

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Phương Thúy, Trần Thúy Ngân, Nghiêm Thị Thùy Linh,  
Nguyễn Doãn Trường Giang, Dương Khánh Linh, Nguyễn Khắc Dũng, Trần Thu Thủy

### Tương tác của simvastatin và các báo cáo tử vong

Theo Prescriber Update tháng 12/2014, Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của New Zealand (CARM) liên tục nhận được báo cáo về những trường hợp nguy hiểm đến tính mạng và tử vong do tương tác của simvastatin và các thuốc dùng kèm gây tiêu cơ vân. Tại New Zealand, cán bộ y tế đã được khuyến cáo chống chỉ định sử dụng đồng thời các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) với simvastatin.

Các thuốc ức chế CYP3A4 làm tăng đáng kể nồng độ của simvastatin trong huyết tương, dẫn tới phản ứng có hại nghiêm trọng, đe dọa tính mạng như các bệnh về cơ và tiêu cơ vân kèm hoặc không kèm theo suy thận cấp. Tuổi cao (từ 65 tuổi trở lên), giới tính nữ, suy giáp không kiểm soát và suy thận có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Một số thuốc ức chế CYP3A4 cần lưu ý:

- Kháng sinh macrolid (ví dụ erythromycin, clarithromycin).
- Kháng nấm azol (ví dụ itraconazol, ketoconazol).
- Thuốc ức chế protease (ví dụ ritonavir, telaprevir).
- Ciclosporin.

Từ năm 2000, CARM đã nhận được tổng số 14 báo cáo liên quan đến loại tương tác này. Tất cả các bệnh nhân này đều tử vong, trong đó có 7 báo cáo bệnh nhân tử vong vì phản ứng có hại. Với 7 báo cáo còn lại, simvastatin có thể là một trong những nguyên nhân gây tử vong. Đa số bệnh nhân đều từ 65 tuổi trở lên. Tương tác chủ yếu xuất hiện sau khi sử dụng kháng sinh macrolid hoặc thuốc kháng nấm azol (ức chế CYP3A4 mạnh) để điều trị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm cấp tính trên bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng simvastatin. Ở bệnh nhân dùng diltiazem, một thuốc chẹn calci ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình, phản ứng có hại xuất hiện sau khi tăng liều simvastatin.

Atorvastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 thành một chất có hoạt tính yếu hơn simvastatin. Mặc dù không có chống chỉ định sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 với atorvastatin nhưng cũng nên tránh phối hợp này nếu có thể. Chuyển hóa qua CYP3A4 không phải là con đường chuyển hóa chính của fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin nên có thể cân nhắc sử dụng các thuốc này cho bệnh nhân được điều trị

lâu dài bằng statin và cần sử dụng các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4.

### Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời simvastatin với các thuốc ức chế CYP3A4 do làm tăng nguy cơ xuất hiện các phản ứng có hại nghiêm trọng.
- Nếu bắt buộc phải dùng một thuốc ức chế CYP3A4, cần ngừng simvastatin.
- Các yếu tố nguy cơ xuất hiện bệnh cơ và tiêu cơ vân nghiêm trọng, đe dọa tính mạng khi sử dụng simvastatin bao gồm: tuổi cao từ 65 tuổi trở lên, giới tính nữ, suy giáp không được kiểm soát đầy đủ và suy thận.

### Ibuprofen liều cao ( $\geq 2400$ mg/ngày) và nguy cơ tim mạch

Ngày 13/4/2015, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã có cảnh báo về nguy cơ tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quy) liên quan đến việc sử dụng ibuprofen liều cao ( $\geq 2400$  mg/ngày). Kết quả rà soát các dữ liệu về độ an toàn của ibuprofen cho thấy nguy cơ tim mạch của ibuprofen liều cao tương tự nguy cơ đã ghi nhận đối với một số NSAIDs khác, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 và diclofenac. Không ghi nhận được sự gia tăng nguy cơ tim mạch liên quan đến liều dùng thấp hơn hoặc bằng 1200 mg/ngày là mức liều tối đa thường được sử dụng đối với các chế phẩm OTC đường uống tại châu Âu. PRAC kết luận rằng lợi ích điều trị của ibuprofen vẫn vượt trội so với nguy cơ của thuốc; tuy nhiên, cần cập nhật một số khuyến cáo về việc sử dụng ibuprofen liều cao để giảm thiểu nguy cơ tim mạch liên quan đến thuốc.

PRAC cũng rà soát các dữ liệu hiện có về tương tác giữa ibuprofen và aspirin liều thấp ở bệnh nhân dùng aspirin liều thấp để giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quy. PRAC lưu ý rằng các thử nghiệm *in vitro* cho thấy ibuprofen làm giảm tác dụng chống đông máu của aspirin liều thấp. Tuy nhiên, liệu việc sử dụng ibuprofen kéo dài trong thực hành lâm sàng có làm giảm hiệu quả dự phòng nhồi máu cơ tim và đột quy của aspirin liều thấp hay không vẫn chưa được khẳng định.

Theo PRAC, các khuyến cáo đối với việc sử

dụng ibuprofen liều cao cũng sẽ được áp dụng đối với dexibuprofen, một thuốc tương tự ibuprofen với mức liều cao của dexibuprofen là từ 1200 mg/ngày trở lên.

Cảnh báo về nguy cơ tim mạch liên quan đến việc sử dụng ibuprofen liều cao cũng đã được Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) gửi tới cán bộ y tế ngày 23/4/2015.

**Thông tin dành cho cán bộ y tế:**

- Các cán bộ y tế cần thận trọng đánh giá các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân trước khi điều trị bằng ibuprofen kéo dài, đặc biệt trong trường hợp dùng thuốc liều cao do nguy cơ tăng theo liều dùng và thời gian sử dụng. Các yếu tố nguy cơ bao gồm hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường và tăng cholesterol máu.
- Tránh sử dụng ibuprofen liều cao ( $\geq 2400$  mg/ngày) trên bệnh nhân có bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh lý mạch não, suy tim sung huyết hoặc có các yếu tố nguy cơ về tim mạch khác.
- Nên cân nhắc sử dụng các liệu pháp điều trị khác ngoài NSAIDs cho những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp các yếu tố tim mạch.

**Bisphosphonat: Các biện pháp để giảm thiểu nguy cơ hoại tử xương hàm do thuốc**

Ngày 27/3/2015, EMA đã hoàn thành rà soát định kỳ thuốc Aclasta (acid zoledronic), một trong những thuốc bisphosphonat có nguy cơ gây hoại tử xương hàm. Cơ quan này đã kết luận rằng tuy nguy cơ hoại tử xương hàm vẫn còn rất thấp nhưng cần áp dụng một số biện pháp nhằm giảm thiểu rủi ro trên bao gồm cập nhật thông tin sản phẩm và cung cấp thẻ nhắc nhở bệnh nhân.

EMA đang có kế hoạch triển khai các biện pháp tương tự cho các thuốc bisphosphonat tĩnh mạch khác và denosumab, sử dụng trong điều trị loãng xương hoặc để dự phòng các biến chứng của ung thư xương, cũng có mối liên hệ với nguy cơ hoại tử xương hàm.

Hoại tử xương hàm là một nguy cơ đã biết của các thuốc bisphosphonat và denosumab. Ở bệnh nhân được điều trị loãng xương, nguy cơ thấp hơn rất nhiều so với bệnh nhân được điều trị với liều cao trong các bệnh ác tính. Nguy cơ cao hơn khi sử dụng dạng tiêm.

**Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

- Trì hoãn việc bắt đầu điều trị hoặc đợt điều trị mới ở các bệnh nhân có tổn thương mô mềm hở khó lành trong miệng có thể cần can thiệp chăm sóc răng miệng.
- Đảm bảo bệnh nhân được khám nha

khoa và đánh giá lợi ích - nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ.

- Cần xem xét các yếu tố sau khi đánh giá nguy cơ phát triển hoại tử xương hàm:
  - + Khả năng ức chế tiêu xương (nguy cơ cao hơn với các thuốc có hiệu lực cao), đường dùng thuốc (nguy cơ cao hơn đối với đường tiêm) và liều tích lũy của điều trị tiêu xương.
  - + Ung thư, bệnh mắc kèm (ví dụ: thiếu máu, đông máu, nhiễm trùng) và hút thuốc.
  - + Phác đồ điều trị đồng thời: corticosteroid, hóa trị liệu, thuốc ức chế tân tạo mạch và xạ trị vùng đầu và cổ.
  - + Vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, răng giả không phù hợp, có tiền sử bệnh răng miệng, can thiệp nha khoa xâm lấn, như nhổ răng.
  - Khuyến khích bệnh nhân duy trì vệ sinh răng miệng tốt, thường xuyên kiểm tra răng, và báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng răng miệng như răng lung lay, đau hoặc sưng, không chữa lành các vết loét trong khi điều trị với acid zoledronic. Trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic, nên thực hiện một cách thận trọng các thủ thuật nha khoa xâm lấn và nên tránh thực hiện các can thiệp này gần với thời điểm sử dụng thuốc.
  - Nên có sự hợp tác chặt chẽ giữa bác sĩ điều trị và bác sĩ chuyên khoa răng hàm mặt. Xem xét ngừng điều trị tạm thời cho đến khi các vấn đề được giải quyết và giảm nhẹ được các yếu tố nguy cơ.

**Thuốc long đờm ambroxol và bromhexin: Cập nhật thông tin liên quan tới nguy cơ dị ứng và phản ứng trên da**

Ngày 27/02/2015, Nhóm điều phối của Quy trình đăng ký thuốc sử dụng trên người không tập trung và thừa nhận lẫn nhau giữa các thành viên trong liên minh Châu Âu (CMDh) đã chấp thuận với đa số phiếu về việc bổ sung thông tin trên các chế phẩm chứa ambroxol và bromhexin đối với nguy cơ ở mức thấp phản ứng dị ứng và phản ứng trên da nghiêm trọng (Severe cutaneous drug reaction - SCAR). Các thuốc này hiện đang sử dụng rộng rãi với chỉ định long đờm (làm sạch đờm trong đường hô hấp).

Xuất phát từ PRAC, khuyến nghị này đã khẳng định nguy cơ trước đó về phản ứng dị ứng và nguy cơ ở mức thấp đối với SCAR (các phản ứng trên da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng). Với lý do này, tờ Thông tin sản phẩm của các thuốc này đã được bổ sung SCAR vào danh sách các tác dụng không mong muốn

và bệnh nhân cần phải ngừng sử dụng ngay lập tức nếu có các biểu hiện của SCAR. Báo cáo liên quan tới các phản ứng dị ứng nghiêm trọng và SCAR của các thuốc này tương đối hiếm gặp và chưa xác định được tần suất của các phản ứng không mong muốn này.

**Thông tin dành cho cán bộ y tế:**

- Phản ứng phản vệ và SCAR bao gồm hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc, ngoại ban mủ toàn thân cấp tính đã được báo cáo đối với bệnh nhân sử dụng ambroxol.

- Do ambroxol là chất chuyển hóa của bromhexin, nguy cơ phản ứng phản vệ và SCAR cũng được áp dụng cho cả bromhexin.

- Nguy cơ phản ứng phản vệ và SCAR với hai hoạt chất này ở mức thấp. Tần suất của các phản ứng có hại này hiện còn chưa rõ.

- Cần dặn bệnh nhân ngừng điều trị ngay nếu xuất hiện triệu chứng tiến triển mẩn ngứa trên da.

**Thuốc sử dụng tại chỗ và phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bỏng rát**

Theo Prescriber Update tháng 3/2015:

\* Sản phẩm điều trị mụn có chứa benzoyl peroxid hoặc acid salicylic

Benzoyl peroxid hoặc acid salicylic được sử dụng điều trị mụn, được bán rộng rãi tại các hiệu thuốc, cửa hàng và siêu thị dưới dạng gel, kem và sữa rửa mặt.

Đã ghi nhận được phản ứng kích ứng da như đỏ, bỏng rát, khô, ngứa, bong tróc hoặc sưng nhẹ, đặc biệt với benzoyl peroxid. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng bao gồm sốc phản vệ cũng đã được báo cáo sau khi sử dụng các sản phẩm này. CARM đã nhận được báo cáo phù mạch, phù quanh hốc mắt, co thắt phế quản và ngất sau khi sử dụng các sản phẩm trị mụn có chứa benzoyl peroxid hoặc acid salicylic.

\* Sử dụng clorhexidin ở trẻ sinh non

Dung dịch clorhexidin (dung dịch nước và dung dịch cồn) được sử dụng như một chất khử trùng da trước khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn ở trẻ sơ sinh.

Đã có báo cáo bỏng da ở trẻ sinh non khi sử dụng dung dịch clorhexidin trước khi đặt catheter tĩnh mạch trung tâm. Nguy cơ này liên quan đến cả hai loại dung dịch cồn và dung dịch nước.

Theo các tài liệu được công bố, nguy cơ này xuất hiện cao hơn ở trẻ sinh non, đặc biệt là những trẻ sinh trước 32 tuần tuổi thai và trong vòng hai tuần đầu tiên sau khi sinh.

Để giảm nguy cơ gây bỏng da, cần sử dụng

tối thiểu lượng clorhexidin cần thiết và rửa sạch dung dịch thừa trên da. Theo dõi thường xuyên để phát hiện và xử lý sớm nhất các tác dụng không mong muốn trên da.

**Xét nghiệm định kỳ giá trị INR sau khi dùng roxithromycin ở bệnh nhân đang được điều trị bằng warfarin**

Gần đây, đã ghi nhận được tại New Zealand trường hợp bệnh nhân rung nhĩ đang được điều trị bằng warfarin xuất hiện chảy máu khi được dùng phối hợp với roxithromycin. Bệnh nhân đang được điều trị ổn định với giá trị INR duy trì ở mức độ 2-3, sau đó xuất hiện đau bụng sau khi dùng roxithromycin 3 ngày. Bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết tiêu hóa với giá trị INR >7.

Tổng kết báo cáo lưu trữ từ CARM, roxithromycin là thuốc nghi ngờ trong số 44% báo cáo tăng INR ở bệnh nhân sử dụng đồng thời kháng sinh và warfarin.

Kết quả của một nghiên cứu quan sát cũng cho thấy 3,2% bệnh nhân sử dụng đồng thời warfarin với một kháng sinh có giá trị INR ≥5. Ngược lại, rifampicin làm giảm đáng kể tác dụng chống đông của warfarin.

Cơ chế tương tác thuốc hiện còn chưa được nghiên cứu đầy đủ nhưng có thể liên quan đến khả năng ức chế cytochrom P450, cạnh tranh liên kết với protein huyết tương của warfarin, thay đổi chức năng tiểu cầu và giảm lượng vi khuẩn sản xuất vitamin K ở ruột. Sốt cũng có thể làm tăng dị hóa các yếu tố đông máu và làm tăng nguy cơ tiềm ẩn tương tác giữa warfarin và kháng sinh.

**Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

Ở bệnh nhân đang được điều trị bằng warfarin, bác sĩ cần theo dõi INR trong 3 ngày đầu sau khi sử dụng các kháng sinh sau:

- Macrolid (erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin);
- Fluoroquinolon (acid nalidixic và ciprofloxacin);
- Cephalosporin (cefamandol);
- Co-trimoxazol.

**Ngăn ngừa sai sót trong sử dụng thuốc ở trẻ em**

Theo Prescriber Update tháng 3/2015, nhiều sai sót trong sử dụng thuốc và phản ứng có hại xuất hiện ở trẻ em có thể ngăn ngừa được. Cán bộ y tế và phụ huynh có thể giúp làm giảm các sai sót này. Các dụng cụ đo lường như xi lanh cho dạng thuốc uống, nhỏ giọt và cốc đo thuốc có thể giúp cải thiện tính và lấy liều chính xác, phù hợp tại thời điểm sử dụng thuốc.

**Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

Cán bộ y tế cần lưu ý một số điểm sau khi sử dụng thuốc cho bệnh nhi:

- Tình trạng dị ứng.
- Tiền sử gặp ADR.
- Các thuốc khác đang được sử dụng hoặc được kê đơn để dự phòng tương hợp và tình cộng thêm liều hoặc trùng lặp được chất, trùng lặp họ điều trị.
- Cân nặng của trẻ tại thời điểm dùng thuốc. Cân lại trẻ nếu không chắc chắn.
- Xác định liều theo mg/kg và công thức tính dựa trên cân nặng hiện tại của trẻ. Điều này giúp phụ huynh hoặc người chăm sóc trẻ có thể tính toán được liều (và thể tích cho dạng bào chế lỏng) cần cho trẻ sử dụng.
- Với trẻ có cân nặng  $\geq 40$  kg, liều tính theo mg/kg cân nặng không được vượt quá liều của người lớn.
- Kiểm tra xem người cho trẻ uống thuốc sử dụng ống nhỏ giọt hay dụng cụ chia liều đã chính xác hay chưa với các dạng bào chế lỏng.
- Kiểm tra xem phụ huynh/người chăm sóc có nắm rõ về việc cho trẻ uống thuốc như thế nào. Khuyến khích họ trao đổi về bất kỳ mối quan tâm nào hoặc không chắc chắn liên quan đến thuốc trẻ đang dùng.
- Báo cáo các sai sót trong sử dụng thuốc để đưa ra các biện pháp để giảm thiểu nguy cơ trong tương lai và giúp những người khác tránh những sai lầm tương tự.

**Thuốc chống trầm cảm và thuốc chống loạn thần: Rối loạn chức năng tình dục**

Theo Prescriber Update tháng 3/2015, CARM tiếp tục nhận được các báo cáo rối loạn chức năng tình dục liên quan đến thuốc chống trầm cảm và thuốc chống loạn thần. Từ năm 1965 đến nay, các thuốc được báo cáo nhiều nhất bao gồm fluoxetine (17 báo cáo), citalopram (12 báo cáo), paroxetine (7 báo cáo), venlafaxin (5 báo cáo), risperidon (12 báo cáo) và clozapin (7 báo cáo).

Rối loạn chức năng tình dục có thể được chia làm 4 nhóm:

- Rối loạn ham muốn tình dục, bao gồm thiếu một phần hoặc toàn bộ ham muốn tình dục.
- Rối loạn kích thích tình dục bao gồm cả rối loạn chức năng cương dương và thiếu bôi trơn âm đạo.
- Rối loạn cực khoái, bao gồm chậm trễ hoặc giảm cực khoái; xuất tinh thất bại.
- Rối loạn đau bao gồm đau khi giao hợp và co thắt âm đạo.

**Thông tin dành cho cán bộ y tế:**

- Rối loạn chức năng tình dục là một tác

dụng không mong muốn hay gặp, thường không được nhận ra trong điều trị bằng thuốc chống trầm cảm và thuốc chống loạn thần.

- Rối loạn chức năng tình dục là lý do phổ biến nhất khiến cho bệnh nhân ngừng thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc chống loạn thần và thường không thông báo cho bác sĩ điều trị.
- Bác sĩ có thể giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị bằng cách chủ động trao đổi về tác dụng không mong muốn này.
- Biện pháp quản lý nguy cơ bao gồm giảm liều, đổi thuốc, tăng cường giám sát hoặc sử dụng các thuốc điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên, khả năng thành công của các biện pháp này thay đổi ở các bệnh nhân khác nhau và đều liên quan đến nguy cơ thất bại điều trị hoặc xuất hiện thêm các tác dụng không mong muốn khác.
- Cần giải thích cho bệnh nhân rằng vấn đề này có thể kiểm soát được.

**Nguy cơ đột quỵ khi dùng ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin) và aflibercept (Eylea) đường tiêm nội nhãn**

CARM đã nhận được hai báo cáo huyết khối động mạch toàn thân (ATE) sau khi tiêm nội nhãn bevacizumab. Trường hợp đầu tiên xuất hiện cơn thiếu máu thoáng qua ở một nữ bệnh nhân. Ở trường hợp thứ hai, bệnh nhân nam trên 70 tuổi đã có cơn đột quỵ sau khi điều trị 4 ngày.

Bevacizumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp gắn và làm bất hoạt các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF-A). Ranibizumab cũng là một mảnh có nguồn gốc từ cùng kháng thể. Aflibercept là một protein dung hợp có tác dụng như một mồi bẫy thụ thể VEGF-A. Hiện mới chỉ có ranibizumab và aflibercept được phê duyệt để điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi (AMD), còn bevacizumab đã được sử dụng off-label trong điều trị cho chỉ định này.

Các chất ức chế VEGF-A có thể được phát hiện trong huyết tương sau khi tiêm nội nhãn gây ra các tác dụng toàn thân, trong đó nguy cơ huyết khối động mạch bao gồm đột quỵ, cơn thiếu máu thoáng qua và nhồi máu cơ tim được quan tâm đặc biệt.

Bevacizumab có thể liên quan đến nguy cơ ATE cao hơn ranibizumab do thuốc tồn lưu trong tuần hoàn lâu hơn. Phân tích meta so sánh bevacizumab với ranibizumab không phát hiện được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ ATE. Một nghiên cứu quan sát gần đây đã ghi nhận số bệnh nhân xuất hiện ATE khi điều trị bằng bevacizumab cao hơn so với ranibizumab. Đã có một số dữ liệu về sự liên quan giữa ranibizumab và ATE nhưng điều này cần được nghiên cứu thêm.

### **Thông tin dành cho cán bộ y tế:**

- Tiêm nội nhãn các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF-A) có thể gây đột quy.

- Nguy cơ đột quy liên quan đến bevacizumab cao hơn ranibizumab.

- Bệnh nhân nên được đánh giá về nguy cơ đột quy trước khi điều trị để đảm bảo rằng các lợi ích mong đợi lớn hơn những nguy cơ gây hại.

- Bệnh nhân cần được theo dõi sau mỗi lần sử dụng thuốc và cần được hướng dẫn để tìm kiếm trợ giúp y tế ngay nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào liên quan đến đột quy.

### **Risperidon: Thu hẹp chỉ định điều trị sa sút trí tuệ (dementia)**

Tháng 02/2015, công ty Janssen sau khi tham khảo ý kiến của Health Canada đã có thông báo đến cán bộ y tế và bệnh nhân về những cập nhật quan trọng với chỉ định điều trị sa sút trí tuệ nghiêm trọng của risperidon.

Kết quả rà soát các thông tin về an toàn khi sử dụng các thuốc điều trị tâm thần cho thấy nguy cơ xuất hiện phản ứng có hại về mạch não trên bệnh nhân sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu hay hỗn hợp cao hơn so với bệnh nhân sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer.

Vi vậy, chỉ định của risperidon trong điều trị sa sút trí tuệ bị hạn chế chỉ dùng điều trị ngắn hạn các biểu hiện hành vi hung hãn hoặc các triệu chứng tâm thần ở bệnh nhân sa sút trí tuệ nặng kiểu Alzheimer không đáp ứng với các biện pháp không dùng thuốc và khi bệnh nhân có thể gây hại đến bản thân hoặc người xung quanh. Chỉ định này không bao gồm điều trị các thể sa sút trí tuệ khác, như sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu hoặc sa sút trí tuệ do nguyên nhân hỗn hợp.

Bác sĩ cần đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng risperidon ở bệnh nhân cao tuổi có sa sút trí tuệ nặng kiểu Alzheimer, cân nhắc cả các yếu tố nguy cơ gây đột quy hoặc các bệnh tim mạch mắc kèm trên từng bệnh nhân.

### **Vắc xin kháng rotavirus (Rotarix, RotaTaq): Các biện pháp kiểm soát bệnh lý lồng ruột cấp ở trẻ em sau khi dùng vắc xin**

Tháng 3/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã thông báo đến cán bộ y tế về thông tin liên quan đến việc sử dụng vắc xin Rotarix và RotaTaq như sau:

- Nhiều trường hợp lồng ruột cấp đã được báo cáo tại Pháp sau khi dùng vắc xin kháng rotavirus, trong đó một số ít trường hợp đã

dẫn đến tử vong.

- Lồng ruột cấp cần được cấp cứu phẫu thuật và y tế kịp thời, cho dù đó là bệnh lý tự phát hay sau khi dùng vắc xin.

- Cán bộ y tế phải thông báo thường xuyên cho phụ huynh về các phản ứng có thể xảy ra trong tháng đầu tiên sau khi dùng vắc xin và thực hiện ngay các can thiệp y tế khi trẻ xuất hiện những triệu chứng gợi ý lồng ruột cấp.

- Gia đình của trẻ cần nắm được sự cần thiết của việc đưa trẻ đi khám ngay khi xuất hiện những triệu chứng gợi ý lồng ruột cấp (bao gồm cơn đau bụng kèm nôn nhợt, nôn mửa, phân có máu, chảy máu trực tràng, ...) để được điều trị kịp thời.

Rotarix và RotaTaq được chỉ định để dự phòng viêm dạ dày - ruột do nhiễm rotavirus ở trẻ nhỏ.

### **Codein: Khuyến cáo của CMDh về chống chỉ định mới**

Codein là một opioid được sử dụng rộng rãi trong điều trị ho và cảm lạnh cho người lớn và trẻ em trên 30 tháng tuổi. Trong cơ thể, thuốc được chuyển hóa thành morphin thông qua enzym CYP2D6 tại gan. Ở một số bệnh nhân có CYP2D6 dạng "chuyển hóa nhanh", codein sẽ nhanh chóng được chuyển hóa gây tăng nồng độ morphin trong huyết thanh; có thể gây ra một số biểu hiện ngộ độc như buồn ngủ, suy hô hấp, co đồng tử. Sự chuyển hóa này ở trẻ em dưới 12 tuổi thay đổi nhiều hơn và khó dự đoán trước; rối loạn hô hấp cũng có thể nặng hơn trên một số bệnh nhân có suy giảm chức năng hô hấp, trong khi hiệu quả điều trị ho của thuốc ở trẻ em còn hạn chế. Codein có thể được bài xuất vào sữa mẹ.

Tháng 4/2015, CMDh đã thông qua khuyến cáo của PRAC về chống chỉ định sử dụng các chế phẩm có chứa codein trong điều trị ho ở trẻ em dưới 12 tuổi, đồng thời không khuyến cáo sử dụng các thuốc này cho thanh thiếu niên từ 12-18 tuổi có các vấn đề trên hô hấp.

CMDh cũng chấp thuận đề nghị của PRAC khuyến cáo bổ sung chống chỉ định dùng codein cho bệnh nhân có đa hình di truyền enzym CYP2D6 dạng chuyển hóa siêu nhanh; chống chỉ định của các chế phẩm có chứa codein cũng được mở rộng cho phụ nữ đang cho con bú, với bất kể chỉ định nào.

### **Hội đồng đánh giá cân bằng lợi ích/nguy cơ của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp phê duyệt khuyến cáo sử dụng tạm thời (RTU) của Avastin 25 mg/ml (bevacizumab)**

Avastin (bevacizumab) là thuốc được dùng với chỉ định off-label theo kinh nghiệm trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm do tuổi già (AMD) thể tân mạch. Đây là một bệnh lý thoái hóa võng mạc, điều trị chủ yếu là tiêm nội nhãn các thuốc kháng VEGF (ức chế tân tạo mạch). Hai chế phẩm hiện được chỉ định cho người trưởng thành trong điều trị bệnh lý này là Lucentis (ranibizumab) và Eylea (aflibercept).

Các thử nghiệm và phân tích meta khác nhau đã chứng minh hiệu quả của Avastin trong điều trị AMD thể tân mạch không thua kém so với Lucentis về hiệu quả trên thị lực. Cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tính dung nạp giữa 2 thuốc. Các tác dụng không mong muốn tại chỗ ghi nhận trên mắt của tất cả các VEGF tiêm nội nhãn như viêm mủ nội nhãn chủ yếu liên quan đến dạng bào chế của Avastin. Điều này sẽ được kiểm soát chặt chẽ trong quá trình thực hiện các RTU.

Dự thảo đề cương giám sát Avastin đặc biệt liên quan đến điều kiện kê đơn, cấp phát thuốc và nguyên tắc bào chế đã được gửi tới các thành viên trong Hội đồng. Trong khi xem xét đồng thời tất cả các dữ liệu để đi đến quyết định, các thành viên của Hội đồng đã thống nhất ý kiến cho phép phát triển RTU của thuốc trong điều trị bệnh lý này.

### **Topiramat: Nguy cơ suy giảm thị lực**

Theo ấn phẩm Medicines Safety Update, tập 5, số 6, tháng 12/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã bổ sung cảnh báo về đề phòng suy giảm thị lực vào thông tin sản phẩm của thuốc chứa topiramat. Trước đó, tháng 01/2014, Trung tâm Đánh giá và Nghiên cứu Thuốc - CDER) thuộc FDA đã thông qua thay đổi trong hướng dẫn sử dụng cho thuốc viên Topamax (topiramat). Suy giảm thị lực được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng topiramat mà không liên quan đến tăng nhãn áp. Trong thử nghiệm lâm sàng, hầu hết trường hợp suy giảm thị lực đảo ngược sau khi ngừng sử dụng topiramat. Hướng dẫn về suy giảm thị lực cũng được cập nhật vào hướng dẫn sử dụng thuốc Topamax (topiramat) theo thông báo của Cơ quan Quản lý Khoa học Sức khỏe Singapore (HSA) ngày 02/4/2014.

TGA khuyến cáo các bác sĩ dặn dò vấn đề này cho bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân, chỉ rõ các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm thị lực, yêu cầu bệnh nhân liên hệ bác sĩ nếu xuất hiện bất cứ dấu hiệu nào nghi ngờ. Nếu phát sinh vấn đề về thị lực trong thời gian

sử dụng topiramat, cần nhắc cho bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc này.

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế Việt Nam sẽ có công văn gửi các đơn vị đăng ký, sản xuất thuốc yêu cầu và hướng dẫn việc cập nhật các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan (trích công văn số 8762/QLD-TT ngày 18/5/2015 của Cục Quản lý Dược).

### **Hydroxyzin: Biện pháp giảm thiểu nguy cơ tim mạch**

Trước đây PRAC đã đưa ra cảnh báo về một số nguy cơ đã biết của thuốc như kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ảnh hưởng lên hoạt động của tim dẫn đến nhịp tim bất thường và ngừng tim. Từ những dữ liệu hiện có, PRAC kết luận biến cố này có khả năng xảy ra cao hơn trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Do đó, PRAC khuyến cáo kiểm soát nguy cơ bằng cách giới hạn sử dụng hydroxyzin trên những đối tượng nguy cơ cao và giới hạn việc sử dụng thuốc.

Ngày 25/3/2015, CMDh đã đưa ra Hướng dẫn sửa đổi, bổ sung các nội dung tương ứng trên nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng. Theo đó, bổ sung loạn nhịp thất (ví dụ xoắn đỉnh), kéo dài khoảng QT vào mục Tác dụng không mong muốn của thuốc. Thuốc được khuyến cáo sử dụng ở liều thấp nhất và trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể (ở người lớn và trẻ em >40 kg: liều hàng ngày cao nhất là 100 mg/ngày; ở người cao tuổi, liều hàng ngày cao nhất là 50 mg/ngày; với trẻ em ≤40 kg: liều hàng ngày cao nhất là 2 mg/kg cân nặng/ngày). Chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT; bệnh nhân có yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT bao gồm bệnh lý tim mạch, mất cân bằng điện giải nghiêm trọng (hạ kali huyết, hạ magesi huyết), tiền sử gia đình có đột tử do bệnh tim mạch, chậm nhịp nghiêm trọng, sử dụng đồng thời với thuốc gây kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh. Thông tin liên quan đến tính an toàn của hydroxyzin đã được Cục Quản lý Dược cung cấp cho các cán bộ y tế trong công văn số 8762/QLD-TT ngày 18/5/2015.

### **Sibelium (flunarizin): Cập nhật thông tin về hiệu quả và độ an toàn**

Ngày 24/3/2015, sau khi tái đánh giá lợi ích/nguy cơ của biệt dược Sibelium 10 mg dạng viên nén chứa flunarizin, ANSM đã gửi tới cán bộ y tế một số khuyến cáo mới trong khi sử dụng chế phẩm này, cụ thể như sau:

- Lợi ích của flunarizin vẫn vượt trội so với nguy cơ của thuốc trong điều trị dự phòng cơn đau nửa đầu cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên trong trường hợp các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc kém dung nạp.

- Chưa có đủ bằng chứng chứng minh hiệu quả và độ an toàn của flunarizin khi sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi. Không khuyến cáo sử dụng flunarizin cho nhóm đối tượng này.

- Dữ liệu về độ an toàn của flunarizin không có nhiều thay đổi và có thể chấp nhận được nếu tuân thủ đầy đủ các khuyến cáo về chống chỉ định, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc đang có các biểu hiện của hội chứng ngoại tháp.

Cùng ngày 24/3/2015, Công ty Janssen cũng đã có thư gửi cán bộ y tế trong đó nhấn mạnh khuyến cáo trên của ANSM, đồng thời thông báo một số thông tin sửa đổi trên nhãn thuốc. Theo đó,

flunarizin vẫn được chỉ định điều trị dự phòng cơn đau nửa đầu trong trường hợp các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc kém dung nạp. Tuy nhiên, flunarizin bị chống chỉ định sử dụng cho bệnh nhân mắc cảm với flunarizin hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc; có triệu chứng của bệnh Parkinson từ trước khi điều trị; tiền sử có các triệu chứng ngoại tháp; mắc bệnh trầm cảm hoặc tiền sử có hội chứng trầm cảm tái phát. Trong thời gian điều trị, nếu xuất hiện các triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp hay các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác, cần ngừng dùng thuốc.

Tại Việt Nam hiện có hơn 40 thuốc nước ngoài và 1 thuốc sản xuất trong nước chứa flunarizin được cấp phép lưu hành. Thông tin sản phẩm của biệt dược Sibelium trong Vidal Việt Nam 2014/2015 chưa được cập nhật các nội dung sửa đổi ở trên. Mặt khác, chỉ định về điều trị triệu chứng chống mất tiền đình cũng chưa được loại bỏ (chỉ định này đã không còn được phê duyệt ở Pháp từ năm 2004).