



ĐIỂM TIN THÔNG TIN THUỐC - CẢNH GIÁC DƯỢC

NGUY CƠ RỐI LOẠN PHÁT TRIỂN THẦN KINH Ở TRẺ CÓ CHA ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG VALPROAT VÀ DẪN CHẤT TRONG VÒNG 3 THÁNG TRƯỚC KHI THỤ THAI: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP (ANSM) VÀ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM CHÂU ÂU (EMA)

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valproate-et-derives-risque-potentiel-de-troubles-neurodevelopmentaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-dans-les-3-mois-qui-precedent-la-conception>;
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate>
Điểm tin: Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Mai Hoa

Natri valproat hoặc acid valproic được chỉ định để điều trị động kinh. Natri divalproat và valpromid là lựa chọn hàng hai trong điều trị các giai đoạn hưng cảm của rối loạn lưỡng cực. Đối với phụ nữ trong thời kỳ mang thai, valproat đã được biết là một hoạt chất có tác dụng gây quái thai, có nguy cơ cao dẫn đến dị tật bẩm sinh (11%) và rối loạn phát triển thần kinh (lên đến 30 đến 40%). Vì thế, không nên chỉ định valproat và các dẫn chất cho bệnh nhân, trừ trường hợp các thuốc thay thế không hiệu quả hoặc không dung nạp được.

Năm 2018, châu Âu tiến hành đánh giá lại cân bằng lợi ích - nguy cơ của valproat và dẫn chất. Một nghiên cứu được tiến hành tại các vùng Scandinavia (Na Uy, Thụy Điển và Đan Mạch) nhằm đánh giá nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh trên trẻ có cha sử dụng valproat hoặc dẫn chất valproat trong vòng

3 tháng trước khi thụ thai, so với những trẻ có cha sử dụng lamotrigin hoặc levetiracetam. Kết quả cho thấy có sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ em có cha được điều trị bằng valproat hoặc các dẫn chất trong vòng ba tháng trước khi thụ thai, so với những người cha được điều trị với các thuốc chống động kinh khác (lamotrigin hoặc levetiracetam). Tuy nhiên, nghiên cứu này còn có những hạn chế và cần thực hiện thêm các phân tích bổ sung để đánh giá độ tin cậy của dữ liệu. Hiện EMA cũng đang tiến hành đánh giá lại các dữ liệu này về để đưa ra khuyến cáo áp dụng trên toàn Châu Âu. Trong thời gian chờ khuyến cáo chính thức từ EMA, một số Cơ quan Quản lý Dược phẩm như ANSM đã đưa ra khuyến cáo tạm thời cho việc sử dụng valproat ở người cha trước khi thụ thai.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế

- Đối với nam giới trưởng thành hoặc thanh thiếu niên, việc sử dụng valproat hoặc các dẫn chất valproat trong ba tháng trước khi thụ thai có thể khiến trẻ có nguy cơ mắc các rối loạn phát triển thần kinh.

- Cần thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn này.

• Đối với bệnh nhân có kế hoạch có con, cần nhắc lựa chọn các thuốc khác thay thế.

• Đối với những người có vợ đang mang thai (đã sinh hoặc sắp sinh), cần tư vấn cho bệnh nhân trong quá trình điều trị để có biện pháp chăm sóc phù hợp.

- Khuyến cáo bệnh nhân không tự ý ngừng điều trị và trao đổi về những nguy cơ có thể xảy ra nếu bệnh nhân ngừng điều trị mà không có chỉ định của bác sĩ.

- Cần trao đổi với bệnh nhân về các biện pháp tránh thai phù hợp.

- Trong trường hợp hiến tinh trùng, bệnh nhân cần báo cáo về việc họ đang điều trị bằng valproat hoặc các dẫn chất.



NGUY CƠ GẶP TÁC DỤNG KHÁNG CHOLINERGIC LIÊN QUAN ĐẾN MIẾNG DÁN CHỨA HYOSCIN HYDROBROMID: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM ANH (MHRA)

Nguồn: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/hyoscine-hydrobromide-patches-scopoderm-1-dot-5mg-patch-or-scopoderm-tts-patch-risk-of-anticholinergic-side-effects-including-hyperthermia#reports-of-serious-or-life-threatening-anticholinergic-side-effects>

Điểm tin: Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Mai Hoa

Hyoscin hydrobromid là chất đối kháng thụ thể acetylcholin muscarinic. Chỉ định được cấp phép của miếng dán hyoscin hydrobromid là phòng ngừa các triệu chứng say tàu xe (buồn nôn, nôn và chóng mặt) ở người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên. Mỗi miếng dán có thời gian sử dụng là 72 giờ.

Hyoscin hydrobromid có cả tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và ngoại vi do có thể đi qua hàng rào máu não, từ đó gây ra một số tác dụng kháng cholinergic bao gồm tăng thân nhiệt, bí tiểu, khô miệng, rối loạn điều tiết mắt (mờ mắt), giãn đồng tử, kích ứng da, phát ban toàn thân, buồn ngủ, chóng mặt, suy giảm trí nhớ, rối loạn chú ý, bồn chồn, mất phương hướng, nhầm lẫn, ảo giác, mê sảng, co giật, hôn mê và liệt hô hấp. Sau khi gỡ bỏ miếng dán, hyoscin trong da tiếp tục đi vào máu. Do đó, các tác dụng không mong muốn này có thể tồn tại đến 24 giờ hoặc lâu hơn sau khi gỡ bỏ miếng dán. Trẻ em và người cao tuổi là những đối tượng dễ gặp tác dụng kháng cholinergic hơn.

Miếng dán chứa hyoscin hydrobromid hiện nay đang được sử dụng rộng rãi, tuy nhiên đã có một số báo cáo về tác dụng

kháng cholinergic nghiêm trọng và đe dọa tính mạng, trong đó có cả đột tử do tăng thân nhiệt ở trẻ em. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đặc biệt khi sử dụng ngoài các hướng dẫn sử dụng được cấp phép, bao gồm:

- Sử dụng với mục đích khác ngoài phòng ngừa các triệu chứng say tàu xe (ví dụ: để giảm tiết nước bọt ở bệnh nhân bại não, bệnh nhân thở máy, bệnh nhân Parkinson, bệnh nhân tăng tiết nước bọt do thuốc; hoặc dự phòng buồn nôn và nôn trên bệnh nhân ung thư hoặc sau phẫu thuật)

- Sử dụng cho trẻ em dưới 10 tuổi
- Cắt miếng dán thành nhiều miếng nhỏ (làm giảm sinh khả dụng của thuốc)
- Dán nhiều miếng dán cùng lúc
- Sử dụng các miếng dán liên tiếp không có thời gian nghỉ
- Sử dụng lâu dài

Theo khuyến cáo của Nhóm các chuyên gia tư vấn về thuốc dùng trong nhi khoa của MHRA, tác dụng tăng thân nhiệt đã được bổ sung vào danh sách tác dụng không mong muốn trong thông tin sản phẩm của các thuốc này.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Cần cảnh giác với nguy cơ xuất hiện tác dụng kháng cholinergic ở những bệnh nhân dùng miếng dán hyoscin hydrobromid, đặc biệt với các trường hợp sử dụng khác với hướng dẫn đã được phê duyệt, bao gồm: sử dụng cho các mục đích khác ngoài say tàu xe, dùng cho trẻ em dưới 10 tuổi, cắt miếng dán, dán nhiều miếng dán cùng lúc, sử dụng các miếng dán liên tiếp và sử dụng lâu dài.

- Trẻ em và người cao tuổi đều là những đối tượng có nguy cơ cao gặp tác dụng kháng cholinergic hơn.

- Tác dụng kháng cholinergic nghiêm trọng có thể bao gồm tăng thân nhiệt, bí tiểu, mê sảng, ảo giác, co giật, hôn mê và liệt hô hấp.

- Nếu sử dụng miếng dán chứa hyoscin hydrobromid trong bệnh viện hoặc các cơ sở



khám chữa bệnh nội trú, cần theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng của tác dụng kháng cholinergic trên bệnh nhân và xử trí kịp thời nếu tác dụng không mong muốn này xảy ra.

NGUY CƠ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT LIÊN QUAN ĐẾN MERCAPTOPURIN: THÔNG TIN TỪ BỘ Y TẾ CANADA (HEALTH CANADA)

Nguồn: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1683309818342>

Điểm tin: Trần Phương Thảo, Ngô Nhật Long, Nguyễn Mai Hoa

Bộ Y tế Canada đã đánh giá nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng mercaptopurin sau khi Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cập nhật thông tin về nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ em khi sử dụng mercaptopurin. Bộ Y tế Canada đã tiến hành rà soát dữ liệu ghi nhận tại Canada và các trường hợp khác trên thế giới được báo cáo trong Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược Canada.

Kết quả đánh giá an toàn của Bộ Y tế Canada:

- Bộ Y tế Canada đã ghi nhận 23 trường hợp (1 trường hợp người Canada, 22 trường hợp trên thế giới) bị hạ đường huyết khi dùng mercaptopurin. Trong số 23 trường hợp, 22 ca là trẻ em dưới 18 tuổi, và có 12 ca là trẻ em dưới 6 tuổi.

- 6 trường hợp được đánh giá nhiều khả năng liên quan đến mercaptopurin, 15 trường hợp (1 người Canada) được đánh giá là có thể liên quan và 2 trường hợp không ít có khả năng liên quan.

- Bộ Y tế Canada cũng rà soát các công bố khoa học về vấn đề này. Kết quả cho thấy có thể có mối liên quan giữa việc sử dụng mercaptopurin và nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ em. Một số nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng số ca ở trẻ em dưới 6 tuổi.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Có thể có mối liên quan giữa việc dùng mercaptopurin và nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ em dưới 18 tuổi. Phần lớn các trường hợp này là trẻ dưới 6 tuổi.

- Bộ Y tế Canada đang làm việc với các công ty để cập nhật nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ em trong thông tin sản phẩm của thuốc chứa mercaptopurin.

- Khuyến khích nhân viên y tế và bệnh nhân báo cáo bất kỳ tác dụng phụ nào khi sử dụng mercaptopurin và các sản phẩm y tế khác.

NGUY CƠ RỐI LOẠN THỊ GIÁC NGHIÊM TRỌNG (MÙ) LIÊN QUAN ĐẾN CLOMIPHEN: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP (ANSM)

Nguồn: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/clomid-50-mg-comprime-risque-de-troubles-visuels-graves-cecite>

<https://ansm.sante.fr/actualites/clomid-citrate-de-clomifene-le-traitement-doit-etre-arrete-en-cas-dalteration-de-la-vision>

Điểm tin: Nguyễn Ngọc Quỳnh Trang, Tăng Quốc An, Nguyễn Mai Hoa

Rối loạn thị giác như mờ mắt, giảm thị lực, đom đóm mắt (phosphenes) và ám điểm phát sáng (dạng đốm hoặc nhấp nháy) là những nguy cơ đã biết liên quan đến clomiphen. Dữ liệu từ các báo cáo an toàn thuốc trên thế giới và các nghiên cứu gần đây ghi nhận nguy cơ xuất hiện phản ứng bất lợi mới trên thị giác khi sử dụng clomiphen, bao gồm: viêm dây thần kinh thị giác, bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, bong võng mạc và bong thủy tinh thể.

Cơ chế gây rối loạn thị giác của clomiphen chưa được xác định rõ ràng. Các trường hợp viêm dây thần kinh thị giác được báo cáo với tần suất "hiếm gặp", các tình trạng khác bao



gồm bệnh lý thị thần kinh thiếu máu cục bộ, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, bong võng mạc và bong thủy tinh thể có tần suất “chưa xác định”. Những phản ứng bất lợi này kèm theo triệu chứng nhìn đôi, đau mắt và rối loạn điều tiết có thể liên quan đến việc sử dụng clomiphen, có thể dẫn đến suy giảm thị lực một phần hoặc toàn bộ (mù), có thể hồi phục hoặc không kể cả sau khi ngừng thuốc.

Hiện chưa xác định được yếu tố nguy cơ gây ra các phản ứng bất lợi kể trên, tuy nhiên, một số bệnh nhân gặp phản ứng này được điều trị bằng clomiphen trong thời gian kéo dài và liều cao hơn so với khuyến cáo. Do đó, không thể dự đoán được sự xuất hiện, mức độ nghiêm trọng và hậu quả tiềm tàng của rối loạn thị giác cho từng trường hợp. Trong trường hợp xuất hiện rối loạn thị giác bất thường, bệnh nhân nên ngừng thuốc ngay và thông báo cho bác sĩ. Bệnh nhân cần khám mắt tổng quát khi có rối loạn thị giác; nếu không xác định được nguyên nhân khác gây rối loạn thị giác ngoài clomiphen, nên ngừng thuốc hoàn toàn và không tái sử dụng.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Trước khi bắt đầu điều trị bằng clomiphen, nhân viên y tế cần cảnh báo về nguy cơ rối loạn thị giác cho bệnh nhân.
- Chống chỉ định clomiphen trên bệnh nhân có tiền sử rối loạn thị giác liên quan đến việc sử dụng thuốc này.
- Lưu ý bệnh nhân về việc tuân thủ liều lượng và thời gian điều trị đã được kê đơn.

NGUY CƠ TỔN THƯƠNG GAN CỦA NGHỆ VÀ CURCUMIN: THÔNG TIN CẬP NHẬT TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM ÚC (TGA)

Nguồn: <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/medicines-containing-turmeric-or-curcumin-risk-liver-injury>

Điểm tin: Phùng Ngọc Mai, Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Mai Hoa

Đến ngày 19/06/ 2023, TGA đã nhận được 18 báo cáo về các vấn đề trên gan xảy ra ở người sử dụng các sản phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin. Trong đó, 9 báo cáo có đầy đủ thông tin cho thấy, các sản phẩm chứa nghệ hoặc curcumin có thể là nguyên nhân gây tổn thương gan. Trong số 9 báo cáo này, 4 trường hợp loại trừ được khả năng gây tổn thương gan do các thành phần khác. Hai trong số những trường hợp này được đánh giá nghiêm trọng, với 1 trường hợp tử vong. Năm trường hợp còn lại có thể do sử dụng sản phẩm có chứa các thành phần khác có khả năng gây tổn thương gan.

Từ những báo cáo ca này, TGA đã tiến hành đánh giá tổng thể về độ an toàn của các chế phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và curcumin. Các bằng chứng hiện có cho thấy, có nguy cơ tổn thương gan liên quan đến việc sử dụng *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin ở dạng bào chế thuốc, với tần suất hiếm gặp. Các sản phẩm chứa *Curcuma longa* (nghệ) và/hoặc curcumin được tăng cường hấp thu hoặc sinh khả dụng và/hoặc sử dụng liều cao các sản phẩm này có thể dẫn đến nguy cơ tổn thương gan cao hơn. Bệnh nhân có tiền sử hoặc đang mắc các bệnh lý về gan cũng có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn này.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Sản phẩm có chứa *Curcuma longa* (nghệ), *Curcuma aromatica*, *Curcuma zanthorrhiza*, *Curcuma zedoaria* và/hoặc curcumin có thể gây tổn thương gan ở một số bệnh nhân.
- Ở những bệnh nhân có các triệu chứng tổn thương gan, cán bộ y tế nên cân nhắc cẩn thận việc sử dụng các chế phẩm bổ sung có chứa *Curcuma* hoặc curcumin.
- Nên tránh sử dụng các loại thuốc hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu có chứa các loài *Curcuma* nêu trên và/hoặc curcumin ở bệnh nhân có tiền sử hoặc đang mắc các bệnh lý về gan.



CÁC THIẾT BỊ PHỦ THUỐC PACLITAXEL KHÔNG LÀM TĂNG NGUY CƠ TỬ VONG: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ THUỐC VÀ THỰC PHẨM HOA KỲ (FDA)

Nguồn: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>

Điểm tin: Kim Thị Khánh Huyền,
Nguyễn Hà Nhi, Nguyễn Mai Hoa

Dựa trên đánh giá về toàn bộ dữ liệu hiện có, FDA xác định không có bằng chứng chứng minh các thiết bị phủ thuốc paclitaxel được sử dụng để điều trị bệnh động mạch ngoại biên (PAD) làm tăng nguy cơ tử vong. Theo đó, trong phân tích gộp mới đây với dữ liệu được các nhà sản xuất thiết bị phủ thuốc paclitaxel cung cấp, thông tin về tình trạng sống của bệnh nhân đầy đủ hơn, thời gian theo dõi dài hơn so với các nghiên cứu trước đó. Các bệnh nhân trong các nghiên cứu được theo dõi trong khoảng 2 - 5 năm và dữ liệu của đa số nghiên cứu vượt ngoài 5 năm. Các bác sĩ lâm

sàng và chuyên gia thống kê của FDA đã xem xét dữ liệu nghiên cứu và kết luận rằng, phân tích gộp RCT mới không cho thấy việc sử dụng các thiết bị phủ paclitaxel có liên quan đến nguy cơ tử vong muộn.

FDA cũng xem xét 5 nghiên cứu bổ sung về nguy cơ tử vong muộn, và không có nghiên cứu nào trong số này cho thấy mối liên quan giữa nguy cơ tử vong muộn với các thiết bị phủ paclitaxel. Một số nghiên cứu vẫn đang tiếp tục tiến hành theo dõi dài hạn.

Khuyến cáo cho nhân viên y tế:

- Trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ và lợi ích của các phương pháp điều trị PAD hiện có, trong đó có việc sử dụng các thiết bị phủ paclitaxel.

- Tiếp tục theo dõi thường quy những bệnh nhân được điều trị bằng bóng phủ paclitaxel và stent phủ paclitaxel.

- Đảm bảo bệnh nhân mắc PAD và có các yếu tố nguy cơ tim mạch được điều trị bằng các phương pháp điều trị tối ưu cũng như được hướng dẫn về lối sống lành mạnh, bao gồm: kiểm soát cân nặng, ngừng hút thuốc và tập thể dục.

- Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ liên quan tới thiết bị phủ thuốc paclitaxel.