

Vĩnh Lợi, ngày 24 tháng 02 năm 2025

THÔNG TIN THUỐC
Tháng 02/2025

1. Thông tin thuốc nước ngoài

1.1. Sử dụng Nicorandil và nguy cơ loét niêm mạc da: Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 4/2024

Nicorandil (*biệt dược Ikorel, Adancor*), là chất hoạt hóa kênh kali thuộc nhóm “Các thuốc giãn mạch khác được sử dụng trong các bệnh lý tim mạch”. Thuốc đã được cấp giấy phép lưu hành vào năm 1922 (và có thuốc generic từ năm 2007) với chỉ định “điều trị triệu chứng trên bệnh nhân người lớn có cơn đau thắt ngực không kiểm soát hoặc có chống chỉ định với thuốc điều trị đau thắt ngực đầu tay (*thuốc chẹn beta hoặc chẹn kênh calci*)”. Từ thông tin sản phẩm của Nicorandil đã ghi nhận nguy cơ loét tại đường tiêu hóa hoặc mắt. Một khảo sát cảnh giác được năm 2012 đã phân tích 170 trường hợp loét liên quan đến Nicorandil tại Pháp. Sau đó, Pháp đã đưa ra khuyến nghị dành cho các bác sĩ kê đơn vào ngày 20/3/2012 để cảnh báo về nguy cơ xảy ra loét khi sử dụng thuốc này.

Cơ chế bệnh sinh của Nicorandil liên quan đến quá trình chuyển hóa thuốc tại gan thành dẫn xuất không có hoạt tính, giải phóng acid Nicotinic và Nicotinamid, những chất này tiếp tục tham gia vào chu trình NAD/NADP trong chuyển hóa tế bào. Trong trường hợp sử dụng quá liều hoặc tăng liều lượng Nicorandil, lượng acid Nicotinic và Nicotinamid dư thừa có thể thâm nhập vào các vùng tổn thương có sẵn hoặc đang lành lại, dẫn đến tình trạng loét. Hơn nữa, Nicotinamid là chất hoạt hóa kênh kali, dẫn đến thúc đẩy sự tăng sinh biểu mô ở các vùng tổn thương bằng cách tăng lưu lượng máu tại các mô nằm gần vùng sẹo. Cơ chế tổn thương hóa học này được củng cố bởi các đặc điểm riêng của các vết loét: sâu, bờ rõ và đáy sạch, không phù nề, đau, dai dẳng, ngày càng tiến triển nặng, đôi khi dẫn tới hình thành các lỗ rò, và không có đặc điểm mô học đặc hiệu.

Ở châu Âu, EMA đã đưa ra một số biện pháp vào năm 2013 và 2015, và có kết luận vào tháng 6/2015 rằng cân bằng lợi ích-nguy cơ của thuốc vẫn ở mức chấp nhận được, tuy nhiên cần tiến hành thêm nghiên cứu quan sát PASS (*nguyên cứu độ an toàn hậu cấp phép*). Trong năm 2016, kết quả nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan của nguy cơ loét với sử dụng Nicorandil, dẫn đến bổ sung các tác dụng không mong muốn trên và tần suất vào tờ thông tin sản phẩm tháng 2/2021. Tháng 10/2022, khảo sát các báo cáo loét ủng hộ đề xuất giám sát chặt chẽ các trường hợp này. Châu Âu sẽ đánh giá lại

lợi ích và nguy cơ khi sử dụng Nicorandil vào tháng 5/2025. Đồng thời, cơ quan Y tế Pháp (HAS) yêu cầu đánh giá lại dịch vụ y tế và cảnh báo các nhân viên y tế ở Pháp về tác dụng không mong muốn này. Tuy nhiên, cần chú ý rằng nhà sản xuất (Sanofi Winthrop) đang có dự kiến ngừng tiếp thị thương mại biệt dược gốc Ikorel vào cuối năm 2024.

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/5617/BIP-Su-dung-nicorandil-va-nguy-co-loet-niem-mac-da.htm>

Điểm tin: SV. Trịnh Việt Hà

Hiệu đính: DS. Nguyễn Hà Nhi; **Phụ trách:** ThS. Nguyễn Mai Hoa

1.2. Hậu quả khi sử dụng quá liều Metformin: Thông tin từ bản tin BIP Occitanie số 4/2024

Metformin là thuốc đầu tay trong điều trị đái tháo đường type 2, được đánh giá có tính an toàn cao khi sử dụng theo đúng khuyến cáo. Tuy nhiên, trong một số tình huống lâm sàng, đặc biệt là suy thận cấp, thuốc có thể dẫn đến biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng là nhiễm toan lactic do Metformin (*Metformin-induced lactic acidosis*). Metformin thải trừ chủ yếu qua thận, do đó trong trường hợp suy giảm chức năng thận hoặc sử dụng Metformin quá liều, thuốc có thể gây ra nhiễm toan lactic thông qua cơ chế tích lũy thuốc trong huyết tương, ức chế chuỗi hô hấp ty thể (*phức hợp I*), và tăng chuyển hóa yếm khí, dẫn đến sự tích tụ lactat trong cơ thể.

Bản tin báo cáo một trường hợp quá liều Metformin do bệnh nhân tái sử dụng thuốc quá sớm trong khi chưa đánh giá lại chức năng thận sau suy thận cấp. Giai đoạn đầu bao gồm tình trạng mất nước thứ phát do tiêu chảy và sốt do bệnh nhân ngộ độc thực phẩm. Sau khi tạm ngừng các thuốc điều trị mãn tính như Metformin, thuốc ức chế men chuyển (*ACEI*) và thuốc lợi tiểu thiazid, bệnh nhân đã tái sử dụng lại thuốc mà không kiểm tra lại chức năng thận, dẫn đến tình trạng suy thận cấp trở nên nghiêm trọng hơn. Bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng như mệt mỏi, chán ăn, nôn mửa và lú lẫn, dẫn đến chuyển hóa mất bù và nhiễm toan lactic nặng.

Kết quả xét nghiệm cho thấy nồng độ Metformin trong huyết tương đạt 30 mg/L, vượt xa giới hạn điều trị ($<4 \text{ mg/L}$), xác định tình trạng quá liều và ngộ độc Metformin. Điều trị cho bệnh nhân bao gồm việc bù dịch tĩnh mạch để khắc phục tình trạng mất nước, hỗ trợ tưới máu thận và điều chỉnh tình trạng tăng kali máu. Trong trường hợp nhiễm toan hoặc tăng lactat nghiêm trọng, lọc máu là phương pháp điều trị ưu tiên để loại bỏ nhanh chóng Metformin và lactat khỏi cơ thể. Trong trường hợp này, bệnh nhân đã được hồi sức tích cực và phục hồi sau một đợt ngừng tim phổi, mặc dù tình trạng của bệnh nhân yêu cầu phải chuyển đến khoa hồi sức tích cực để theo dõi và điều trị tiếp. Trường hợp này nhấn mạnh rằng việc định lượng nồng độ Metformin trong huyết tương là một công cụ quan trọng để xác định tình trạng quá liều, đặc biệt trong các trường hợp nghi ngờ, và cũng có thể hỗ trợ việc điều trị cho những bệnh nhân có dấu hiệu ngộ độc hoặc mất bù. Hơn nữa, cần phải ngừng sử dụng

Metformin khi có mất nước và đánh giá lại chức năng thận trước khi tiếp tục điều trị. Cần nâng cao nhận thức của bệnh nhân về các dấu hiệu cảnh báo và phương pháp phòng ngừa để tránh các biến chứng nghiêm trọng này.

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/5616/BIP-hau-qua-khi-su-dung-qua-lieu-metformin.htm>

Điểm tin: SV. Trịnh Việt Hà

Hiệu đính: DS. Nguyễn Hà Nhi; *Phụ trách:* ThS. Nguyễn Mai Hoa

1.3. TGA: Cập nhật cảnh báo đặc biệt về tác dụng không mong muốn trên tâm thần kinh khi sử dụng Montelukast

Ngày 16/01/2025, TGA đưa ra cảnh báo về tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tâm thần kinh khi sử dụng thuốc chứa Montelukast, bao gồm thay đổi hành vi, trầm cảm và có ý định tự sát. Đồng thời, thông tin sản phẩm của Montelukast được cập nhật bổ sung Cảnh báo đặc biệt (*Boxed warning*) mới và hướng dẫn xử trí những biến cố này cho người kê đơn và bệnh nhân.

Vào tháng 07/2018, TGA đã triển khai một đánh giá tổng quan mối liên hệ giữa sử dụng Montelukast và biến cố bất lợi trên tâm thần kinh, đánh giá y văn hiện có và tham vấn ý kiến từ các CQQL trên thế giới và tư vấn chuyên môn của Ủy ban Tư vấn về thuốc (ACM). Đến năm 2024, độ an toàn của montelukast tiếp tục được đánh giá lại, sau khi các CQQL trên thế giới tăng cường cảnh báo về nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên tâm thần kinh. Các chuyên gia của ACM đưa ra kết luận rằng không có nguy cơ mới, và bằng chứng về mối liên quan giữa biến cố tâm thần kinh và sử dụng Montelukast là chưa chắc chắn. Tính đến ngày 18/12/2024, Cơ sở dữ liệu về tác dụng không mong muốn của Úc (*Database of Adverse Event Notifications - DAEN*) đã ghi nhận 356 báo cáo biến cố rối loạn tâm thần kinh và có sử dụng montelukast. Các triệu chứng được ghi nhận nhiều nhất bao gồm hưng hăng (100 báo cáo), lo âu (87 báo cáo), có ý định tự sát (72 báo cáo), trầm cảm (71 báo cáo), mất ngủ (52 báo cáo) và gặp ác mộng (50 báo cáo). 91 báo cáo đề cập đến hành vi tự sát, trong đó 10 báo cáo có kết quả là tử vong.

Theo khuyến cáo của các chuyên gia tham vấn, từ tháng 01/2025, tờ thông tin sản phẩm của các thuốc chứa Montelukast sẽ được cập nhật thêm Cảnh báo đặc biệt và bổ sung thông tin mục Cảnh báo và thận trọng. Cụ thể thông tin được cập nhật như sau:

CẢNH BÁO: biến cố trên tâm thần kinh nghiêm trọng

Biến cố trên tâm thần kinh bao gồm thay đổi hành vi, trầm cảm và có ý định tự sát đã được ghi nhận khi sử dụng Montelukast ở tất cả các độ tuổi (*xem mục 4.4 và 4.8*). Biến cố thường có mức độ nhẹ và có thể xảy ra ngẫu nhiên. Tuy nhiên, các triệu chứng có thể trầm trọng hơn nếu không ngừng sử dụng thuốc. Do vậy, cần ngừng sử dụng Montelukast nếu xuất hiện triệu chứng trên tâm thần kinh. Khuyến cáo bệnh

nhân và/hoặc người chăm sóc theo dõi sát các triệu chứng và báo bác sĩ nếu có sự thay đổi về hành vi.

Mục 4.4. Cảnh báo và thận trọng:

Bác sĩ kê đơn cần thảo luận với bệnh nhân và người chăm sóc về lợi ích và nguy cơ khi sử dụng Montelukast. Bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc cần theo dõi sự thay đổi hành vi hoặc các triệu chứng trên tâm thần kinh của bệnh nhân. Nếu xuất hiện các triệu chứng trên, khuyến cáo bệnh nhân ngừng sử dụng Montelukast và đi khám ngay lập tức. Trong nhiều trường hợp, triệu chứng thuyên giảm khi ngừng sử dụng thuốc; tuy nhiên một số trường hợp ghi nhận triệu chứng vẫn còn dai dẳng. Với những trường hợp này, bệnh nhân cần được theo dõi sát và có sự hỗ trợ của nhân viên y tế. Người kê đơn cần thận trọng đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng Montelukast nếu bệnh nhân đã từng gặp biến cố trên tâm thần kinh.

Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế:

- Nhân viên y tế cần được cảnh báo về nguy cơ gặp biến cố trên tâm thần kinh khi sử dụng Montelukast. Biến cố này đã được ghi nhận trên mọi độ tuổi, với mức độ nhẹ và có thể xảy ra ngẫu nhiên. Tuy nhiên, triệu chứng có thể trầm trọng hơn nếu tiếp tục sử dụng thuốc. Một số trường hợp hiếm gặp ghi nhận bệnh nhân tử vong sau khi có ý định tự sát. Nhân viên y tế cần theo dõi sát triệu chứng tâm thần kinh của bệnh nhân và ngừng sử dụng Montelukast nếu bệnh nhân xuất hiện hoặc gặp triệu chứng trầm trọng hơn của biến cố tâm thần kinh.

- Khuyến khích bệnh nhân và người chăm sóc theo dõi các biến cố tâm thần kinh và đi khám ngay nếu xuất hiện triệu chứng.

Nguồn: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/5618/TGA-Cap-nhat-canh-bao-dac-biet-ve-tac-dung-khong-mong-muon-tren-tam-than-kinh-khi-su-dung-montelukast.htm>

Điểm tin: SV. Trịnh Việt Hà

Hiệu đính: DS. Nguyễn Hà Nhi; **Phụ trách:** ThS. Nguyễn Mai Hoa

2. Thông tin theo tờ HDSĐ thuốc của nhà sản xuất

Thuốc Bastinfast 10 (Ebastin 10mg)

Dược lực học

Nhóm dược lý: Ebastin là một chất dẫn xuất của Piperidin và chất chuyển hóa có hoạt tính là Carebastin, là thuốc kháng histamin chọn lọc tác động trên thụ thể H₁ ngoại vi. Ebastin ít đi qua hàng rào máu não và nó chỉ hoạt động lên trên thụ thể histamin do đó không có tác dụng an thần hay tác dụng phụ kháng cholinergic khi ở liều điều trị, nhờ vậy nó giúp loại bỏ cơn buồn ngủ và khó chịu.

Dược động học

Hấp thu: Ebastin được hấp thu nhanh chóng sau một liều uống.

Sau khi uống một liều duy nhất 10mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 4 giờ, với tỉ lệ dao động từ 80 đến 100ng/ml. Uống Ebastin trong một bữa ăn nhiều chất béo làm tăng 50% AUC và 40% Cmax của Carebastinosom.

Phân bố: Ebastin và Carebastin liên kết với protein huyết tương khoảng 90% và rất ít đi qua hàng rào máu não. Sự bài tiết qua sữa mẹ của 2 chất này chưa được nghiên cứu.

Chuyển hóa: Nghiên cứu in vitro trên các microsom ở gan người cho thấy rằng Ebastin sẽ được chuyển hóa chủ yếu tạo thành Carebastin thông qua cytochrom CYP3A4.

Thải trừ: Thời gian bán hủy của chất chuyển hóa axit 15 – 19 giờ và bài tiết qua nước tiểu khoảng 66%, chủ yếu là các chất chuyển hóa dạng liên hợp.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng của viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng quanh năm (hay được gọi là viêm mũi dị ứng mạn tính). Làm giảm các phản ứng dị ứng da như: ngứa da, nổi mề đay.

Chống chỉ định

Người có mẫn cảm với hoạt chất Ebastin hay với bất cứ các thành phần nào khác của thuốc, người bị suy gan nặng, trẻ em dưới 12 tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: Rất hiếm gặp tình trạng khô miệng, đau bụng, buồn nôn, nôn, khó tiêu, chóng mặt, đau đầu, buồn ngủ, hồi hộp, căng thẳng, mệt mỏi, rối loạn cảm giác, tăng nhịp tim, phản ứng dị ứng, phát ban.

Liều dùng

Liều thông thường chung cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Viêm mũi: 10 - 20mg/lần/ngày.

Ngứa da, mề đay: 10mg/ngày.

Cách dùng: Không uống thuốc chung với thức ăn.

Quá liều: Ở liều cao hơn liều khuyến cáo, có thể xuất hiện tác dụng an thần và triệu chứng như ngộ độc Atropin.

Cách xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, rửa dạ dày, điều trị triệu chứng. Giám sát các chức năng sống bao gồm giám sát điện tâm đồ.

Tương tác thuốc: Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng sinh thuộc nhóm Macrolid (như *Erythromycin*, *Clarithromycin*) hay một số thuốc kháng nấm (như

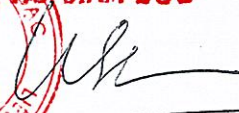
Ketoconazol, Itraconazol) có thể làm tăng thêm nồng độ Esbantin ở trong huyết tương, làm kéo dài khoảng QT gây ra hiện tượng xoắn đỉnh.

Tài liệu tham khảo: Tờ HDSD thuốc của Nhà sản xuất (*Công ty cổ phần Dược phẩm Agimexpharm*).

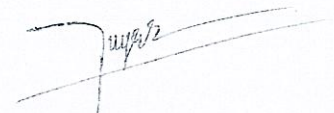
***Các ý kiến đóng góp gửi về:**

- Khoa Dược - TTB - VTYT, Tổ dược lâm sàng - Thông tin thuốc
- Zalo nhóm: duoclamsang TTYT Vinh Loi2022-2023-2024
- Gmail: khoaduoc.benhvien.vinhloi@gmail.com.

BAN GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC


BS. CKI. Võ Hoàng Thái

NGƯỜI VIẾT THÔNG TIN


Chách Chí Thanh Huyền

Nơi nhận:

- Ban Giám đốc;
- Bác sĩ, các khoa, phòng lâm sàng, TYT xã, thị trấn;
- Các dược sĩ lâm sàng;
- Lưu: Tổ DLS-TTT.