đặc trưng bởi rối loạn chức năng tâm thu tạm thời và phình dãn đỉnh tim của thất trái.

- Căng thẳng về cảm xúc và thể chất là tác nhân được biết đến nhiều nhất của bệnh cơ tim Takotsubo. Tuy nhiên, tình trạng này cũng đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng triptan.

- Bắt đầu điều trị hỗ trợ tại viện nếu nghi ngờ mắc bệnh cơ tim Takotsubo liên quan đến triptan.

Trung tâm theo dõi phản ứng có hại New Zealand (CARM) đã nhận được 1 báo cáo bệnh nhân mắc bệnh cơ tim Takotsubo liên quan đến rizatriptan.

Bệnh cơ tim Takotsubo (Takotsubo cardiomyopathy – TCM)

TCM là trình trạng đảo ngược cấp tính cấu trúc của thất trái, rối loạn chức năng tâm thu không liên quan đến tắc nghẽn mạch vành. TCM còn được gọi là bệnh cơ tim stress, hội chứng tim tan vỡ, bệnh cơ tim do căng thẳng hay hội chứng phình dãn đỉnh tim (apical ballooning syndrome). TCM khởi phát đột ngột và không thể lường trước. Dấu hiệu và triệu chứng của TCM giống như nhồi máu cơ tim cấp tính.

TCM là một tình trạng hiếm gặp lần đầu tiên được xác nhận vào năm 1990 tại Nhật Bản và thường phổ biến hơn ở phụ nữ và người cao tuổi. Biến cố gây căng thẳng về mặt cảm xúc hoặc thể chất có thể gây ra TCM. Có báo cáo về các trường hợp hội chứng cai thuốc và sử dụng một số thuốc.

Một số báo cáo trên thế giới có sự liên quan giữa việc sử dụng triptan với TCM. Hầu hết các báo cáo này đều ở những bệnh nhân dùng sumatriptan.

**Cơ chế**

Cơ chế chính xác của TCM chưa được hiểu đầy đủ.  Đề xuất có sự tham gia của trình trạng ngộ độc tim do catecholamin (catecholamine-induced cardiotoxicity) và rối loạn chức năng vi mạch.

Đau nửa đầu cấp tính có thể gây ra sự thay đổi đột ngột nồng độ catecholamin và các thuốc triptan được sử dụng để điều trị chứng đau nửa đầu gây ra co mạch. Kết hợp của các ảnh hưởng trên có thể gây ra TCM với tỷ lệ hiếm.

**Biểu hiện trên lâm sàng, chẩn đoán và theo dõi**

Biểu hiện của bệnh nhân mắc TCM giống với hội chứng vành cấp. Triệu chứng xuất hiện phổ biến nhất là đau ngực cấp tính vị trí dưới xương ức, nhưng một số bệnh nhân có thể xuất hiện khó thở hoặc ngất. Thường yêu cầu làm điện tâm đồ, xét nghiệm nồng độ troponin tim, chụp động mạch vành và đánh giá chức năng tâm thu của thất trái để chẩn đoán bệnh nhân TCM.

Bệnh nhân TCM có tiên lượng tốt. Thông thường, bệnh nhân sống sót sau đợt TCM cấp phục hồi chức năng tâm thu của thất trái trong vòng 1-4 tuần.

Điều trị duy trì và giải quyết vấn đề căng thẳng về cảm xúc hoặc thể chất thường giải quyết nhanh chóng các triệu chứng trên. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể phát triển các biến chứng cấp tính như shock và suy tim cấp, yêu cầu phải điều trị chuyên sâu.

Do thiếu dữ liệu thử nghiệm lâm sàng, chưa có chế độ dùng thuốc tối ưu rõ ràng hoặc thời gian điều trị cho bệnh nhân TCM. Khi ổn định huyết động, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc thường quy cho suy tim đến khi chức năng tâm thu được hồi phục.

**Báo cáo tại New Zealand**

CARM mới chỉ nhận được một báo cáo trường hợp của TCM (tới 31 tháng 12 năm 2021). Sau một liều rizatriptan, bệnh nhân xuất hiện cảm giác nặng nề lan tỏa tại ngực. Dữ liệu tại New Zealand với rizatriptan và sumatriptan không liệt kê TCM là 1 biến cố bất lợi. Tuy nhiên, đã có báo cáo về bệnh mạch vành nghiêm trọng liên quan đến các thuốc triptan.

*Nguồn:*[*https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2022/Triptan-associated-Takotsubo-cardiomyopathy.html*](https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2022/Triptan-associated-Takotsubo-cardiomyopathy.html)

**Health Canada: Pfizer Canada ULC đang thu hồi tất cả các lô thuốc Accupril (quinapril hydrochlorid) do chứa tạp chất nitrosamin (N-nitroso-quinapril)**

Ngày 21/04/2022, Health Canada thông báo Pfizer Canada ULC đang thu hồi tất cả các lô thuốc Accupril (quinapril hydrochlorid) hàm lượng 10 mg, 20 mg và 40 mg do chứa tạp chất nitrosamin (N-nitroso-quinapril) cao hơn ngưỡng cho phép. Accupril, tương tự thuốc trước đó có tên là Accuretic, là thuốc điều trị tăng huyết áp. Trước đó vào ngày 03/03/2022, Pfizer đã thu hồi thuốc Accuretic (quinapril hydrochlorid và hydrochlorothiazid) hàm lượng 10/12,5mg; 20/12,5mg và 20/25 mg do chứa tạp chất nitrosamin (N-nitroso-quinapril) cao hơn ngưỡng cho phép. Accuretic là thuốc kê đơn được sử dụng điều trị tăng huyết áp. Đây là thuốc phối hợp hai hoạt chất quinapril hydrochlorid và hydrochlorothiazid, đều có khả năng giảm huyết áp.

Việc phơi nhiễm dài hạn với N-nitroso-quinapril ở mức cao hơn ngưỡng cho phép có thể làm tăng nguy cơ ung thư. Con người tiếp xúc với nitrosamin hàm lượng thấp trong nhiều loại thực phẩm (như thịt hun khói và thịt muốn, các sản phẩm từ sữa và rau), nước uống và không khí ô nhiễm. Tạp chất này sẽ không gây hại khi phơi nhiễm ở mức hoặc dưới mức chấp nhận được. Một bệnh nhân sử dụng thuốc chứa tạp chất này ở mức bằng hoặc thấp hơn giới hạn cho phép mỗi ngày trong 70 năm sẽ không tăng nguy cơ mắc ung thư.

Tương tự các đợt thu hồi liên quan đến tạp chất nitrosamin trước đây, Health Canada khuyến cáo bệnh nhân sử dụng thuốc này tạm thời không xuất hiện rủi ro ngay vì nguy cơ ung thư tiềm tàng xuất hiện khi bệnh nhân tiếp xúc lâu dài (phơi nhiễm hàng ngày trong 70 năm) với tạp chất nitrosamin hàm lượng vượt ngưỡng chấp nhận được. Nguy cơ này không xảy ra với bệnh nhân sử dụng thuốc trong thời gian ngắn.

Health Canada đang theo dõi quá trình thu hồi thuốc và biện pháp phòng ngừa, khắc phục cần thiết của công ty. Nếu cần thu hồi bổ sung, Health Canada sẽ cập nhật cho người dân.

Khuyến cáo dành cho người bệnh

- Tiếp tục sử dụng thuốc theo đơn của bác sĩ. Nếu không điều trị, tăng huyết áp có thể gây nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe lớn hơn việc có thể phơi nhiễm với nitrosamin trong thuốc.

- Liên hệ với bác sĩ điều trị để trao đổi về các lựa chọn điều trị khác. Hiện tại, các thuốc điều trị tăng huyết áp khác đều sẵn có.

- Nếu có thắc mắc về việc thu hồi, hãy liên hệ với nhà cung cấp để được giải đáp.

- Báo cáo phản ứng có hại hoặc kiến nghị liên quan đến sản phẩm đến Cơ quan quản lý.

*Nguồn:*[*https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/pfizer-recalls-accupril-blood-pressure-tablets-due-nitrosamine-impurity*](https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/pfizer-recalls-accupril-blood-pressure-tablets-due-nitrosamine-impurity)