

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dương Khánh Linh, Đoàn Thị Phương Thảo, Nguyễn Khắc Dũng,  
Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Phương Thúy

### Deferasirox: cảnh báo nguy cơ viêm tụy khi dùng ở bệnh nhân nhi

Bản tin phản ứng có hại tháng 12/2015 của Cơ quan Quản lý Y tế Singapore (HSA) đã đưa ra cảnh báo cán bộ y tế về một số ca viêm tụy ở bệnh nhân điều trị bằng deferasirox trên thế giới.

Deferasirox là một chất tạo phức chelat với sắt dùng đường uống, được chỉ định điều trị quá tải sắt mạn tính do truyền máu thường xuyên ( $\geq 7$  ml hồng cầu khối/kg/tháng) ở bệnh nhân trên 6 tuổi mắc *Thalassemia beta* nặng hoặc ở bệnh nhân trên 10 tuổi có hội chứng thiếu máu tan máu không liên quan đến truyền máu. Thuốc cũng được chỉ định điều trị tình trạng quá tải sắt mạn tính do truyền máu khi chống chỉ định hoặc không thích hợp để điều trị với deferoxamin, bệnh nhân từ 2-5 tuổi và bệnh nhân *Thalassemia beta* nặng với tình trạng quá tải sắt do truyền máu thường xuyên.

Viêm tụy cấp được đặc trưng bởi đau bụng, tăng enzym tụy trong máu và nước tiểu, tỷ lệ tử vong khoảng 5%. Các nghiên cứu dịch tễ ghi nhận tỷ lệ viêm tụy do thuốc khoảng 0,1% - 2%, chủ yếu ở dạng nhẹ, tuy nhiên, các trường hợp viêm tụy nặng, thậm chí tử vong cũng đã được báo cáo.

Dữ liệu thu được qua Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) đã phát hiện được tín hiệu về viêm tụy liên quan đến sử dụng deferasirox ở bệnh nhân nhi. Tính đến tháng 3/2015, có 14 báo cáo viêm tụy xảy ra ở bệnh nhân 4-16 tuổi trong cơ sở dữ liệu này, trong đó, 11 ca đã xác định deferasirox là thuốc nghi ngờ duy nhất. Hiện ở Singapore chưa phát hiện được ca nào tương tự nhưng HSA khuyến cáo cán bộ y tế cần cân nhắc đến nguy cơ viêm tụy cấp ở những bệnh nhân điều trị bằng deferasirox, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy, như đau bụng, cứng bụng, buồn nôn và nôn trong quá trình điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân nhi.

### Tăng áp lực nội sọ vô căn do thuốc

Tăng áp lực nội sọ vô căn (IIH) là rối loạn do tăng áp lực dịch não tủy kèm theo rối loạn thần kinh nghiêm trọng. Các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này bao gồm đau đầu, ù tai, nhìn đôi, phù gai thị và mất thị lực.

IIH xuất hiện chủ yếu ở phụ nữ thừa cân (>90% số trường hợp mắc) trong độ tuổi sinh

sản. Trong số các báo cáo về tăng áp lực nội sọ vô căn mà Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại New Zealand (CARM) nhận được, 84% các trường hợp xảy ra trên bệnh nhân nữ và 69% báo cáo ở đối tượng này liên quan đến việc sử dụng tetracyclin hoặc thuốc tránh thai. Bên cạnh các yếu tố nguy cơ như cường aldosteron, hội chứng Cushing, dư thừa vitamin A, sử dụng các yếu tố tăng trưởng tái tổ hợp; các thuốc có thể gây tăng áp lực nội sọ vô căn bao gồm: kháng sinh tetracyclin, acid nalidixic, nitrofurantoin, steroid (sau khi ngừng thuốc), thuốc tránh thai, dẫn xuất của vitamin A (isotretinoin), indomethacin hay ketoprofen trên bệnh nhân có hội chứng Bartter, amiodaron hoặc liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp trên trẻ có suy giáp.

Do nguy cơ gây tăng áp lực nội sọ vô căn, chống chỉ định dùng phối hợp kháng sinh tetracyclin với vitamin A hoặc retinoid. Khi có xuất hiện các triệu chứng, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ, tình trạng thường cải thiện sau 2-4 tuần. Ở bệnh nhân béo phì, việc giảm cân cũng giúp cải thiện tình trạng này.

### Mercalm, Nausicalm (dimenhydrinat), Nautamin (diphenhydramin) và nguy cơ lạm dụng thuốc

Ngày 21/3/2016, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã tiếp tục cảnh báo cán bộ y tế về việc lạm dụng các thuốc kháng histamin H1 như Mercalm, Nausicalm (dimenhydrinat) và Nautamin (diphenhydramin) ở trẻ vị thành niên.

Diphenhydramin và dimenhydrinat là hai thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 được chỉ định trong dự phòng/điều trị say tàu xe, say sóng, điều trị ngắn hạn triệu chứng nôn và buồn nôn không kèm theo sốt. Các thuốc này trước đó đều không nằm trong danh mục thuốc bắt buộc phải kê đơn.

Năm 2014, xuất phát từ nhiều báo cáo về các trường hợp lạm dụng thuốc gửi tới mạng lưới các Trung tâm đánh giá và thông tin về chất gây nghiện (CEIP), một cuộc điều tra về Cảnh giác các thuốc gây nghiện đối với nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc 2 hoạt chất trên đã được thực hiện. Các trường hợp lạm dụng, dùng sai mục đích và lệ thuộc thuốc xảy ra chủ yếu ở đối tượng trẻ vị thành niên và thanh niên với mục đích giải trí, tiếp đó là ở những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần hoặc có tiền sử lạm dụng và/hoặc lệ thuộc thuốc. Biểu hiện chủ

yếu bao gồm hội chứng cai thuốc, hội chứng atropin, rối loạn thần kinh (rối loạn trí nhớ, ảo giác, kích động, run) và tim mạch (nhịp tim nhanh, đau ngực), một số trường hợp đã phải nhập viện. Ngày 13/10/2015, các thuốc này đã bị rút khỏi danh mục thuốc có thể bán không đơn tại nhà thuốc và bắt buộc phải có đơn thuốc mới mua được những thuốc này tại các nhà thuốc. Bên cạnh đó, thông tin về nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc đã được bổ sung vào tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc. ANSM cũng yêu cầu cán bộ y tế thận trọng với bất kỳ việc sử dụng thuốc đáng ngờ nào, đặc biệt ở trẻ vị thành niên và thanh niên.

### **Hoàn thành đánh giá tác động của nguy cơ viêm phổi trên bệnh nhân mắc COPD điều trị bằng corticosteroid dạng hít**

Xuất phát từ kết quả công bố của một nghiên cứu cho rằng nhóm bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid dạng hít có nhiều khả năng mắc viêm phổi hơn so với nhóm được điều trị bằng giả dược, nguy cơ viêm phổi xảy ra trong quá trình điều trị bằng corticosteroid dạng hít ở bệnh nhân mắc COPD được đánh giá và rà soát lại vào năm 2007. Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã bắt đầu tiến hành đánh giá tác động của nguy cơ mắc viêm phổi trên cơ sở cân bằng lợi ích/nguy cơ của corticosteroid dạng hít trong điều trị COPD và bản đánh giá đã khẳng định nguy cơ này. Cho tới thời điểm hiện tại, chưa có dữ liệu lâm sàng nào minh chứng cho sự khác biệt về nguy cơ giữa các corticosteroid. Do đó, viêm phổi vẫn được coi là nguy cơ phổ biến với tất cả các corticosteroid dạng hít.

Thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm dành cho cán bộ y tế và thông tin cho người bệnh của các chế phẩm này sẽ được cập nhật về nguy cơ này. Bác sĩ và bệnh nhân được khuyến cáo nên thận trọng với các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm phổi, đặc biệt khi các dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh lý đang được điều trị của bệnh nhân.

### **FDA Hoa Kỳ yêu cầu cập nhật thông tin về độ an toàn trên tờ hướng dẫn sử dụng các thuốc giảm đau opioid**

Ngày 22/3/2016, Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA Hoa Kỳ) yêu cầu bổ sung một số thông tin cảnh báo mới về nguy cơ lạm dụng, dùng sai, nghiện thuốc, quá liều và tử vong trên tất cả tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng tức thì. Năm 2013, FDA Hoa Kỳ cũng đã yêu cầu thay đổi thông

tin ghi nhãn tương tự cho các opioid dạng giải phóng kéo dài.

Opioid là nhóm thuốc giảm đau mạnh và quan trọng, có 2 dạng bào chế chính sử dụng đường uống: giải phóng tức thì (dùng mỗi 4-6 giờ) và giải phóng kéo dài (dùng 2 lần/ngày). Methadon và buprenorphin được dùng cai nghiện phối hợp với tâm lý liệu pháp và tư vấn.

Cập nhật về chỉ định của các thuốc này cần bổ sung rõ vì các nguy cơ trên, opioid dạng giải phóng tức thì chỉ nên được sử dụng cho các trường hợp đau nặng, khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc không dung nạp. Phần liều dùng cũng cần chỉ dẫn rõ ràng hơn về việc theo dõi bệnh nhân và cách dùng thuốc (liều khởi đầu, thay đổi liều trong quá trình điều trị và cảnh báo không dùng thuốc đột ngột trên bệnh nhân lệ thuộc thuốc về mặt thể chất). Trong phần cảnh báo dành cho thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng lập tức, FDA Hoa Kỳ yêu cầu bổ sung thận trọng về việc sử dụng opioid kéo dài ở người mẹ trong thai kỳ, có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc opioid ở trẻ sau khi sinh. Đây là hội chứng có thể đe dọa tính mạng nếu không được phát hiện và điều trị phù hợp.

FDA Hoa Kỳ cũng yêu cầu cập nhật thông tin với tất cả các opioid (cả dạng giải phóng kéo dài và giải phóng tức thì) về các tương tác thuốc bất lợi giữa opioid với các thuốc khác có thể gây ra các rối loạn nghiêm trọng trên thần kinh trung ương như hội chứng serotonin. Thông tin ghi nhãn mới cũng cần bổ sung thông tin về tác dụng của opioid trên hệ nội tiết, trong đó bao gồm các rối loạn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng trên tuyến thượng thận (suy tuyến thượng thận) và giảm nồng độ hormone sinh dục (thiếu hụt androgen).

FDA Hoa Kỳ cũng đang xem xét kỹ các thông tin hiện có về phản ứng nghiêm trọng xảy ra do tương tác giữa benzodiazepin và opioid. Sau khi hoàn thành đánh giá, FDA Hoa Kỳ sẽ thực hiện các biện pháp cần thiết để thông tin cho cán bộ y tế và cộng đồng.

### **FDA Hoa Kỳ cảnh báo nguy cơ suy tim liên quan đến saxagliptin và alogliptin**

Ngày 05/4/2016, một tổng quan của FDA Hoa Kỳ cho thấy việc sử dụng saxagliptin hoặc alogliptin có thể làm tăng nguy cơ suy tim, đặc biệt ở những người đang có bệnh tim hoặc bệnh thận. Suy tim có thể khiến tim không bơm đủ máu để đáp ứng cho nhu cầu của cơ thể. Do vậy, FDA Hoa Kỳ yêu cầu bổ sung phần cảnh báo trong hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa một trong hai hoạt chất này.

Saxagliptin và alogliptin thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), được sử dụng kết

hợp với điều chỉnh chế độ ăn và lối sống trong đái tháo đường typ 2. Đái tháo đường typ 2 không được điều trị có thể dẫn đến các biến chứng nguy hiểm như mù lòa, tổn thương thần kinh, tổn thương thận và bệnh tim.

Bệnh nhân sử dụng thuốc chứa hai hoạt chất này cần liên lạc ngay lập tức với cán bộ y tế nếu thấy các dấu hiệu và triệu chứng suy tim như:

- Thở ngắn bất thường khi hoạt động hàng ngày.
- Khó thở khi nằm xuống.
- Mệt, môi hoặc yếu.
- Tăng cân kèm theo sưng mắt cá chân, bàn chân, chân hoặc vùng bụng.

Bệnh nhân không nên tự ý ngừng thuốc khi chưa hỏi ý kiến cán bộ y tế.

Cán bộ y tế cần cần nhắc ngừng thuốc trên các bệnh nhân xuất hiện suy tim và theo dõi kiểm soát đái tháo đường. Nếu đường huyết của bệnh nhân không được kiểm soát tốt, có thể cần đổi thuốc điều trị đái tháo đường.

FDA Hoa Kỳ đã đánh giá hai thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân suy tim. Hai thử nghiệm này cũng đã được đưa ra thảo luận trong cuộc họp của Hội đồng Tư vấn về các Thuốc Nội tiết và Chuyển hóa (Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee) của FDA Hoa Kỳ tháng 4/2015. Hai nghiên cứu đều cho thấy trên các bệnh nhân sử dụng thuốc có chứa hoạt chất saxagliptin hoặc alogliptin, có nhiều bệnh nhân nhập viện vì suy tim hơn so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược. Trong thử nghiệm với saxagliptin, 3,5% bệnh nhân (hay 35 trên 1000 bệnh nhân) dùng thuốc đã phải nhập viện vì suy tim so với 2,8% (hay 28 trên 1000 bệnh nhân) trong nhóm dùng giả dược. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử suy tim hoặc suy giảm chức năng thận. Trong thử nghiệm với alogliptin, 3,9% bệnh nhân (hay 39 trên 1000 bệnh nhân) được điều trị với alogliptin đã nhập viện do suy tim so với 3,3% (hay 33 trên 1000 bệnh nhân) trong nhóm dùng giả dược.

Do vậy, FDA Hoa Kỳ đã bổ sung mục “Cảnh báo và Thận trọng” trong hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa hoạt chất là saxagliptin hoặc alogliptin để cảnh báo về khả năng tăng nguy cơ xuất hiện suy tim. FDA Hoa Kỳ cũng nhắc nhở bệnh nhân và cán bộ y tế báo cáo tác dụng không mong muốn liên quan đến saxagliptin, alogliptin, hoặc bất kỳ thuốc nào khác.

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

- FDA Hoa Kỳ đã bổ sung mục cảnh báo về nguy cơ nhập viện do suy tim trong hướng dẫn sử dụng của các thuốc điều trị đái tháo đường chứa saxagliptin và alogliptin.
- Các yếu tố nguy cơ dẫn đến nhập viện do

suy tim gồm tiền sử suy tim hoặc suy giảm chức năng thận, nguy cơ trên đã được phát hiện thông qua các thử nghiệm lâm sàng.

- Cần nhắc lợi ích/nguy cơ của saxagliptin hoặc alogliptin trước khi bắt đầu điều trị trên bệnh nhân có nguy cơ suy tim cao.

- Theo dõi các bệnh nhân dùng saxagliptin hoặc alogliptin về các dấu hiệu và triệu chứng suy tim.

- Nếu xuất hiện suy tim, cần nhắc ngừng saxagliptin hoặc alogliptin trên bệnh nhân và theo dõi kiểm soát đái tháo đường. Nếu đường huyết không được kiểm soát tốt, có thể cần sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường khác.

- Khuyến khích bệnh nhân đọc hướng dẫn dùng thuốc khi được kê đơn.

- Báo cáo các biến cố bất lợi liên quan đến saxagliptin, alogliptin hoặc các thuốc khác.

### **EMA rà soát lại các thuốc có hoạt chất vancomycin**

Trong cuộc họp ngày 01/4/2016, EMA thông báo bắt đầu tiến hành rà soát các thuốc có hoạt chất là vancomycin. Việc rà soát này thuộc chương trình cập nhật thông tin kê đơn của các kháng sinh cũ để đối phó với tình trạng đề kháng kháng sinh đang lan tràn hiện nay.

Vancomycin là kháng sinh quan trọng điều trị các nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn gram dương đã kháng các kháng sinh khác. Trước tình trạng nhiễm khuẩn đa kháng kháng sinh gia tăng, bao gồm cả vancomycin, việc đánh giá lại cách sử dụng kháng sinh này trở nên cần thiết. Tờ hướng dẫn sử dụng của vancomycin cũng sẽ được xem xét lại cho phù hợp với các dữ liệu hiện có về nguy cơ và lợi ích của thuốc, từ đó đưa ra các thay đổi trong việc sử dụng kháng sinh này trong thực hành.

### **Health Canada khuyến cáo không sử dụng thuốc trị ho và cảm lạnh không cần kê đơn cho trẻ em dưới 6 tuổi**

Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) khuyến cáo các bậc phụ huynh không nên cho trẻ dưới 6 tuổi sử dụng các thuốc không cần kê đơn (OTC) điều trị ho và cảm lạnh (các thuốc kháng histamin như clorpheniramin, promethazin, thuốc trị ho như dextromethorphan, diphenhydramin, thuốc long đờm như guaifenesin, thuốc chống nghẹt mũi như pseudoephedrin).

Năm 2009, Health Canada đã có đánh giá và kết luận sử dụng các thuốc OTC điều trị ho và cảm lạnh không đem lại hiệu quả trên trẻ em. Thêm vào đó, các thuốc OTC có thể gây hại khi sử dụng sai hoặc quá liều, mặc dù nguy cơ này là thấp.

Các khuyến cáo này đã được cập nhật vào tờ hướng dẫn sử dụng nhưng các báo cáo gần đây cho thấy trẻ em dưới 6 tuổi vẫn được bố mẹ hoặc người chăm sóc trẻ cho dùng những loại thuốc trên.

Vi vậy, Health Canada nhắc nhở cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ:

- Không sử dụng thuốc OTC điều trị ho và cảm lạnh cho trẻ em dưới 6 tuổi.

- Luôn đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng để đảm bảo rằng thuốc phù hợp để sử dụng cho trẻ.

- Không cho trẻ uống các thuốc đã được ghi nhãn là dành riêng cho người lớn.

- Không cho trẻ trên 6 tuổi sử dụng cùng lúc nhiều thuốc điều trị ho và cảm lạnh (trừ trường hợp được tư vấn của nhân viên y tế).

- Cảm lạnh và cảm cúm là khác nhau. Các thuốc điều trị cảm lạnh không có tác dụng điều trị cúm. Sử dụng bảng so sánh cảm lạnh và cảm cúm để xác định bệnh của trẻ (trong cảm cúm, thường gặp các triệu chứng như sốt cao khởi phát nhanh, sau 3 - 4 ngày, đau đầu, đau mình mẩy, mệt mỏi, ít gặp hắt hơi và thường gặp ho hơn so với cảm lạnh. Về biến chứng, cảm lạnh có thể dẫn đến tắc nghẽn xoang hoặc đau tai, trong khi cảm cúm có thể dẫn đến viêm phổi và suy hô hấp, có thể đe dọa tính mạng).

- Nếu triệu chứng của trẻ không cải thiện hoặc nặng lên trong vòng 6 đến 10 ngày, cần xin ý kiến tư vấn của nhân viên y tế.

- Cần nhắc các biện pháp không dùng thuốc có thể giúp giảm nhẹ tạm thời triệu chứng ho và cảm cúm:

- + Cho trẻ nghỉ ngơi.

- + Làm sạch đường mũi.

- + Cho trẻ uống nhiều dịch lỏng (nước, nước ép quả không đường loãng hoặc nước canh) để tránh mất nước và giữ ẩm họng.

- + Giữ trẻ trong môi trường thoải mái và độ ẩm phù hợp.

### **Bệnh nhân sử dụng apomorphin và domperidon cần đánh giá nguy cơ tim mạch và theo dõi ECG để giảm nguy cơ loạn nhịp tim nghiêm trọng liên quan tới kéo dài khoảng QT**

Apomorphin là chất đối kháng dopamin được sử dụng để điều trị rung giật thần kinh vận động dai dẳng ở bệnh nhân Parkinson. Domperidon thường bắt đầu được sử dụng trước apomorphin ít nhất 2 ngày để dự phòng tác dụng phụ nôn và buồn nôn.

Năm 2014, EMA đã tiến hành đánh giá nguy cơ và kết luận domperidon có thể làm tăng nguy

cơ kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử liên quan đến vấn đề tim mạch. Nguy cơ tăng lên ở bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân sử dụng liều trên 30 mg/ngày, sử dụng domperidon đồng thời với các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT khác hoặc với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4. Do vậy, EMA đã yêu cầu giới hạn chỉ định của domperidon, giảm liều khuyến cáo và bổ sung thêm một số chống chỉ định trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Khi sử dụng liều cao apomorphin cũng có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. Vì vậy, EMA đã tiến hành đánh giá độ an toàn của phác đồ có chứa apomorphin và domperidon. Kết quả cho thấy sử dụng đồng thời hai thuốc làm tăng nguy cơ trên tim mạch, đặc biệt là kéo dài khoảng QT. Nguy cơ kéo dài khoảng QT có thể tăng trên những bệnh nhân:

- Có tiền sử kéo dài khoảng QT.

- Đang có rối loạn tim mạch nghiêm trọng như suy tim.

- Rối loạn chức năng gan nghiêm trọng.

- Rối loạn điện giải.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng nồng độ của domperidon như các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4.

### **MHRA khuyến cáo cán bộ y tế khi phối hợp hai thuốc này cần lưu ý:**

- Trước khi bắt đầu điều trị, cần cân nhắc và đảm bảo lợi ích khi phối hợp hai thuốc vượt trội hơn so với nguy cơ trên tim mạch.

- Trao đổi về lợi ích và nguy cơ khi sử dụng apomorphin với bệnh nhân và người chăm sóc, yêu cầu bệnh nhân liên lạc ngay với bác sĩ nếu xuất hiện triệu chứng hồi hộp, đánh trống ngực hoặc ngất trong quá trình sử dụng thuốc.

- Kiểm tra khoảng QT trước khi bắt đầu sử dụng domperidon, trong khi sử dụng apomorphin và bất kỳ khi nào có dấu hiệu lâm sàng bất thường.

- Thường xuyên kiểm tra quá trình sử dụng domperidon của bệnh nhân để đảm bảo bệnh nhân dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong khoảng thời gian ngắn nhất.

- Nhắc nhở bệnh nhân liên lạc ngay với bác sĩ khi có bất kỳ thay đổi nào có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim như:

- + Có triệu chứng của rối loạn chức năng gan hoặc rối loạn tim mạch.

- + Có tình trạng bệnh có thể gây rối loạn điện giải (ví dụ: viêm dạ dày - ruột hoặc bắt đầu sử dụng thuốc lợi tiểu).

- + Bắt đầu sử dụng bất kỳ thuốc nào khác.

## **Cân bằng lợi ích - nguy cơ của rivaroxaban không thay đổi**

Ngày 05/02/2016, EMA khẳng định cân bằng lợi ích - nguy cơ của rivaroxaban không thay đổi sau khi các phát hiện gần đây cho thấy vấn đề liên quan đến chất lượng của máy theo dõi INR được sử dụng trong nghiên cứu ROCKET.

Rivaroxaban được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic đơn độc hoặc phối hợp với clopidrogrel/ticlopidin để dự phòng huyết khối xơ vữa trên người lớn sau hội chứng mạch vành cấp có tăng các chất đánh dấu sinh học cơ tim. Nghiên cứu ROCKET là thử nghiệm lâm sàng chính tạo cơ sở cho việc sử dụng rivaroxaban trên bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim (nhịp tim bất thường). Nghiên cứu này tiến hành so sánh rivaroxaban với warfarin và sử dụng thiết bị theo dõi INR để đo lường sự tạo cục máu đông trên bệnh nhân dùng warfarin. Tuy nhiên, do thiết bị theo dõi INR được sử dụng không đảm bảo chất lượng, nhiều ý kiến cho rằng thiết bị này đã cho ra các giá trị INR thấp hơn trên một số bệnh nhân dùng warfarin. Các giá trị INR thấp khiến các nhà nghiên cứu cho bệnh nhân dùng liều quá cao làm tăng nguy cơ toàn tương đối của rivaroxaban.

Sau khi tiến hành các phân tích sâu hơn về nghiên cứu ROCKET và có tính đến các sai sót liên quan đến chất lượng của thiết bị theo dõi INR, Ủy ban các Sản phẩm Thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc EMA kết luận các phép đo sai thực hiện bởi thiết bị theo dõi INR không đảm bảo chất lượng được đề cập ở trên chỉ gây ảnh hưởng nhỏ lên kết quả nghiên cứu và các dữ liệu về tính an toàn của rivaroxaban vẫn không thay đổi. Ngoài ra, một số nghiên cứu lớn khác đánh giá tính an toàn tương đối của rivaroxaban cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng rivaroxaban có tỷ lệ gặp biến cố chảy máu tương đương với nhóm bệnh nhân sử dụng warfarin. CHMP kết luận cân bằng lợi ích - nguy cơ của rivaroxaban trên bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim không thay đổi.

## **Thuốc không kê đơn chứa pseudoephedrin: đánh giá nguy cơ gây viêm và thiếu máu cục bộ đại tràng**

Ngày 24/02/2016, sau khi kết thúc quá trình rà soát độ an toàn thuốc, Health Canada kết luận có rất ít bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa biến cố thiếu máu cục bộ đại tràng và việc sử dụng pseudoephedrin không thường xuyên với liều dùng và thời gian dùng thuốc tuân

thủ theo khuyến cáo, đồng thời không có các yếu tố nguy cơ khác.

Pseudoephedrin là một thuốc không kê đơn dùng để điều trị nghẹt mũi do tăng tiết dịch hoặc chất nhầy. Thiếu máu cục bộ đại tràng là tình trạng viêm và tổn thương đại tràng do giảm tưới máu. Health Canada đã tiến hành rà soát độ an toàn của pseudoephedrin sau khi một trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng nặng được công bố trên các tài liệu khoa học. Tuy nhiên, ở thời điểm tiến hành hợp thiếu máu cục bộ đại tràng nào liên quan đến việc sử dụng pseudoephedrin. Vigibase đã ghi nhận 24 trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng, trong đó có 7 trường hợp pseudoephedrin là thuốc sử dụng duy nhất. Các thông tin thu được không đầy đủ để có thể tiến hành đánh giá 24 trường hợp này. Y văn cũng đã ghi nhận 9 trường hợp thiếu máu cục bộ đại tràng liên quan đến việc sử dụng pseudoephedrin: 6 trường hợp bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, 2 trường hợp thông tin không đầy đủ để đánh giá và 1 trường hợp mối liên quan giữa biến cố thiếu máu cục bộ đại tràng và việc sử dụng pseudoephedrin được đánh giá ở mức có khả năng.

## **Nguy cơ tăng huyết áp động mạch phổi khi sử dụng interferon alpha và beta**

Tháng 7/2014, một tín hiệu về tăng huyết áp động mạch phổi liên quan tới việc sử dụng interferon alpha và beta đã được Pháp báo cho PRAC. Theo kết quả rà soát của PRAC đưa ra trong tháng 4/2015, tăng huyết áp động mạch phổi là một tác dụng không mong muốn của các thuốc interferon và cần cập nhật vào tờ Thông tin sản phẩm.

Interferon alpha và beta được sử dụng cho các chỉ định như đa xơ hóa, viêm gan, ung thư biểu mô, ung thư hạch, bệnh bạch cầu và u tủy. Hiện tờ Thông tin sản phẩm của interferon tại New Zealand mới chỉ nhắc đến tăng huyết áp, chưa có tăng huyết áp động mạch phổi. PRAC nhận định đây là một biến cố bất lợi tuy nghiêm trọng nhưng hiếm gặp. Ngoài ra, tại New Zealand, việc sử dụng interferon ngày càng ít đi do có các thuốc thay thế khác. Bên cạnh đó, các bằng chứng hiện có về nguy cơ này còn chưa đủ thuyết phục và các thông tin chủ yếu dựa trên các báo cáo về các trường hợp đơn lẻ. Thực tế trong nhiều trường hợp còn có các yếu tố gây nhiễu như: tiền sử bệnh nhân, bệnh mắc kèm và các thuốc dùng đồng thời khác. Tuy vậy, PRAC ghi nhận các trường hợp bệnh nhân cải thiện sau khi ngừng dùng interferon và thảo luận về việc nguy cơ tăng huyết áp động mạch phổi liên quan đến cả interferon alpha và beta



hay chỉ một loại.

PRAC khuyến cáo Medsafe yêu cầu các nhà sản xuất các thuốc chứa interferon alpha và beta bổ sung tăng huyết áp động mạch phổi vào mục tác dụng không mong muốn trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

### **Các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp trong điều trị viêm gan virus C**

Trong cuộc họp hàng tháng, được tổ chức từ ngày 11 đến 14/4/2016 tại London, PRAC tiếp tục đánh giá các nguy cơ tái hoạt động của virus viêm gan B trên một số bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan B và C và đánh giá nguy cơ tái phát của ung thư biểu mô tế bào gan của thuốc kháng virus viêm gan C tác dụng trực tiếp [daclatasvir (Daklinza), dasabuvir (Exviera), sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni), simeprevir (Olysio), sofosbuvir (Sovaldi), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax)].

Tháng 3/2016, PRAC đã bắt đầu đánh giá các dữ liệu hiện có về nguy cơ tái hoạt động của virus viêm gan B trên một số bệnh nhân đồng nhiễm virus B và C trong điều trị viêm gan C bằng các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp nêu trên. Hiện tượng tái hoạt động, dù đã khá rõ ràng và được đề cập đến trong các khuyến cáo điều trị, có thể tăng lên đáng kể khi sử dụng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp, do tác dụng mạnh hơn của thuốc trên virus viêm gan C và không có hiệu lực đối với virus B, điều này trái ngược hoàn toàn với interferon.

Theo kết quả của một nghiên cứu ở Tây Ban Nha mới công bố, nhóm bệnh nhân có tiền sử ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp có thể có nguy cơ tái phát sớm hơn dự kiến ung thư biểu mô tế bào gan so với nhóm bệnh nhân không điều trị bằng các thuốc kháng virus và sự khác nhau này có khả năng liên quan đến quá trình miễn dịch và viêm thứ cấp sau khi giảm nhanh chóng nồng độ virus.

Do vậy, PRAC đã quyết định đưa việc đánh giá tín hiệu này vào trong bản rà soát về nguy cơ viêm gan B tái hoạt động. Trong thời gian chờ kết quả, ANSM nhấn mạnh tầm quan trọng của tín hiệu liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp trong việc giám sát các bệnh nhân nhiễm viêm gan virus C.

### **Lạm dụng các thuốc giảm ho và kháng histamin trên trẻ vị thành niên và thanh niên**

Dựa trên bằng chứng về việc lạm dụng các thuốc giảm ho opioid và kháng histamin H1 với mục đích giải trí ở đối tượng trẻ vị thành niên và thanh niên, ANSM đã cảnh báo về việc lạm dụng các thuốc này trong giới trẻ, cả trong

trường hợp bán theo đơn hoặc bán không cần đơn. Tại Pháp, việc sử dụng một loại nước uống dạng siro có tên là "nước tím" (purple drank) với thành phần chính là codein, promethazin và soda đã xuất hiện tín hiệu về sự lạm dụng và dùng thuốc sai mục đích. Loại đồ uống này xuất hiện từ cuối những năm 1990 tại Mỹ và hiện đang trở thành một vấn đề nhức nhối đối với sức khỏe của giới trẻ. Từ năm 2013, những tín hiệu đầu tiên đã được báo cáo trong hệ thống Cảnh giác các thuốc gây nghiện của Pháp về việc lạm dụng các thuốc giảm ho opioid và kháng histamin H1. Các triệu chứng và biểu hiện bao gồm buồn ngủ, rối loạn hành vi (kích động, lú lẫn hoặc hoang tưởng) và cơn động kinh toàn thể. Vấn nạn lạm dụng dẫn đến nhập viện diễn ra ở cả nam và nữ, chủ yếu ở độ tuổi vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên) và thanh niên. Trong bối cảnh tín hiệu về lạm dụng thuốc này trên nhóm đối tượng rất nhạy cảm gia tăng một cách nhanh chóng và có bằng chứng rõ ràng, ANSM đã cảnh báo nguy cơ này tới các dược sĩ, bác sĩ và khuyến cáo cần đặc biệt thận trọng với mọi yêu cầu sử dụng các thuốc có chứa các dẫn xuất opiat hoặc kháng histamin, cùng các biểu hiện nghi ngờ lạm dụng thuốc, đặc biệt ở trẻ vị thành niên và thanh niên.

### **Fusafungin: Rút sổ đăng ký của các chế phẩm có chứa fusafungin dạng xịt được sử dụng trong nhiễm khuẩn đường hô hấp ở châu Âu**

Ngày 12/02/2016, PRAC đã chính thức ra khuyến cáo rút sổ đăng ký và ngừng lưu hành các biệt dược chứa fusafungin. Khuyến cáo này được đưa ra sau khi PRAC tiến hành đánh giá các dữ liệu hiện có và nhận thấy fusafungin có thể gây ra những phản ứng dị ứng nghiêm trọng và lợi ích của thuốc không vượt trội nguy cơ. Ngày 01/4/2016, Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh) đã chính thức phê duyệt rút sổ đăng ký của các chế phẩm này.

Fusafungin là một kháng sinh và các chế phẩm dạng xịt mũi, xịt họng có chứa fusafungin được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên như viêm xoang và viêm amidan. Phần lớn các phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra ngay sau khi sử dụng thuốc, gây co thắt phế quản, co rút quá mức và co rút kéo dài các cơ hô hấp dẫn tới khó thở. Mặc dù các phản ứng nghiêm trọng khi sử dụng fusafungin hiếm khi xảy ra nhưng có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân và hiện không có phương pháp nào đủ hữu hiệu để giảm thiểu nguy cơ này.

Mặt khác, bằng chứng về lợi ích của fusafungin

còn hạn chế, xét trên bối cảnh thuốc thường được sử dụng trong những bệnh đường hô hấp trên mức độ nhẹ thì lợi ích của fusafungin không vượt trội hơn so với nguy cơ. Ngoài ra, CMDh cũng bày tỏ lo ngại về khả năng fusafungin có thể thúc đẩy tình trạng kháng kháng sinh dù chưa có đầy đủ bằng chứng.

Do vậy, CMDh kết luận rằng nguy cơ khi sử dụng fusafungin lớn hơn lợi ích mà thuốc mang lại và quyết định rút số đăng ký của các thuốc có chứa fusafungin trên lãnh thổ châu Âu.

### **Nguy cơ phản ứng có hại trên tim mạch của các thuốc có chứa strontium**

Sau cảnh báo của EMA về việc sử dụng strontium ranelat kê đơn liều 680 mg/ngày, Health Canada đã tiến hành rà soát về độ an

toàn của thuốc này. Theo cảnh báo của EMA, liều strontium ranelat 680 mg/ngày có hiệu quả trong điều trị loãng xương nặng nhưng không nên sử dụng ở bệnh nhân đang mắc các bệnh tim mạch. Tại thời điểm tiến hành rà soát, Health Canada chưa phát hiện được thông tin nào về nguy cơ tim mạch đối với strontium ranelat ở mức liều dưới 680 mg/ngày hoặc với các dạng muối khác của strontium ngoài ranelat (citrat, lactat, gluconat) ở mọi mức liều.

Khi vẫn chưa chắc chắn về vấn đề này, Health Canada vẫn tiến hành một số biện pháp thận trọng như khuyến cáo cập nhật nguy cơ này vào tờ Thông tin sản phẩm của thuốc chứa strontium và cảnh báo người đang có bệnh tim mạch như đau tim, đột quỵ hoặc có huyết khối, không nên sử dụng các thuốc này.