

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Phương Thúy, Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Khắc Dũng

### **Lidocain 2 %: Không nên sử dụng để điều trị đau do mọc răng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ**

Ngày 26/6/2014, Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đưa ra khuyến cáo không nên sử dụng lidocain 2 % để điều trị đau do mọc răng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. FDA cũng yêu cầu bổ sung vào phần “*Cảnh báo đặc biệt*” trong tờ hướng dẫn sử dụng để nhấn mạnh thông tin này. Các chế phẩm chứa lidocain 2 % không được phê duyệt để điều trị đau do mọc răng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ do có thể gây ra tác dụng bất lợi nghiêm trọng thậm chí gây tử vong.

Theo FDA, việc sử dụng thuốc giảm đau tại chỗ và thuốc bôi trực tiếp vào nướu răng là không cần thiết, thậm chí không có tác dụng do có thể bị rửa trôi khỏi miệng trẻ trong vòng vài phút. Nếu đưa lượng lớn lidocain vào miệng trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, hoặc trẻ vô tình nuốt quá nhiều, có thể gây các phản ứng bất lợi như co giật, tổn thương não nghiêm trọng và các vấn đề về tim mạch. Đã có một số trường hợp quá liều do dùng thuốc không đúng cách hoặc trẻ vô tình nuốt phải gây hậu quả nghiêm trọng như nhập viện hoặc tử vong.

Trong năm 2014, FDA đã nhận được 22 trường hợp báo cáo phản ứng bất lợi, bao gồm cả tử vong đối với trẻ từ 5 tháng tuổi đến 3,5 tuổi sử dụng dung dịch lidocain 2 % để điều trị đau do mọc răng, viêm miệng hoặc do trẻ vô tình nuốt vào đường tiêu hóa. Từ đó, FDA yêu cầu nhà sản xuất cần xem xét lại các nội dung trên nhãn thuốc để mô tả kỹ hơn nguy cơ gặp các phản ứng nghiêm trọng và bổ sung hướng dẫn về liều dùng khi kê đơn.

### **Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Không nên kê đơn thuốc chứa lidocain hoặc benzocain dạng dung dịch, gel để điều trị đau do mọc răng do có thể gây ra các tác dụng bất lợi nghiêm trọng bao gồm co giật, methemoglobin và tử vong.

- Dung dịch lidocain trong dầu không được FDA phê duyệt để điều trị đau do mọc răng.

- Hướng dẫn cha mẹ và người chăm sóc tuân theo khuyến cáo của Viện Nhi khoa Hoa Kỳ để làm giảm đau do mọc răng:

+ Sử dụng vòng ngậm do mọc răng để trong ngăn mát tủ lạnh (không để đông đá).

+ Cọ nhẹ nhàng hoặc mát xa nướu trẻ bằng ngón tay để làm giảm các triệu chứng.

+ Sử dụng thuốc bôi trực tiếp vào nướu trẻ có thể gây tác dụng bất lợi nghiêm trọng nếu dùng quá nhiều và trẻ nuốt phải một lượng lớn.

Tại Anh, các chế phẩm chứa lidocain 2 % chỉ được dùng cho trẻ em trên 12 tuổi. Đối với trẻ em trên 3 tháng tuổi, có thể sử dụng các chế phẩm chứa lidocain 0,3 %, 0,5 % và 0,6 %, nhưng cần tuân thủ liều dùng và khoảng cách giữa các lần dùng tối thiểu là 3 giờ. Ở Việt Nam, một số chế phẩm chứa lidocain 2 % đã được cấp số đăng ký lưu hành như Kamistad-Gel N, Xylocain gel 2 %.

### **Omalizumab (biệt dược Xolair): Tăng nhẹ nguy cơ biến cố bất lợi trên tim mạch và mạch máu não**

Ngày 26/09/2014, FDA vừa rà soát lại các nghiên cứu về độ an toàn của omalizumab và chỉ ra rằng có sự tăng nhẹ nguy cơ biến cố bất lợi trên tim mạch và mạch máu não đối với nhóm bệnh nhân dùng thuốc Xolair (omalizumab) so với nhóm bệnh

nhân không dùng. Với lý do trên, FDA đã yêu cầu bổ sung thông tin về nguy cơ này trên nhãn thuốc.

Trước đó, vào năm 2003, FDA đã chấp thuận Xolair trong điều trị hen liên tục ở mức độ từ trung bình tới nặng đối với bệnh nhân trên 12 tuổi, có kết quả test da hoặc máu dương tính với các dị nguyên trong không khí quanh năm và đồng thời các triệu chứng hen không thể kiểm soát được bằng corticoid dạng hít. Xolair được chứng minh làm giảm số cơn hen đối với những bệnh nhân này. Xolair cũng được phê duyệt để điều trị bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên mắc mày đay mạn tính không rõ nguyên nhân (hay còn gọi là mày đay tự phát mạn tính) mà không thể kiểm soát được bằng thuốc kháng histamin H1.

Bản rà soát nghiên cứu 5 năm về độ an toàn của FDA đã chỉ ra sự tăng nhẹ tỷ lệ các vấn đề về mạch máu ở não và tim xảy đến đối với bệnh nhân sử dụng Xolair so với bệnh nhân không dùng thuốc. Các biến cố trên mạch máu ở não và ở tim bao gồm cơn đột quỵ nhỏ (còn gọi là cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), nhồi máu cơ tim, đau ngực đột ngột không báo trước, tăng huyết áp động mạch phổi, cục máu đông trong phổi và tĩnh mạch. Mặc dù các dữ liệu đã đưa ra tín hiệu ở mức nghiêm trọng về độ an toàn nhưng do hạn chế của nghiên cứu về mặt thiết kế và tiến hành nên FDA không thể khẳng định hoặc xác định mức độ chính xác của nguy cơ đối với Xolair.

Để đánh giá sâu hơn về nguy cơ trên não và trên tim đáng chú ý trong 5 năm nghiên cứu về độ an toàn, FDA đã rà soát một phân tích kết hợp 25 thử nghiệm lâm sàng được thiết kế mù đôi, phân nhóm ngẫu nhiên so sánh Xolair với giả dược. Sự tăng nguy cơ xảy ra các biến cố trên não và tim đối với bệnh nhân điều trị bằng Xolair không được chú ý tới trong nghiên cứu phân tích kết hợp này. Tuy nhiên, do số lượng biến cố được ghi nhận ít, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân trẻ và khoảng thời gian tiến cứu ngắn nên FDA không thể đưa ra được bất cứ kết luận rõ ràng nào về sự không xuất hiện của nguy cơ. Dựa trên kết quả của nghiên cứu về độ an toàn và kết hợp kết quả của các thử nghiệm lâm sàng, FDA đang tiến hành bổ sung thông tin về nguy cơ trên tim và não này vào mục *Phản ứng có hại* trên nhãn thuốc.

Trước đó, một vài nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra tỷ lệ tăng nhẹ đối với ung thư trên nhóm bệnh nhân điều trị Xolair so với nhóm bệnh nhân không điều trị thuốc này. Nghiên cứu 5 năm về độ an toàn này lại chỉ ra không có sự khác biệt về tỷ lệ ung thư giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, do giới hạn của nghiên cứu trong vòng 5 năm nên FDA không thể bác bỏ nguy cơ ung thư gây bởi Xolair. Vì lý do này, FDA đang tiến hành bổ sung thông tin này vào mục *Cảnh báo và thận trọng* trên nhãn thuốc.

Được biết, omalizumab đã được Cục Quản lý Dược cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam dưới tên biệt dược Xolair.

### **Thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3 và nguy cơ hội chứng serotonin**

Ngày 22/09/2014, Cơ quan quản lý Dược phẩm Australia (TGA) đã đưa ra khuyến cáo đối với nhân viên y tế và bệnh nhân về vấn đề mới được phát hiện liên quan đến các thuốc chứa hoạt chất trong nhóm đối kháng thụ thể 5-HT3.

Thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3 được dùng để điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn ở bệnh nhân sau phẫu thuật và bệnh nhân đang dùng hóa trị liệu điều trị ung thư. Các thuốc này ức chế vận chuyển serotonin vào tế bào, dẫn đến serotonin được tích lũy với nồng độ cao trong máu gây nên hội chứng serotonin. Hội chứng serotonin được đặc trưng bởi sự thay đổi trạng thái tâm thần (lú lẫn, kích động, bất an, bồn chồn), rối loạn thần kinh thực vật (tim đập nhanh, vã mồ hôi, rùng mình, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt) và kích thích thần kinh cơ (run tay, tăng phản xạ). Trong nhiều trường hợp, hội chứng này có thể dẫn tới mất ý thức, hôn mê và tử vong. TGA đang làm việc với các hãng về việc cập nhật thông tin về nguy cơ xảy ra hội chứng này đối với nhóm thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3 trên thông tin sản phẩm. Hiện một số hãng dược phẩm tại Australia đã cập nhật thông tin này vào tờ hướng dẫn sử dụng sản phẩm của mình.

#### **Thông tin dành cho nhân viên y tế:**

- Nhân viên y tế cần cảnh giác với nguy cơ này.

- Tờ thông tin sản phẩm mới sẽ cập nhật phần thận trọng và tương tác của nhóm thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3. Trong đó, nêu rõ hội chứng serotonin đã được ghi nhận khi dùng đồng thời các thuốc nhóm đối kháng thụ thể 5-HT3 với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (bao gồm cả các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc và không chọn lọc serotonin). Khi cần thiết sử dụng đồng thời các thuốc này, bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân cần được biết về các dấu hiệu của hội chứng serotonin và phải có các biện pháp giám sát thích hợp.

#### **Thông tin dành cho bệnh nhân:**

- Nếu bệnh nhân đang được điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn với nhóm thuốc ức chế thụ thể 5-HT3 và xuất hiện những triệu chứng liệt kê ở trên, hãy liên lạc với nhân viên y tế ngay lập tức.

- Nếu có bất kỳ câu hỏi nào liên quan tới vấn đề này, hãy liên lạc với bác sĩ điều trị.

Hiện nay, tại Việt Nam, trong nhóm đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> chỉ có hoạt chất ondansetron đang được sử dụng phổ biến với biệt dược Vomisetron 2 ml, Sosvomit 8, Sosvomit 4.

### **Testosteron: Chưa ghi nhận bằng chứng chứng minh việc sử dụng testosteron trên bệnh nhân nam giới làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch**

Ngày 10/10/2014, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã hoàn thành quá trình đánh giá độ an toàn của các chế phẩm chứa testosteron, đặc biệt tập trung rà soát các tác dụng phụ nghiêm trọng trên tim mạch, mạch máu bao gồm cả nhồi máu cơ tim. Bản báo cáo của PRAC chưa ghi nhận bằng chứng chứng minh việc sử dụng testosteron trên bệnh nhân nam giới – những người không sản xuất đủ testosteron (một bệnh lý được gọi là suy chức năng tuyến sinh dục nam) làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. PRAC cũng đánh giá lợi ích của việc sử dụng testosteron vẫn vượt trội hơn nguy cơ, tuy nhiên khuyến cáo chỉ nên sử dụng các chế phẩm chứa testosteron trong trường hợp sự thiếu hụt testosteron được xác định bằng cả triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

Bằng chứng về nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng của loại thuốc này vẫn có nhiều mâu thuẫn. Trong một số nghiên cứu về độ an toàn của testosteron được công bố gần đây, có ba nghiên cứu cho rằng nguy cơ biến cố tim mạch ở nhóm nam giới sử dụng testosteron tăng cao hơn nhóm nam giới không sử dụng loại thuốc này. Tuy nhiên các nghiên cứu khác không khẳng định nguy cơ này và ba nghiên cứu trên vẫn còn tồn tại một số hạn chế về phương pháp nghiên cứu. Mặt khác, PRAC cũng cho rằng bản thân sự thiếu hụt testosteron cũng có thể làm tăng nguy cơ bệnh tim. Vì vậy, PRAC khuyến cáo chỉ nên sử dụng các chế phẩm này khi lượng testosteron trong cơ thể thực sự thiếu hụt và sự thiếu hụt này phải được khẳng định qua các triệu chứng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm. Từ thông tin sản phẩm của toàn bộ chế phẩm chứa testosteron ở EU cần phải cập nhật khuyến cáo này cũng như các cảnh báo thận trọng sử dụng thuốc này trên đối tượng nam giới đang mắc các bệnh nghiêm trọng trên tim, gan, thận. Ngoài ra, dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc trên bệnh nhân trên 65 tuổi còn

hạn chế. Hơn nữa, lượng hormon này sụt giảm theo độ tuổi và hiện chưa có các giá trị tham chiếu nồng độ testosteron tương ứng theo độ tuổi.

Độ an toàn của các chế phẩm chứa testosteron cần phải được tiếp tục giám sát. Một số nghiên cứu vẫn đang được tiến hành và sẽ tiếp tục được cân nhắc để đánh giá lợi ích/nguy cơ thường quy đối với testosteron trong thời gian tới.

Trước đó, tháng 01/2014, FDA đã yêu cầu tất cả các công ty sản xuất, kinh doanh chế phẩm chứa testosteron bổ sung cảnh báo về nguy cơ gây đông máu tĩnh mạch, hay còn gọi là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (*venous thromboembolism*), bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (*deep vein thrombosis*) và nghẽn mạch phổi (*pulmonary embolism*) trong tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm sản phẩm. Ngoài ra, FDA cũng đang độc lập tiến hành đánh giá nguy cơ gây đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong, cũng như đánh giá các biến cố tim mạch liên quan đến khả năng xuất hiện cục máu đông ở động mạch trên các bệnh nhân sử dụng testosteron.

### **Diacerein: Quyết định sửa nhãn liên quan đến độ an toàn**

Ngày 19/9/2014, EMA đã ra quyết định cuối cùng về việc sử dụng các chế phẩm có chứa diacerein sau khi hoàn thành đánh giá lợi ích - nguy cơ của thuốc này.

Ủy ban thuốc sử dụng trên người (CHMP) thuộc EMA kết luận rằng diacerein không còn được khuyến cáo cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Liều khởi đầu chỉ nên là 50 mg/ngày (thay vì 100 mg trước đây) và cần phải ngừng sử dụng thuốc nếu xuất hiện tiêu chảy. Thêm vào đó, cán bộ y tế không nên kê đơn các chế phẩm chứa diacerein cho bất kỳ bệnh nhân nào đang mắc các bệnh gan hay có tiền sử các bệnh về gan và cần giám sát chặt chẽ chức năng gan để sớm phát hiện các dấu hiệu bất thường. Dựa trên những dữ liệu hiện có về hiệu quả và độ an toàn, diacerein chỉ nên giới hạn sử dụng để điều trị các triệu chứng của thoái hóa khớp ảnh hưởng trên khớp hông và đầu gối.

EMA cũng đã quyết định thay đổi thông tin về mục chỉ định, chế độ liều và cách sử dụng, chống chỉ định, cảnh báo đặc biệt và thận trọng và tương tác thuốc của tờ Hướng dẫn sử dụng và tờ Thông tin cho bệnh nhân của các sản phẩm có chứa diacerein để phù hợp với các khuyến cáo trên.