

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Đoàn Thị Phương Thảo, Dương Khánh Linh, Trần Thúy Ngân, Nguyễn Mai Hoa

### Peginterferon alfa-2a và chứng liệt mặt

Peginterferon alfa-2a là một protein tái tổ hợp liên hợp với một chuỗi polyethylen glycol đơn nhánh. Hệ thống giám sát biến cố bất lợi sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) và của các Cơ quan Quản lý Dược phẩm khác trên thế giới đã phát hiện được có khả năng có mối liên quan giữa điều trị bằng peginterferon alfa-2a và chứng liệt dây thần kinh số VII. Ngày 19/8/2015, TGA đã nhận được 5 báo cáo về tình trạng liệt dây thần kinh số VII liên quan đến peginterferon alfa-2a, trong đó có 3 báo cáo ghi nhận việc sử dụng thuốc được xác định là mối nghi ngờ duy nhất. Dựa trên các dữ liệu về độ an toàn phát hiện được, TGA đã yêu cầu các công ty cập nhật biến cố gây liệt mặt vào hướng dẫn sử dụng thuốc chứa peginterferon alfa-2a. Hiện chưa có báo cáo về chứng liệt mặt liên quan đến chế phẩm phối hợp với ribavirin và 6 chế phẩm interferon có hoặc không pegylat khác đang lưu hành tại Úc. TGA sẽ tiếp tục theo dõi về vấn đề này.

### FDA loại bỏ chiến lược đánh giá và giảm thiểu nguy cơ cho các thuốc điều trị đái tháo đường typ 2 có chứa rosiglitazon

Ngày 16/12/2015, Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) thông báo loại bỏ chiến lược đánh giá và giảm thiểu nguy cơ (Risk Evaluation and Mitigation Strategy - REMS) cho các thuốc điều trị đái tháo đường typ 2 có chứa rosiglitazon. Chiến lược REMS được nhận định không còn cần thiết để đảm bảo lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ của các rosiglitazon.

Năm 2013, sau khi khẳng định các dữ liệu hiện có chưa chứng minh được sự gia tăng nguy cơ gây nhồi máu cơ tim khi sử dụng các thuốc có chứa rosiglitazon so với với các thuốc điều trị đái tháo đường chuẩn như metformin và sulfonyleurea, FDA Hoa Kỳ đã yêu cầu giảm bớt một số giới hạn trong lưu hành và kê đơn các thuốc chứa rosiglitazon. FDA Hoa Kỳ cũng đã yêu cầu các nhà sản xuất cung cấp thông tin và hướng dẫn cán bộ y tế cập nhật những dữ liệu hiện có về nguy cơ tim mạch liên quan đến rosiglitazon.

Từ đó đến nay, FDA Hoa Kỳ vẫn tiếp tục theo dõi thông tin an toàn của rosiglitazon và chưa phát hiện thêm thông tin mới. Do vậy, FDA Hoa Kỳ cho rằng chiến lược đánh giá và giảm thiểu nguy cơ cho rosiglitazon không còn cần thiết nữa. FDA Hoa Kỳ sẽ tiếp tục công bố các thông tin cập nhật nhất về độ

an toàn của rosiglitazon trong trường hợp cần thiết.

### Điều trị kéo dài bằng clopidogrel không làm thay đổi nguy cơ tử vong

Đánh giá mới đây của FDA Hoa Kỳ đã cho thấy việc sử dụng clopidogrel dài hạn không làm thay đổi nguy cơ tử vong toàn bộ ở người có hoặc không có bệnh lý tim mạch. Đánh giá này cũng cho thấy clopidogrel không làm tăng tỷ lệ ung thư hoặc tử vong do ung thư. Kết quả phân tích được dựa trên kết quả của nghiên cứu lâm sàng Liệu pháp kháng tiểu cầu kép (Dual Antiplatelet Therapy - DAPT) và một số thử nghiệm lâm sàng khác.

Nghiên cứu DAPT công bố trên tạp chí New England Journal of Medicine tháng 11/2014 so sánh việc điều trị bằng liệu pháp kháng tiểu cầu kép (aspirin phối hợp clopidogrel/prasugrel) cho bệnh nhân có can thiệp đặt stent phủ thuốc trong vòng 12 tháng so với bệnh nhân được điều trị bằng cùng liệu pháp trên trong vòng 30 tháng cho kết quả như sau: Nhóm bệnh nhân được điều trị trong vòng 30 tháng có tỷ lệ xuất hiện nhồi máu cơ tim và huyết khối trong stent thấp hơn nhưng tỷ lệ tử vong tiên phát do ung thư hoặc chấn thương cao hơn so với bệnh nhân được điều trị trong vòng 12 tháng.

Để tìm hiểu về sự tăng tỷ lệ tử vong và tử vong liên quan đến ung thư ghi nhận được trong nghiên cứu DAPT, FDA Hoa Kỳ đã tiến hành phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng lớn dài hạn khác có các thông tin về tỷ lệ tử vong, tử vong do ung thư hoặc ung thư. Kết quả cho thấy liệu pháp kháng tiểu cầu kép kéo dài ( $\geq 12$  tháng) bằng clopidogrel và aspirin không làm tăng tỷ lệ tử vong toàn bộ so với sử dụng clopidogrel và aspirin ngắn hạn ( $\leq 06$  tháng) hoặc điều trị bằng aspirin đơn độc. Nguy cơ tử vong liên quan đến ung thư hoặc biến cố bất lợi liên quan đến ung thư cũng không gia tăng khi điều trị kéo dài bằng thuốc.

FDA Hoa Kỳ khuyến cáo cán bộ y tế nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ của các thuốc kháng tiểu cầu trước khi bắt đầu điều trị.

### Thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2): Nguy cơ tổn thương thận cấp

Canagliflozin (biệt dược Invokana) và dapagliflozin (biệt dược Forxiga) là hai thuốc ức chế 2 SGLT2 được sử dụng kết hợp với việc thay đổi chế độ ăn và luyện tập hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị đái

thảo đường typ 2 ở người lớn. Gần đây, Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) đã tiến hành rà soát về nguy cơ tổn thương thận cấp liên quan đến các thuốc này dựa trên dữ liệu mới do nhà sản xuất Invokana ghi nhận được sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Các báo cáo nghiêm trọng, bao gồm tổn thương thận cấp, suy thận cấp và suy giảm chức năng thận nặng đã được đánh giá. Health Canada cũng đã nhận được 2 báo cáo về tổn thương thận cấp ở bệnh nhân sử dụng canagliflozin. Một số báo cáo từ các nước khác trên thế giới cũng cho thấy có mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc ức chế SGLT2 và tổn thương thận cấp tính. Một tổng quan trong y văn đã chỉ ra ảnh hưởng trên thận là một vấn đề cần lưu ý với nhóm thuốc này, tuy nhiên bằng chứng vẫn còn hạn chế.

Health Canada sẽ trao đổi với các công ty dược để cập nhật nguy cơ tổn thương thận này vào trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc chứa canagliflozin và dapagliflozin.

### **Tramadol: Nguy cơ thở chậm và khó thở ở trẻ em**

FDA Hoa Kỳ đang đánh giá việc sử dụng thuốc giảm đau chứa tramadol ở trẻ em dưới 17 tuổi do nguy cơ xuất hiện khó thở hoặc thở chậm hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Nguy cơ này tăng lên khi trẻ sử dụng tramadol để giảm đau sau phẫu thuật cắt amidan và/hoặc nạo VA. Tại Mỹ, tramadol không được phê duyệt dùng cho trẻ em, tuy nhiên, thuốc này vẫn được sử dụng "off-label" trên bệnh nhi. Trong cơ thể, tramadol được chuyển hoá ở gan thành dạng opioid có hoạt tính (O-desmethyiltramadol). Ở một số người có sự biến đổi về di truyền, khả năng chuyển hóa tramadol thành dạng opioid có hoạt tính nhanh hơn bình thường làm nồng độ thuốc trong máu tăng cao gây suy hô hấp, có thể dẫn đến tử vong.

FDA Hoa Kỳ khuyến cáo các phụ huynh và người chăm sóc trẻ có sử dụng tramadol khi thấy các dấu hiệu thở chậm, thở nông, khó thở hay thở khò khè, rối loạn ý thức hay buồn ngủ bất thường nên ngừng ngay thuốc và ngay lập tức đưa trẻ đi cấp cứu để được chăm sóc y tế tích cực. FDA Hoa Kỳ đang tiến hành đánh giá tất cả thông tin hiện có và sẽ thông báo kết luận cuối cùng và các khuyến cáo liên quan sau khi hoàn tất việc rà soát này.

### **Vemurafenib: Nguy cơ độc tính phóng xạ tiềm tàng**

Vemurafenib được chỉ định trong điều trị đơn độc cho người lớn có khối u ác tính dương tính có đột biến BRAF V600 không thể phẫu thuật hoặc di căn.

Tổng quan toàn bộ dữ liệu trên thế giới được

tiến hành bởi EMA đã kết luận rằng vemurafenib có khả năng gây độc tính phóng xạ. Trong thử nghiệm lâm sàng pha III và pha IV, có khoảng 1/20 bệnh nhân được điều trị bằng vemurafenib có các tổn thương liên quan đến phóng xạ (hoặc bức xạ thu hồi hoặc bức xạ nhạy cảm). Các bệnh nhân này đều được xạ trị trước đó, trong hoặc sau khi dùng vemurafenib. Đa số ghi nhận được tổn thương trên da, một số khác có tổn thương nội tạng, dẫn đến tử vong (trong đó có 1 trường hợp hoại tử gan và hai trường hợp viêm thực quản do phóng xạ). Hầu hết các bệnh nhân được dùng liều phóng xạ  $\geq 2$  Gy/ngày.

Đến tháng 10/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Y tế Anh (MHRA) đã nhận được 2 báo cáo về tổn thương do phóng xạ và các biến cố có liên quan ở những bệnh nhân sử dụng vemurafenib.

MHRA khuyến cáo cán bộ y tế nên sử dụng thận trọng vemurafenib trước, trong và sau xạ trị. Bác sĩ kê đơn cũng cần biết rõ nguy cơ độc tính phóng xạ tiềm tàng của thuốc này.

### **Amlodipin besilat: Nguy cơ viêm gan kịch phát, mất bạch cầu hạt và tiêu cơ vân**

Ngày 12/01/2016, Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi (MHLW) và Cục Quản lý Dược phẩm và Thiết bị y tế (PMDA) Nhật Bản khuyến cáo bổ sung vào mục "Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng" trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa đơn độc amlodipin và phối hợp amlodipin với azilsartan, aliskiren fumarat, irbesartan, telmisartan, candesartan, valsartan và atorvastatin calci hydrat các thông tin sau: viêm gan kịch phát, mất bạch cầu hạt (trừ các thuốc chứa amlodipin phối hợp với candesartan và valsartan) và tiêu cơ vân.

Amlodipin được chỉ định trong tăng huyết áp và dự phòng cơn đau thắt ngực. Amlodipin phối hợp với atorvastatin được chỉ định trong tăng cholesterol máu hoặc có tiền sử gia đình tăng cholesterol máu kèm theo tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực. Các chế phẩm kết hợp khác nêu trên được chỉ định trong tăng huyết áp đơn thuần.

Khuyến cáo trên được MHLW và PMDA đưa ra sau khi ghi nhận hai trường hợp viêm gan kịch phát, một trường hợp mất bạch cầu hạt và ba trường hợp tiêu cơ trên bệnh nhân sử dụng amlodipin tại Nhật trong vòng 3 năm trở lại đây. Ngoài ra, tại Nhật cũng đã ghi nhận tổng cộng 6 trường hợp tiêu cơ vân liên quan đến việc sử dụng phối hợp amlodipin và atorvastatin.

### **Các thuốc kháng retrovirus: Nguy cơ thay đổi phân bố mỡ và nhiễm toan lactic**

Trong ấn phẩm Drug Safety Update ra ngày 14/12/2015, MRHA thông báo đến các cán bộ y tế các thông tin mới được cập nhật về rối loạn phân bố mỡ và nhiễm toan lactic trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc kháng retrovirus dựa trên một số dữ liệu được công bố gần đây.

Trước đây, các cảnh báo về rối loạn phân bố mỡ (teo mô mỡ, tích lũy mỡ, thay đổi về cân nặng và chuyển hóa) được áp dụng đối với tất cả các thuốc kháng retrovirus và cảnh báo về nhiễm toan lactic máu được áp dụng đối với tất cả các thuốc dẫn chất nucleosid và nucleotid. Tuy nhiên, kết quả của một rà soát trên toàn châu Âu cho thấy teo mô mỡ chỉ liên quan đến các thuốc có nguy cơ cao gây độc ty thể như zidovudin, stavudin, didanosin mà không quan sát thấy khi điều trị bằng các thuốc ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid. Ngoài ra, không có đầy đủ bằng chứng về nguy cơ tái phân bố mỡ không cân xứng liên quan đến các thuốc kháng retrovirus. Các tác động trên mô mỡ và đường máu có thể xuất hiện khi sử dụng bất kỳ thuốc điều trị HIV nào, không chỉ giới hạn đối với các thuốc ức chế enzym protease và các dẫn xuất nucleosid và nucleotid. Mức nguy cơ gây nhiễm toan lactic của các dẫn xuất nucleosid và nucleotid khác nhau, giảm dần theo thứ tự zidovudin, stavudin và didanosin.

Để phù hợp với các hướng dẫn điều trị HIV và các bằng chứng hiện có, thông tin sản phẩm của các thuốc kháng retrovirus sẽ được thay đổi như sau:

- Thêm cảnh báo tăng cân và thay đổi chuyển hóa (tăng lipid, tăng glucose, ...) có thể xảy ra khi sử dụng bất kỳ thuốc điều trị HIV nào. Tuy nhiên, ngoài nguyên nhân liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng retrovirus, những thay đổi này cũng có thể do bệnh nền và lối sống của bệnh nhân.

- Chỉ giữ lại cảnh báo về teo mô mỡ và tích lũy mỡ trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa zidovudin, stavudin và didanosin.

- Loại bỏ cảnh báo về nhiễm toan lactic trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc dẫn chất nucleosid và nucleotid, ngoại trừ các thuốc chứa zidovudin, stavudin hoặc didanosin.

### **Benzoyl peroxid và acid salicylic ngoài da: Nguy cơ phản ứng dị ứng nghiêm trọng**

Ngày 10/12/2015, Health Canada thông báo đến các nhân viên y tế về những thay đổi trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc trị mụn ngoài da không kê đơn (OTC) chứa benzyl peroxid hoặc acid salicylic liên quan đến nguy cơ xảy ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng.

Kết quả một rà soát y tế do Health Canada thực hiện đã đưa ra những bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc

OTC trị mụn ngoài da chứa benzyl peroxid hoặc acid salicylic và các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả phản vệ. Cơ quan Quản lý Dược phẩm này đã ghi nhận được 10 trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng liên quan đến các chế phẩm OTC chứa benzyl peroxid và 16 trường hợp liên quan đến acid salicylic; trong đó, có 5 trường hợp phản vệ liên quan đến benzyl peroxid và 4 trường hợp phản vệ liên quan đến acid salicylic.

Do đó, Health Canada yêu cầu cập nhật nguy cơ xảy ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm phản vệ vào tờ thông tin sản phẩm của các thuốc OTC trị mụn ngoài da chứa benzyl peroxid hoặc acid salicylic, cụ thể như sau:

- Bệnh nhân dùng thuốc cần được hỗ trợ y tế khẩn cấp trong trường hợp xuất hiện ngứa mức độ nặng, mày đay, kèm theo phù mắt, mắt, môi, miệng hay họng, khó thở, khàn giọng và/hoặc ngất.

### **Biphosphonat: Nguy cơ hoại tử xương ống tai ngoài**

Trong ấn phẩm Drug Safety Update ra ngày 14/12/2015, MHRA thông báo đến các cán bộ y tế về việc cập nhật các thông tin liên quan đến nguy cơ hoại tử xương ống tai ngoài trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc bisphosphonat.

Các thuốc bisphosphonat như acid alendronic, acid ibandronic, dinatri pamidronat, natri risedronat, natri clodronat và acid zoledronic được sử dụng để điều trị loãng xương, bệnh Paget và là một phần trong một số phác đồ điều trị ung thư (đặc biệt ung thư xương di căn và đa u tủy xương). Vào thời điểm MHRA đưa ra cảnh báo này, trên thế giới đã ghi nhận tổng cộng 29 trường hợp hoại tử xương ống tai ngoài liên quan đến sử dụng bisphosphonat (dạng uống và tiêm tĩnh mạch) sử dụng cho cả các chỉ định liên quan đến ung thư và loãng xương và y văn đã ghi nhận 11 trường hợp. Hầu hết các trường hợp đều liên quan đến sử dụng bisphosphonat trong thời gian dài ( $\geq 2$  năm) và có các yếu tố nguy cơ khác như sử dụng steroid.

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

- Cần nhắc nguy cơ hoại tử xương ống tai ngoài trên bệnh nhân sử dụng các thuốc bisphosphonat gặp các hội chứng về tai như nhiễm trùng tai mạn tính hoặc trên bệnh nhân nghi ngờ có cholesteatoma.

- Các yếu tố nguy cơ bao gồm: sử dụng steroid và hóa trị liệu, có kèm hoặc không kèm các yếu tố nguy cơ tại chỗ như nhiễm khuẩn hoặc tổn thương.

- Nhắc nhở bệnh nhân thông báo ngay cho cán bộ y tế khi gặp phải các triệu chứng như đau tai, mù tai hoặc nhiễm trùng tai trong quá trình sử dụng các thuốc bisphosphonat.

**Deferasirox: Nguy cơ viêm tụy trên trẻ em**

Ngày 30/12/2015, Cơ quan Quản lý Khoa học Y tế Singapore (HSA) thông báo bổ sung các cảnh báo về nguy cơ viêm tụy cấp vào tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa deferasirox.

Deferasirox là một chất tạo phức chelat sắt dùng đường uống để điều trị thừa sắt mãn tính do truyền máu thường xuyên (bệnh nhân ≥6 tuổi hoặc bệnh nhân ≥2 tuổi trong trường hợp chống chỉ định các liệu pháp khác), bệnh beta Thalasseamia (bệnh nhân ≥10 tuổi) và các hội chứng Thalasseamia không phụ thuộc truyền máu. Viêm tụy cấp được mô tả bởi các biểu hiện tăng enzym tụy trong máu và nước tiểu. Tính đến tháng 3/2015, trên toàn thế giới đã ghi nhận 14 trường hợp viêm tụy cấp trên trẻ em và trẻ vị thành niên từ 2-16 tuổi sử dụng deferasirox. Tín hiệu an toàn về viêm tụy liên quan đến thuốc này đã được công bố vào tháng 6/2015.

HSA khuyến cáo các nhân viên y tế cần cảnh nhắc nguy cơ viêm tụy cấp đối với bệnh nhân được kê đơn deferasirox và lưu ý theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng có thể gợi ý viêm tụy cấp như đau bụng, buồn nôn, nôn hoặc bụng mềm, đặc biệt trên trẻ em.

**Fluoroquinolon đường uống: Nguy cơ bong võng mạc**

Ngày 08/01/2016, Health Canada khuyến cáo cần nhấn mạnh các thông tin về sự cấp thiết của việc bệnh nhân được hỗ trợ y tế kịp thời khi gặp phải các vấn đề về thị giác trong hoặc sau khi sử dụng kháng sinh fluoroquinolon trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc này.

Bong võng mạc là tình trạng võng mạc bị tách ra khỏi mô nâng đỡ và mạch máu sau mắt (có trách nhiệm cung cấp oxy và dưỡng chất do võng mạc) nhưng không gây cảm giác đau. Bong võng mạc là một cấp cứu y khoa với các triệu chứng như đột ngột xuất hiện các mảnh vỡ trong thị trường, cảm nhận thấy chớp sáng tại bên mắt bị ảnh hưởng, cảm giác có màng hoặc bóng che một phần thị trường và mất thị giác đột ngột hoặc hoàn toàn.

Các kháng sinh fluoroquinolon đường uống bao gồm ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin và ofloxacin được chỉ định trong các bệnh lý nhiễm khuẩn hô hấp, tiết niệu và sinh dục.

Khuyến cáo trên của Health Canada được đưa ra sau khi rà soát các bằng chứng hiện có. Tại thời điểm đánh giá, trên thế giới đã ghi nhận 22 trường hợp bong võng mạc liên quan đến

việc sử dụng các fluoroquinolon, trong đó có 3 trường hợp ghi nhận tại Canada. Trong y văn, hai trong số 4 nghiên cứu quan sát cho thấy mối liên quan ở mức độ yếu giữa bong võng mạc và việc sử dụng các fluoroquinolon.

**Itraconazol: Nguy cơ viêm phổi kẽ**

Ngày 12/01/2016, MHLW và PMDA khuyến cáo bổ sung viêm phổi kẽ vào mục "Tác dụng không mong muốn" trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc viên nang, dung dịch uống và tiêm chứa itraconazol.

Itraconazol được sử dụng trong điều trị và dự phòng nhiễm nấm. Các dạng bào chế khác nhau được sử dụng trong các trường hợp nhiễm nấm khác nhau: viên nang được dùng cho nhiễm nấm da, dung dịch uống dùng trong dự phòng trên những bệnh nhân có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính (bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tạo máu) và dung dịch tiêm dùng trong trường hợp sốt do giảm bạch cầu trung tính.

Tại Nhật Bản, đã ghi nhận hai trường hợp viêm phổi kẽ liên quan đến việc sử dụng itraconazol. Tuy cả hai trường hợp không gây tử vong và trong một trường hợp, itraconazol được sử dụng ngoài chỉ định được phê duyệt nhưng dựa trên đánh giá và nhận định của các chuyên gia, MHLW và PMDA vẫn đưa ra kết luận việc bổ sung "viêm phổi kẽ" vào mục "Tác dụng không mong muốn" trong tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa itraconazol là cần thiết.

**Dụng cụ tránh thai trong tử cung chứa levonorgestrel: Nguy cơ thủng tử cung**

Trong ấn phẩm Medicines Safety Update ra ngày 06/12/2015, TGA thông báo tới các cán bộ y tế việc bổ sung thông tin về sự tăng nguy cơ thủng tử cung trên phụ nữ cho con bú trong vòng 36 tuần đầu sau sinh trong tờ thông tin sản phẩm của dụng cụ tránh thai trong tử cung chứa levonorgestrel.

Một nghiên cứu gần đây tại châu Âu tiến hành trên 61 446 người sử dụng dụng cụ tránh thai trong tử cung chứa đồng hoặc levonorgestrel đã ghi nhận 61 trường hợp thủng tử cung trên nhóm dùng thiết bị tránh thai trong tử cung chứa levonorgestrel. Đối tượng có nguy cơ cao bao gồm phụ nữ cho con bú trong vòng 36 tuần đầu sau sinh và phụ nữ có tử cung ngã sau cố định.

**Mycophenolat mofetil: Khuyến cáo mới về việc tránh thai trên phụ nữ và nam giới**

Trong ấn phẩm Drug Safety Update ra ngày 14/12/2015, MHRA cập nhật khuyến cáo mới về việc tránh thai trên phụ nữ và nam giới được kê

đơn mycophenolat mofetil.

Mycophenolat mofetil là tiền thuốc của acid mycophenolic, một chất ức chế miễn dịch, được sử dụng phối hợp với cyclosporin và corticosteroid để ngăn ngừa thải ghép cấp tính trên bệnh nhân cấy ghép thận, tim hoặc gan. Mycophenolat mofetil gây ra một tỷ lệ cao các dị tật thai nghiêm trọng và làm tăng nguy cơ sẩy thai tự nhiên. Trước đây, dị tật thai liên quan đến việc sử dụng mycophenolat mofetil được phát hiện chỉ có dị tật tai. Các dữ liệu thu thập hồi cứu gần đây đã phát hiện một loạt các dị tật khác như bệnh tim bẩm sinh, dị tật trên khuôn mặt, dị tật mắt và dị tật ngón tay, ...

Do nguy cơ gây dị tật thai nghiêm trọng của mycophenolat mofetil, MHRA khuyến cáo trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc này, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần thử thai cho kết quả âm tính để loại trừ phơi nhiễm ngoài ý muốn của phôi thai với mycophenolat. Cơ quan quản lý này khuyến cáo cần tiến hành thử thai hai lần bằng cách định lượng huyết thanh hoặc sử dụng que thử thai thông thường để khẳng định kết quả. Các khuyến cáo khác bao gồm: sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao (kết hợp hai biện pháp) trên bệnh nhân nữ, người có quan hệ tình dục với bệnh nhân nam và sử dụng bao cao su trên bệnh nhân nam trong khi sử dụng thuốc và 90 ngày sau khi ngừng thuốc.

### **Posaconazol: Sai sót về liều dùng khi thay đổi dạng bào chế**

Ngày 04/01/2016, FDA Hoa Kỳ thông báo đến cán bộ y tế về việc cập nhật tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa posaconazol dùng đường uống để nhấn mạnh cảnh báo hai dạng bào chế dùng đường uống của thuốc này không thể thay thế trực tiếp cho nhau và cần phải hiệu chỉnh liều. Biện pháp này được FDA Hoa Kỳ đưa ra để tránh sai sót trong sử dụng thuốc.

Posaconazol được sử dụng để ngăn ngừa nhiễm nấm xâm lấn gây ra bởi *Aspergillus* và *Candida* trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch và điều trị nhiễm nấm *Candida* tại miệng và họng. Thuốc có hai dạng bào chế dùng đường uống là hỗn dịch uống và viên giải phóng chậm. Tính tới thời điểm đưa ra cảnh báo, FDA Hoa Kỳ đã nhận được 11 báo cáo về sai sót liên quan đến việc sử dụng sai dạng bào chế của thuốc chứa posaconazol dùng đường uống; trong đó, 2/11 trường hợp dẫn đến hậu quả nghiêm trọng.

FDA Hoa Kỳ khuyến cáo bác sĩ kê đơn phải ghi rõ dạng chia liều, hàm lượng và tần suất dùng thuốc trên tất cả các đơn thuốc posaconazol. Dược sĩ cần yêu cầu bác sĩ kê đơn làm rõ thông tin trong trường hợp dạng chia liều, hàm lượng hay tần suất sử dụng thuốc không được ghi cụ

thể trên đơn. Bệnh nhân cần trao đổi với cán bộ y tế để được tư vấn trước khi chuyển từ dạng bào chế dùng đường uống này sang dạng bào chế dùng đường uống khác.

### **Repaglinid và clopidogrel: Nguy cơ hạ đường huyết do tương tác thuốc**

Ngày 30/12/2015, HSA thông báo cơ quan này hiện đang yêu cầu các công ty dược phẩm cập nhật các cảnh báo và thận trọng liên quan đến nguy cơ hạ đường huyết trên bệnh nhân dùng phối hợp repaglinid và clopidogrel do tương tác thuốc vào tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa các thành phần này.

Repaglinid là thuốc điều trị đái tháo đường sử dụng đường uống, đơn độc hoặc phối hợp với metformin trong điều trị đái tháo đường typ 2 ở bệnh nhân người lớn. Clopidogrel là thuốc chống kết tập tiểu cầu được sử dụng trong dự phòng các biến cố do huyết khối xơ vữa trên bệnh nhân người lớn mới có cơn nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, đã có bệnh động mạch ngoại biên hoặc hội chứng mạch vành cấp, cũng như phối hợp với aspirin trong dự phòng các biến cố huyết khối xơ vữa và huyết khối tắc mạch ở một số bệnh nhân rung nhĩ.

Kết quả của một nghiên cứu tiến hành trên 9 đối tượng khỏe mạnh cho thấy việc phối hợp repaglinid và clopidogrel làm tăng nồng độ repaglinid và kéo dài thời gian bán thải của thuốc so với giả dược. Các tác giả của nghiên cứu khuyến cáo tránh phối hợp repaglinid và clopidogrel; đồng thời, khẳng định clopidogrel cũng có khả năng cao gây tương tác thuốc - thuốc với các cơ chất khác của CYP2C8 như montelukast, paclitaxel và pioglitazon. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu lâm sàng để khẳng định điều này.

### **Thalidomid: Giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân trên 75 tuổi**

Trong ấn phẩm Drug Safety Update ra ngày 14/12/2015, MHRA khuyến cáo giảm liều khởi đầu của thalidomid ở những bệnh nhân trên 75 tuổi xuống còn 100 mg/ngày. Liều khởi đầu khuyến cáo của thalidomid ở những bệnh nhân dưới 75 tuổi là 200 mg x 1 lần/ngày.

Thalidomid phối hợp với melphalan và prednisolon hiện là liệu pháp điều trị đầu tay đối với bệnh nhân đa u tủy chưa điều trị trên 65 tuổi hoặc những bệnh nhân không thích hợp với hóa trị liệu liều cao. Khuyến cáo trên được đưa ra sau khi kết quả của hai thử nghiệm lâm sàng cho thấy tần suất xuất hiện phản ứng có hại nghiêm trọng hoặc gây tử vong ở nhóm bệnh nhân trên 75 tuổi sử dụng thalidomid liều 100 mg x 1 lần/ngày cao hơn so với nhóm

bệnh nhân trẻ tuổi sử dụng thalidomid liều 200 mg x 1 lần/ngày (tỷ lệ gây phản ứng có hại nghiêm trọng và tỷ lệ gây phản ứng tử vong ở hai nhóm tương ứng là 56,5% so với 46,5% và 10,3% so với 5,3%).

### **Cập nhật thông tin về tính an toàn của thuốc điều trị đái tháo đường typ 2 nhóm ức chế DPP-4, methotrexat, NSAIDs không phải aspirin**

Ngày 14/12/2015, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã có công văn số 22982/QLD-TT cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của các thuốc với nội dung tóm tắt như sau:

#### **Thuốc điều trị đái tháo đường type 2 nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin và alogliptin):**

Ngày 28/8/2015, FDA Hoa Kỳ đã thông báo bổ sung thông tin trong mục “Cảnh báo và thận trọng” trong tờ hướng dẫn sử dụng cũng như thông tin đến cán bộ y tế và người sử dụng thuốc về tác dụng phụ gây đau khớp có thể dẫn đến tình trạng bệnh nghiêm trọng hoặc tàn phế của các thuốc điều trị đái tháo đường type 2 nhóm ức chế DPP-4 (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin và alogliptin). Trước đó, FDA Hoa Kỳ đã ghi nhận nhiều trường hợp đau khớp sau khi bắt đầu dùng thuốc trên từ 1 ngày đến vài năm. Các triệu chứng này sẽ thuyên giảm trong vòng 1 tháng sau khi ngừng dùng thuốc. Một số bệnh nhân đã được ghi nhận có tái đau khớp trở lại khi dùng lại thuốc hoặc sử dụng thuốc khác trong nhóm.

#### **Thuốc chứa methotrexat: Nguy cơ tái hoạt hóa viêm gan**

Theo ấn phẩm Medicines Safety Update, tập 6, số 3, tháng 6/2015, TGA đã thông báo cập nhật thông tin về khả năng tái hoạt động virus viêm gan siêu vi B vào tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc chứa methotrexat. Trước đó, viêm gan B tái hoạt động không được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc chứa methotrexat. Tuy nhiên, trong tờ thông tin sản phẩm này có các cảnh báo liên quan đến nguy cơ ngộ độc gan tiềm tàng và cần xét nghiệm viêm gan B trước khi điều trị với methotrexat. Hiện tại, thông tin về viêm gan B tái hoạt động sau khi ngừng sử dụng thuốc chứa methotrexat đã được cập nhật vào tờ hướng dẫn sử dụng. TGA cũng khuyến cáo

cán bộ y tế cần kiểm tra các bệnh về gan có thể xảy ra trên bệnh nhân có tiền sử nhiễm viêm gan virus B hoặc C đang sử dụng thuốc methotrexat. Việc ngừng điều trị hoặc tiếp tục điều trị bằng methotrexat sau đó cho bệnh nhân dựa trên cơ sở đánh giá này.

#### **Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAIDs) và không phải là aspirin**

Ngày 09/7/2015, FDA Hoa Kỳ nhấn mạnh cảnh báo về tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quy do sử dụng NSAIDs và không phải là aspirin. FDA Hoa Kỳ yêu cầu cập nhật thông tin cho tất cả các NSAIDs và không phải là aspirin mà cần kê đơn. Về các thuốc không cần kê đơn, hướng dẫn sử dụng các thuốc này đã có thông tin về nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quy.

Dựa trên đánh giá của FDA Hoa Kỳ và khuyến cáo của các hội đồng tư vấn (Hội đồng tư vấn về viêm khớp, Hội đồng tư vấn quản lý nguy cơ và an toàn thuốc), hướng dẫn sử dụng của thuốc NSAIDs sẽ được chỉnh sửa lại để cập nhật những thông tin sau:

- Nguy cơ dẫn đến các cơn nhồi máu cơ tim và đột quy có thể xảy ra ngay trong những tuần đầu sử dụng một thuốc NSAIDs. Nguy cơ này có thể cao hơn khi kéo dài thời gian sử dụng NSAIDs.

- Nguy cơ tăng khi tăng liều.

- Trước đây, tất cả các NSAIDs được cho là đều mang nguy cơ tương tự nhau. Các thông tin mới hơn cho thấy kết luận trên không rõ ràng. Tuy nhiên, thông tin mới này không để kết luận bất cứ NSAIDs cụ thể nào chắc chắn chứa nguy cơ cao hơn hay thấp hơn các NSAIDs khác.

- Các NSAIDs có thể gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quy ở các bệnh nhân bị đau tim, có nguy cơ mắc bệnh tim mạch hoặc không bị nhồi máu cơ tim, không có nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

- Nhìn chung, bệnh nhân bị bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch dễ xuất hiện nhồi máu cơ tim và đột quy cao hơn bệnh nhân không có nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

- Bệnh nhân được điều trị với NSAIDs sau lần nhồi máu cơ tim đầu tiên có nguy cơ tử vong cao hơn trong năm đầu sau khi bị nhồi máu cơ tim so với bệnh nhân không được điều trị với NSAIDs sau lần nhồi máu cơ tim đầu tiên.

- Nguy cơ suy tim tăng lên khi dùng NSAIDs.