MHRA: Valproat – Lưu ý về các yêu cầu hiện hành của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ, thông tin về các biện pháp đảm bảo an toàn mới sẽ được cập nhật trong thời gian tới

12/01/2023 12:00:00 SA

Trước những dữ liệu về an toàn của phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ, bài viết này lưu ý với nhân viên y tế về những nguy cơ có thể xảy ra trong thời kỳ mang thai và các yêu cầu hiện hành của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ. Đồng thời cung cấp thông tin về những nguy cơ tiềm ẩn ở những đối tượng bệnh nhân khác có dùng valproat sau khi đánh giá dữ liệu cập nhật về an toàn thuốc. Theo khuyến cáo của Uỷ ban thuốc sử dụng cho người (CHM), các biện pháp đảm bảo an toàn mới đối với thuốc chứa valproat sẽ được áp dụng trong thời gian tới.

CHM đã thành lập một nhóm liên ngành y tế để hỗ trợ việc ứng dụng các biện pháp đảm bảo an toàn mới vào thực hành lâm sàng thông qua một chương trình phát triển từng bước dựa trên những lựa chọn ưu tiên về an toàn cho bệnh nhân. Chương trình có sự giám sát của các cơ quan chăm sóc sức khoẻ để đảm bảo việc chăm sóc bệnh nhân liên tục không bị gián đoạn.

Khuyến cáo bệnh nhân đang dùng valproat không được tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Khuyến cáo bệnh nhân nghi ngờ mang thai khi đang dùng valproat nên ngay lập tức trao đổi với bác sĩ chuyên khoa.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat cho bệnh nhân dưới 55 tuổi, nhân viên y tế cần phải cân nhắc tất cả các lựa chọn thuốc động kinh thay thế khác và tham khảo đánh giá ảnh hưởng của chúng đối với thai kỳ.

Các biện pháp an toàn hiện hành đối với bệnh nhân có phơi nhiễm valproat trong thai kỳ

Valproat (dưới dạng natri valproat hoặc acid valproic) được cấp phép sử dụng trong điều trị bệnh động kinh và rối loạn lưỡng cực. Thuốc này cũng được kê đơn ngoài chỉ định trên nhãn (off-label) trong những tình trạng bệnh lý khác.

Valproat là một thuốc có khả năng gây dị tật thai nhi cao. Sự phơi nhiễm với thuốc trong thời kỳ mang thai có liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh (11%) và rối loạn phát triển thần kinh (30–40%) ở trẻ, có thể dẫn đến tàn tật vĩnh viễn. Những thông tin hiện có không chỉ rõ nguy cơ có thể xảy ra trong một giai đoạn cụ thể nào của thai kỳ và do đó, không thể loại trừ ảnh hưởng của valproat trong suốt thời gian mang thai.

Do những ảnh hưởng nghiêm trọng đến thai nhi liên quan tới việc sử dụng valproat trong thai kỳ, khuyến cáo không nên sử dụng thuốc này cho bé gái và phụ nữ có khả năng sinh con, trừ khi các phương pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc không dung nạp. Kể từ tháng 4/2018, chương trình Dự phòng cho thai kỳ (PPP) đối với valproat được đưa ra nhằm tăng cường củng cố khuyến cáo trên như một yêu cầu cần thiết đối với việc sử dụng valproat ở những người có khả năng sinh con.

Đánh giá dữ liệu an toàn của valproat

Vào năm 2022, Uỷ ban thuốc sử dụng cho người (CHM) đã đánh giá dữ liệu an toàn liên quan đến valproat, bao gồm dữ liệu kê đơn cho thấy sử dụng thuốc ở bệnh nhân nữ và một số trường hợp dùng thuốc trong suốt thai kỳ vẫn còn tiếp diễn. Đồng thời ủy ban cũng bổ sung thông tin về nguy cơ tiềm ẩn của thuốc này ở bệnh nhân nam. CHM cũng cân nhắc xem xét đến góc độ quan điểm của bệnh nhân và các đối tượng liên quan khác đối với sử dụng valproat và cách quản lý nguy cơ của thuốc hiện tại.

Mặc dù tỷ lệ sử dụng valproat ở bệnh nhân nữ đã giảm kể từ khi áp dụng chương trình Dự phòng cho thai kỳ từ năm 2018, tuy nhiên không thể chủ quan vì gần đây mức giảm này đã chững lại và giữ nguyên (theo số liệu báo cáo tháng 3/2022 của Cơ quan đăng ký thuốc và Thai kỳ - sử dụng thuốc chống động kinh cho phụ nữ từ 0-54 tuổi ở Anh). Hơn nữa, tuy số lượng phụ nữ được kê đơn valproat trong khoảng thời gian 6 tháng đã giảm kể từ năm 2018, nhưng trong báo cáo mới nhất của cơ quan đăng ký (công bố tháng 9/2022) có lưu ý rằng 17 trường hợp bệnh nhân nữ được kê đơn valproat trong thai kỳ đã được bổ sung mới vào dữ liệu từ 10/2021 đến 3/2022.

Đánh giá cũng xem xét dữ liệu về các nguy cơ tiềm ẩn khác của valproat, như đã chỉ ra trên tờ thông tin sản phẩm, valproat có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nam giới, tuy nhiên có một số bằng chứng cho thấy khi ngừng thuốc, nguy cơ này giảm dần. Ngoài ra, dữ liệu được thu thập từ các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật như chuột chưa trưởng thành, chuột trưởng thành và chó thí nghiệm cũng ghi nhận ảnh hưởng bất lợi của valproat trên hệ sinh sản của động vật giới đực, cũng như các nghiên cứu về khả năng ảnh hưởng bởi ngoại di truyền (sự tương tác giữa bộ gen và môi trường) của valproat và các nguy cơ di truyền thế hệ. Hiện tại có rất ít dữ liệu về những nguy cơ này ở người và các nghiên cứu tiếp theo đang được lên kế hoạch thực hiện. Ngoài ra còn có một nghiên cứu hồi cứu đang được tiến hành về ảnh hưởng của phơi nhiễm valproat đến trẻ sơ sinh khi người cha sử dụng thuốc.

CHM khuyến cáo và đề xuất các biện pháp mới

Trên cơ sở các bằng chứng hiện tại, CHM đã đề xuất một số hành động quản lý để tăng cường hơn nữa các biện pháp đảm bảo an toàn khi sử dụng valproat. Trong thời gian tới, các biện pháp này sẽ được đưa ra dựa theo mức độ ưu tiên của bệnh nhân. Khuyến cáo về thời điểm áp dụng các biện pháp này sẽ được CHM cung cấp sau khi hoàn

thiện kế hoạch và tham khảo ý kiến của đầy đủ các đối tượng liên quan. Ở thời điểm hiện tại, không cần thực hiện hành động nào ngoại trừ đối với phụ nữ có khả năng sinh con không tham gia Chương trình Dự phòng thai kì.
CHM khuyến cáo không nên điều trị bằng valproat cho bệnh nhân dưới 55 tuổi (kể cả nam hay nữ), trừ khi 2 bác sĩ chỉ định độc lập và không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc có khả năng dung nạp được . Đối với những bệnh nhân dưới 55 tuổi hiện đang sử dụng valproat, nên có đánh giá của 2 bác sĩ chuyên khoa và minh chứng cho thấy không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc dung nạp được, hoặc không có nguy cơ bất lợi khi điều trị bằng valproat. CHM khuyến cáo các biện pháp này nên được áp dụng cho những người dưới 55 tuổi vì đây là nhóm tuổi có nhiều khả năng bị ảnh hưởng bởi những nguy cơ do sử dụng valproat trong thai kỳ và nguy cơ gây suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới.
Các biện pháp khác do CHM đề xuất bao gồm các cảnh báo bổ sung trong tờ thông tin sản phẩm, cập nhật các tài liệu hướng dẫn và giám sát tốt việc tuân thủ các biện pháp đảm bảo an toàn mới.
Các bác sĩ nên tiếp tục tham khảo các nghiên cứu mới về thuốc điều trị động kinh khi xem xét kê đơn cho bệnh nhân nữ trong thai kì, đặc biệt là lamotrigin và levetiracetam không liên quan đến sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với tỷ lệ người sử dụng thuốc này nói chung. CHM cũng lưu ý rằng những nguy cơ liên quan đến việc sử dụng topiramate trong thai kỳ đang được xem xét đánh giá.

Phải tiếp tục tuân thủ các yêu cầu của Chương trình Dự phòng cho thai kỳ

Phải tiếp tục tuân thủ đầy đủ Chương trình Dự phòng cho thai kỳ đối với valproat, bao gồm việc đánh giá đơn thuốc hàng năm và cam kết chấp nhận rủi ro. Khuyến cáo bệnh nhân nghi ngờ mang thai khi đang dùng valproat nên ngay lập tức trao đổi với bác sĩ chuyên khoa.. Khuyến cáo bệnh nhân đang dùng valproat không tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của các bác sĩ chuyên khoa.

Sử dụng valproat ngoài các chỉ định được cấp phép

Valproat còn được sử dụng ngoài các chỉ định được cấp phép để điều trị đau nửa đầu và các tình trạng sức khỏe tâm thần khác. Người kê đơn nên đánh giá các nguy cơ liên quan đến valproat và có ý thức về trách nhiệm cao hơn khi sử dụng valproat ngoài chỉ định được cấp phép. Valproat phải được kê đơn và cấp phát cho phụ nữ có khả năng mang thai theo Chương trình Dự phòng thai kỳ đối với valproat.

Thông tin cho nhân viên y tế

- Tiếp tục tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp phòng ngừa hiện hành, bao gồm việc không kê đơn valproat cho bé gái hoặc phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi các phương pháp điều trị thay thế không hiệu quả hoặc không dung nạp được, và việc kê đơn valproat cho phụ nữ có khả năng mang thai không có thuốc điều trị thay thế là phù hợp với Chương trình Dự phòng cho thai kỳ.
- CHM khuyến cáo cần cân nhắc kỹ lưỡng hơn khi kê đơn valproat và có thể phải áp dụng biện pháp giảm thiểu nguy cơ, cụ thể là 2 bác sĩ nên độc lập đánh giá và cho thấy rằng không có phương pháp điều trị thay thế hiệu quả hoặc dung nạp được cho bệnh nhân dưới 55 tuổi.
- Xem xét tất cả các lựa chọn điều trị phù hợp khác trước khi kê đơn valproat cho bệnh nhân dưới 55 tuổi.
- Những biện pháp an toàn mới sẽ được áp dụng trong thời gian tới. Trong thời gian chờ đợi, các bác sĩ và dược sĩ nên tiếp tục cung cấp các đơn thuốc valproat lặp lại cho bệnh nhân và người cấp phát phải đảm bảo bệnh nhân có được cấp thẻ, tờ hướng dẫn sử dụng và trên bao bì thuốc có cảnh báo đối với phụ nữ có thai
- Những bệnh nhân đang sử dụng valproat được khuyến cáo không tự ý ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa

Nguồn: https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-reminder-of-current-pregnancy-prevention-programme-requirements-information-on-new-safety-measures-to-be-introduced-in-the-coming-months

Điểm tin: CTV. Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang, CTV. Phùng Ngọc Mai

Phụ trách: DS. Nguyễn Thị Cúc