

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Phương Thúy, Trần Thị Thu Hằng, Trần Thu Thủy

### **Diacerein: Giới hạn chỉ định và bổ sung cảnh báo/thận trọng khi sử dụng**

Ngày 08/11/2013, Ủy ban Đánh giá các nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã khuyến cáo đình chỉ lưu hành các chế phẩm có chứa diacerein trên lãnh thổ châu Âu. Khuyến cáo này được đưa ra sau khi PRAC xem xét các báo cáo tổng hợp về lợi ích cũng như nguy cơ khi sử dụng diacerein trong điều trị các triệu chứng của bệnh viêm xương khớp và thoái hóa khớp. Theo đó, lợi ích khi sử dụng thuốc này không vượt trội hơn so với nguy cơ, đặc biệt là nguy cơ tiêu chảy nghiêm trọng và độc tính trên gan. Báo cáo đánh giá độ an toàn của các chế phẩm chứa diacerein được thực hiện dựa trên quan ngại của Cơ quan quản lý dược phẩm Pháp (ANSM) về tần suất xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi trên đường tiêu hóa như tiêu chảy và rối loạn chức năng gan. Bên cạnh đó, ANSM cũng đánh giá các bằng chứng hiện có về lợi ích khi sử dụng diacerein trong bệnh thoái hóa khớp chưa đủ thuyết phục.

Mặc dù tiêu chảy là phản ứng có hại đã được biết tới của diacerein nhưng PRAC kết luận tỷ lệ bệnh nhân gặp phản ứng này lớn, đặc biệt là tiêu chảy nghiêm trọng, một số trường hợp đã có biến chứng. Ngoài ra, Ủy ban cũng quan ngại về các phản ứng trên gan đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng thuốc này. Trong khi đó, khi xem xét về lợi ích điều trị của diacerein, PRAC nhận thấy dữ liệu chứng minh hiệu quả của diacerein còn hạn chế. Vì vậy, PRAC khuyến cáo đình chỉ lưu hành các chế phẩm chứa diacerein trên toàn lãnh thổ châu Âu cho đến khi có những bằng chứng thuyết

phục hơn về lợi ích của diacerein trên một số quần thể bệnh nhân nhất định.

Các đề xuất này đã được gửi tới Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh) để tiếp tục xem xét và phê duyệt. Trong cuộc họp ngày 19/03/2014, đa số thành viên của CMDh đã bỏ phiếu đồng thuận với các kết luận mà PRAC đã đưa lên, theo đó, các chế phẩm chứa diacerein vẫn có thể được lưu hành với chỉ định giới hạn để kiểm soát nguy cơ tiêu chảy nghiêm trọng và độc tính trên gan, cụ thể như sau:

- *Về nguy cơ tiêu chảy nghiêm trọng:* Không sử dụng diacerein cho bệnh nhân trên 65 tuổi. Bệnh nhân được khuyến cáo dùng liều khởi đầu bằng một nửa liều thông thường (ví dụ: liều 50 mg/ngày thay cho liều 100 mg/ngày) và ngừng thuốc ngay khi xảy ra tiêu chảy.

- *Về độc tính trên gan:* Không sử dụng diacerein cho bệnh nhân có bệnh gan hoặc có tiền sử mắc bệnh gan. Bác sĩ cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân để phát hiện sớm các dấu hiệu bất thường về chức năng gan.

Ngoài ra, CMDh khuyến cáo việc chỉ định diacerein để điều trị cho bệnh nhân nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị các bệnh về xương khớp. Với các bằng chứng từ dữ liệu hiện có, bác sĩ cần lưu ý chỉ giới hạn việc sử dụng diacerein trong điều trị các triệu chứng của bệnh viêm xương khớp và thoái hóa khớp háng hoặc khớp gối. Kết luận này cũng được Cục Quản lý Dược cập nhật thông tin tới các Sở Y tế và bệnh viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế trong công văn 11887/QLD-TT ngày 14/7/2013.

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

Giới hạn chỉ định của diacerein trong điều trị các triệu chứng của bệnh viêm xương khớp và thoái hóa khớp háng hoặc khớp gối và theo dõi bệnh nhân để phát hiện sớm tiêu chảy và độc tính trên gan.

- *Để hạn chế tiêu chảy nghiêm trọng:* Không sử dụng diacerein cho bệnh nhân trên 65 tuổi. Bệnh nhân được khuyến cáo dùng liều khởi đầu bằng một nửa liều thông thường (ví dụ: liều 50 mg/ngày thay cho liều 100 mg/ngày) và ngừng thuốc ngay khi xảy ra tiêu chảy.

- *Để hạn chế độc tính trên gan:* Không sử dụng diacerein cho bệnh nhân có bệnh gan hoặc có tiền sử mắc bệnh gan. Bác sĩ cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân để phát hiện sớm các dấu hiệu bất thường về chức năng gan.

Tăng cường theo dõi, phát hiện, xử trí và gửi báo cáo ADR về Trung tâm DI & ADR Quốc gia hoặc Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh.

### **Cảnh báo về nguy cơ mắc bệnh lao khi sử dụng thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNF-alpha)**

Bản tin Cập nhật An toàn thuốc tháng 4/2014 của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) đã đưa ra cảnh báo về nguy cơ mắc

bệnh lao khi sử dụng các thuốc ức chế TNF-alpha và yêu cầu sàng lọc tất cả bệnh nhân trước khi điều trị và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Các thuốc ức chế TNF-alpha bao gồm adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab và infliximab, ... được sử dụng trong các trường hợp bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp, viêm cứng khớp đốt sống, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, vẩy nến và vẩy nến thể khớp.

TNF-alpha đóng vai trò quan trọng trong đáp

ứng viêm và liên quan đến các bệnh tự miễn và đáp ứng miễn dịch với nhiễm khuẩn. Việc sử dụng các thuốc ức chế TNF-alpha làm tăng khả năng mắc các bệnh nhiễm khuẩn, bao gồm lao và làm tăng nguy cơ tái kích hoạt bệnh lao tiềm tàng. Điều này cũng đã được khẳng định trong một nghiên cứu quan sát lớn. Các báo cáo về bệnh lao bao gồm cả những báo cáo tử vong liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế TNF-alpha đã được ghi nhận. Bệnh lao ngoài phổi cũng đã được ghi nhận.

**Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:**

Chống chỉ định các thuốc ức chế TNF-alpha trên bệnh nhân có bệnh lao tiến triển hoặc các bệnh nhiễm khuẩn khác.

*Sàng lọc bệnh nhân trước khi điều trị:*

Sàng lọc những bệnh nhân mắc bệnh lao hoạt động hoặc tiềm tàng trước khi điều trị với thuốc ức chế TNF-alpha và ghi lại kết quả sàng lọc vào thẻ bệnh nhân. Việc đánh giá bao gồm:

- Tiền sử bệnh lao và tiền sử sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch.
- Test tuberculin da.
- X-quang ngực.

Cần chú ý khả năng test tuberculin da cho kết quả âm tính giả, đặc biệt trên bệnh nhân nặng hoặc suy giảm miễn dịch.

*Chẩn đoán lao:*

- Bệnh lao tiến triển: Nếu chẩn đoán có bệnh lao hoạt động, không tiến hành điều trị bằng thuốc ức chế TNF-alpha.

- Bệnh lao tiềm tàng: Nếu chẩn đoán có bệnh lao tiềm tàng, điều trị bệnh nhiễm khuẩn này trước khi điều trị bằng thuốc ức chế TNF-alpha. Trong trường hợp này, cần tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa lao và thận trọng cân nhắc về lợi ích/nguy cơ của việc điều trị bằng thuốc ức chế TNF-alpha.

*Theo dõi:*

Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các bệnh nhiễm khuẩn, bao gồm lao trước, trong và sau khi điều trị với thuốc ức chế TNF-alpha.

**Khuyến cáo dành cho bệnh nhân:**

- Cần đi khám ngay nếu xuất hiện các triệu chứng của bệnh lao trong hoặc sau khi điều trị bằng thuốc ức chế TNF-alpha như ho dai dẳng kéo dài, sút cân, sốt nhẹ, ...

- Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế TNF-alpha cần được cấp thẻ bệnh nhân ghi rõ thông tin về nguy cơ mắc bệnh lao và các bệnh nhiễm khuẩn khác.

**Chống chỉ định dùng diclofenac liều cao trên bệnh nhân tim mạch hoặc tăng huyết áp không kiểm soát**

Trong thời gian gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc sử dụng diclofenac liều cao kéo dài làm tăng nguy cơ tim mạch. Một phân tích gộp tiến hành bởi nhóm Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration cho thấy nguy cơ biến cố mạch máu nghiêm trọng (nhồi máu cơ tim, đột quy, tử vong) được báo cáo tăng 33% trên bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế chọn lọc COX-2 (RR 1.37; 95% CI 1.14, 1.66; p=0.0009) hoặc diclofenac (RR 1.41; 95% CI 1.12, 1.78; p=0.0036) so sánh với

placebo. Biến cố mạch vành nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do biến cố mạch vành tăng (thuốc ức chế chọn lọc COX-2: RR 1.76; 95% CI 1.31, 2.37; p=0.0001; diclofenac: RR 1.70; 95% CI 1.19, 2.41; p=0.0032).

Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA) đã hoàn thành đánh giá về độ an toàn của diclofenac vào tháng 6/2013 và kết luận lợi ích của diclofenac vẫn vượt trội hơn so với nguy cơ tăng các phản ứng bất lợi trên tim mạch khi sử dụng diclofenac đường toàn thân với liều cao trong thời gian dài. PRAC cũng khuyến cáo các biện pháp giảm thiểu nguy cơ đối với diclofenac

cần áp dụng tương tự như các thuốc ức chế chọn lọc COX-2. Các biện pháp dự phòng bao gồm chống chỉ định dùng diclofenac cho bệnh nhân được chẩn đoán xác định suy tim sung huyết (mức độ II-IV theo phân loại của Hội Tim mạch New York-NYHA), bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh mạch máu não. Ủy ban cũng khuyến cáo cần xem xét rất cẩn thận trước khi điều trị bằng diclofenac cho những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Ngày 08/07/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm New Zealand cũng khẳng định diclofenac được coi là an toàn với phần lớn bệnh nhân. Tuy nhiên, nguy cơ trên tim mạch của diclofenac tăng lên khi sử dụng liều cao và trong thời gian dài. Medsafe cũng khuyến cáo bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim trong vòng 6-12 tháng trở lại đây không nên sử dụng diclofenac.

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

- Chống chỉ định diclofenac toàn thân liều cao (150 mg/ngày) với thời gian điều trị kéo dài hơn 4 tuần trên bệnh nhân có bệnh tim mạch (suy tim sung huyết, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên) hoặc tăng huyết áp không được kiểm soát.

- Trong trường hợp việc điều trị với diclofenac toàn thân là cần thiết trên bệnh nhân có bệnh tim mạch, tăng huyết áp không kiểm soát hoặc có các yếu tố nguy cơ trên tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường và hút thuốc), chỉ nên điều trị sau khi đã thận trọng cân nhắc lợi ích/nguy cơ và dùng liều  $\leq 100$  mg/ngày nếu điều trị kéo dài hơn 4 tuần.

- Do nguy cơ tim mạch do diclofenac toàn thân tăng theo liều dùng và thời gian dùng thuốc, cần kê đơn diclofenac với liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể.

#### **Doripenem và nguy cơ khi sử dụng để điều trị viêm phổi cho bệnh nhân thở máy**

Ngày 06/03/2014, FDA đã có kết luận về Doribax (doripenem) làm tăng nguy cơ tử vong, đồng thời tỷ lệ khỏi bệnh trên lâm sàng cũng thấp hơn so với imipenem/cilastatin khi dùng điều trị viêm phổi do thở máy. FDA đã chấp thuận các thay đổi thông tin trên nhãn thuốc của Doribax để mô tả rõ hơn những nguy cơ này.

Kết luận của FDA dựa trên một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 3 năm nhưng đã bị dừng trước thời hạn vào năm 2011 do những lo ngại về độ

an toàn của thuốc. Trong thử nghiệm này, bệnh nhân viêm phổi do thở máy được điều trị bằng Doribax trong 7 ngày hoặc imipenem/cilastatin trong 10 ngày. Trong quần thể bệnh nhân tham gia điều trị, tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân trong 28 ngày cao hơn ở nhóm điều trị với Doribax (23%, n=31/135) so với nhóm sử dụng imipenem/cilastatin (16,7%, n=22/132). Tỷ lệ khỏi bệnh trên lâm sàng cũng thấp hơn ở nhóm sử dụng Doribax.

FDA khuyến cáo không phê duyệt để điều trị bất cứ loại viêm phổi nào cho Doribax, nhãn thuốc mới cũng cần cập nhật thông tin cảnh báo về chỉ định không được phê duyệt này. Cán bộ y tế cần cân nhắc lợi ích khi sử dụng Doribax có vượt trội hơn nguy cơ của thuốc hay không đối với bệnh nhân có xuất hiện viêm phổi trong thời gian thở máy.

FDA khẳng định Doribax vẫn được đánh giá là an toàn và hiệu quả trong các chỉ định khác đã được phê duyệt, bao gồm: nhiễm trùng ổ bụng có biến chứng, nhiễm trùng tiết niệu có biến chứng, bao gồm cả viêm đài bể thận.

Trước đó, ngày 26/01/2012, hãng dược phẩm Janssen Inc., sau khi tham khảo ý kiến của Bộ Y tế Canada (HC) cũng đã gửi thông báo tới cán bộ y tế về kết quả của nghiên cứu trên. Janssen cũng nhấn mạnh phác đồ điều trị 7 ngày với Doribax 1 g mỗi 8 giờ cho thấy nguy cơ tử vong cao hơn và tỷ lệ khỏi bệnh trên lâm sàng thấp hơn so với phác đồ điều trị 10 ngày với imipenem/cilastatin. Tuy nhiên, HC cũng chưa có quyết định quản lý cụ thể đối với thuốc Doribax. Hiện tại, các cơ quan quản lý dược phẩm khác như EMA, Anh, Úc, Pháp, Singapore cũng chưa có thông tin cập nhật về vấn đề này.

Ở Việt Nam, Doribax (doripenem) đã được Cục Quản lý Dược cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam trong đó có chỉ định viêm phổi bệnh viện, bao gồm cả viêm phổi do thở máy (theo Vidal Việt Nam 2010).

#### **Ivabradin (Procoralan): bắt đầu đánh giá lại cân bằng nguy cơ/lợi ích**

Ngày 8/5/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) thông báo bắt đầu đánh giá lại cân bằng nguy cơ/ lợi ích của ivabradin (Procoralan). Quyết định này được dựa trên kết quả sơ bộ một nghiên cứu cho thấy có sự tăng ở mức trung bình nhưng có ý nghĩa nguy cơ tử vong do biến cố tim mạch kèm theo nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân đau thắt ngực có triệu chứng điều trị bằng ivabradin.

Ivabradin được sử dụng ở Pháp từ cuối năm 2005 trong điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành thể nhĩ xoang và trong điều trị suy tim mạn tính độ II đến độ IV (theo phân loại của Hội tim mạch New York – NYHA) kèm theo rối loạn chức năng tâm thu. Quyết định đánh giá lại cân bằng

nguy cơ/ lợi ích của ivabradin được EMA đưa ra sau khi có kết quả phân tích ban đầu của nghiên cứu SIGNIFY. Nghiên cứu SIGNIFY được tiến hành nhằm đánh giá liệu việc điều trị bằng Procoralan (ivabradin) trên bệnh nhân mắc bệnh mạch vành có làm giảm các biến cố tim mạch so với giả dược hay không. Kết quả phân tích sơ bộ cho thấy có sự tăng ở mức trung bình nhưng có ý nghĩa nguy cơ tử vong do biến cố tim mạch đi kèm với nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân đau thắt ngực có triệu chứng được điều trị bằng Procoralan so với bệnh nhân dùng giả dược. Liều dùng của ivabradin trong nghiên cứu này là 10 mg x 2 lần/ngày, cao hơn mức liều khuyến cáo của nhà sản xuất ghi trên nhãn thuốc (7,5 mg x 2 lần/ngày). Mặt khác, nghiên cứu BEAUTIFUL (công bố năm 2008) cũng cho thấy thuốc không có tác dụng cải thiện tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch trên đối tượng bệnh nhân này. Vì vậy, EMA quyết định xem xét toàn bộ dữ liệu của nghiên cứu SIGNIFY cũng như các nghiên cứu liên quan để đánh giá lại cân bằng nguy cơ/ lợi ích của các thuốc chứa ivabradin. Quá trình đánh giá hiện đang được tiến hành bởi PRAC.

Ngày 11/6/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã cung cấp thông tin trên và đưa ra khuyến cáo cho bệnh nhân và cán bộ y tế trong thời gian chờ kết quả đánh giá lại từ châu Âu. Theo đó, ANSM khuyến cáo:

**Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng ivabradin:**

- Không nên tự ý ngừng dùng thuốc khi không có ý kiến của bác sĩ điều trị.
- Nên đặt lịch đi khám lại sớm (không nhất thiết phải khẩn cấp).

**Đối với cán bộ y tế:**

- Điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh mạch vành:
  - + Với bệnh nhân bắt đầu điều trị, không nên bắt đầu điều trị bằng ivabradin, cần nhắc sử dụng các thuốc khác.
  - + Với bệnh nhân đang dùng ivabradin, nên cân nhắc lại nguy cơ/ lợi ích để quyết định tiếp tục sử dụng ivabradin hay thay thế bằng thuốc khác.
- Điều trị cho bệnh nhân suy tim mạn tính: cần chú ý các khuyến cáo từ Hướng dẫn sử dụng về chỉ định này, đặc biệt là những khuyến cáo liên quan đến tần số tim.

**Testosteron: Bổ sung cảnh báo về nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch**

Trước đây, FDA đã có thông báo về nguy cơ liên quan đến việc gây đông máu tĩnh mạch (venous blood clots) dẫn tới chứng tăng hồng cầu vô căn trong tờ hướng dẫn sử dụng của

các chế phẩm chứa testosteron. Trong thời gian gần đây, FDA nhận được một số báo cáo hậu mãi về các trường hợp xuất hiện đông máu tĩnh mạch không liên quan đến chứng tăng hồng cầu vô căn. Do đó, ngày 20/6/2014, FDA đã yêu cầu tất cả các công ty sản xuất, kinh doanh chế phẩm chứa testosteron bổ sung cảnh báo về nguy cơ gây đông máu tĩnh mạch hay còn gọi là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (venous thromboembolism), bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (deep vein thrombosis) và nghẽn mạch phổi (pulmonary embolism) trong tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm sản phẩm.

Độc lập với khuyến cáo này, FDA đang tiến hành đánh giá nguy cơ gây đột quy, nhồi máu cơ tim và tử vong cũng như đánh giá các biến cố tim mạch liên quan đến nguy cơ đông máu ở động mạch trên các bệnh nhân sử dụng testosteron. Kết quả đánh giá cuối cùng sẽ được FDA công bố trong thời gian tới.

**Revatio (sildenafil): Điều trị tăng huyết áp động mạch phổi cho trẻ em**

Ngày 31/01/2014, FDA đã có thông báo làm rõ hơn việc sử dụng sildenafil trong điều trị tăng huyết áp động mạch phổi cho trẻ em (từ 1-17 tuổi).

Theo FDA, Revatio chỉ được phê duyệt để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi cho người lớn, không được phê duyệt cho trẻ em. Tuy nhiên, bác sĩ có thể cân nhắc lợi ích/nguy cơ của thuốc đối với từng đối tượng bệnh nhân cụ thể.

Trước đó, ngày 30/08/2012, FDA đã có khuyến cáo thay đổi nhãn thuốc Revatio để đưa thêm cảnh báo “sử dụng Revatio, đặc biệt trong các trường hợp mạn tính, không được khuyến cáo cho trẻ em”. Khuyến cáo này dựa trên kết quả của một thử nghiệm lâm sàng dài hạn trên bệnh nhi tăng huyết áp động mạch phổi cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên khi tăng liều Revatio.

Mục đích của khuyến cáo trên là nhằm nâng cao nhận thức về kết quả của thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra nguy cơ tử vong tăng lên ở bệnh nhi dùng liều cao Revatio so với bệnh nhi dùng liều thấp. Khuyến cáo này không có nghĩa là tuyệt đối không được dùng Revatio cho trẻ em. Tuy nhiên, nhiều cán bộ y tế hiểu thông tin này là chống chỉ định và từ chối kê đơn cũng như sử dụng thuốc. FDA thừa nhận, trong trường hợp cân bằng nguy cơ/ lợi ích của thuốc có thể chấp nhận được, có thể sử dụng Revatio cho bệnh nhi với điều kiện kê đơn hạn chế và theo dõi chặt chẽ trong quá trình sử dụng.

FDA cũng khẳng định khuyến cáo ban đầu của FDA (tháng 8/2012) không thay đổi. FDA chỉ làm rõ hơn các cảnh báo trong nhãn thuốc của Revatio.