

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

Số 745/QLD-TT

Hà Nội, ngày 26 tháng 8 năm 2014

V/v cung cấp thông tin liên quan
thuốc có chứa Domperidone,
Diacerein và Metoclopramide

Kính gửi:

- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương;
- Các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế.

Ngày 24/07/2014, Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký lưu hành thuốc – Bộ Y tế đã họp Hội Đồng Tư Vấn cấp số đăng ký thuốc đợt 146 đối với thuốc trong nước. Tại buổi họp, Hội đồng đã thảo luận các thông tin liên quan đến tính an toàn và các phản ứng có hại của: thuốc chứa Domperidone, thuốc chứa Diacerein và thuốc chứa Metoclopramide.

Thông tin chi tiết về tính an toàn, phản ứng có hại cùng kết luận của Hội đồng đối với các thuốc nêu trên được ghi trong Phụ lục “Cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc” đính kèm trong công văn này, đồng thời được đăng tải trên cổng thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược theo địa chỉ <http://www.dav.gov.vn> trong mục “Thông tin thuốc/Thông tin cập nhật về thuốc” để các bác sỹ, dược sỹ và các cán bộ y tế có thể tra cứu, cập nhật thông tin.

Để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, Cục Quản lý Dược đề nghị Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương; các Bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế:

1. Thông báo cho các cơ sở khám chữa bệnh, các đơn vị kinh doanh dược phẩm trên địa bàn các thông tin liên quan đến tính an toàn, phản ứng có hại và kết luận của Hội đồng xét duyệt thuốc đối với: thuốc chứa Domperidone, thuốc chứa Diacerein và thuốc chứa Metoclopramide .

2. Hướng dẫn các cơ sở khám chữa bệnh trên địa bàn tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của các thuốc nêu trên (nếu có). Gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc về: Trung tâm quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội) hoặc Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh (201B Nguyễn Chí Thanh, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh).

Cục Quản lý Dược thông báo để các đơn vị biết và thực hiện./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Bộ trưởng Bộ Y tế (để b/c);
- Các thứ trưởng Bộ Y tế (để b/c);
- Cục trưởng Cục Quản lý Dược (để b/c);
- Cục Quản lý Khám chữa bệnh;
- Cục Quản Y - Bộ Quốc phòng;
- Cục Y tế - Bộ Công an;
- Cục Y tế - Bộ Giao thông Vận tải;
- Trung tâm DI & ADR Quốc gia;
- Trung tâm DI & ADR khu vực TP.HCM;
- Website Cục Quản lý Dược;
- Phòng DKT, QLKD, QLCL - Cục Quản lý Dược;
- Lưu: VT, TT.

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Đỗ Văn Đông

09442580

PHỤ LỤC

Cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn thuốc

(Đính kèm theo Công văn số 4585/QLD-TT ngày 26 tháng 8 năm 2014)

1. Đối với thuốc chứa hoạt chất Domperidone:

Ngày 22/10/2013, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 17560/QLD-ĐK hướng dẫn các công ty sửa đổi hướng dẫn sử dụng các thuốc chứa Domperidone (các mục chống chỉ định, tác dụng không mong muốn, liều dùng, thận trọng và cảnh báo đặc biệt).

Ngày 25/04/2014, nhóm điều phối các thủ tục phân quyền và công nhận lẫn nhau (CMDh) – Cơ quan quản lý dược phẩm đại diện cho các nước thành viên thuộc liên minh châu Âu, đã hoàn toàn nhất trí về việc hạn chế sử dụng các thuốc chứa Domperidone. Các thay đổi bao gồm giới hạn chỉ định chỉ sử dụng thuốc để điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn, giới hạn liều dùng và hiệu chỉnh liều thận trọng theo cân nặng khi dùng cho trẻ em, giảm thời gian điều trị. Theo đó, khuyến cáo mới có một số điểm bổ sung, cập nhật mới so với công văn số 17560/QLD-ĐK về giới hạn chỉ định, liều dùng, các đối tượng cần chống chỉ định.

Ngoài ra, trong khuyến cáo này, CMDh cũng đưa ra khuyến cáo cho cán bộ y tế như sau:

- Các bằng chứng đã chỉ ra sự tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch liên quan đến việc sử dụng Domperidone bao gồm kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử do tim mạch. Nguy cơ này cao hơn ở bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân dùng liều hàng ngày lớn hơn 30mg và bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc làm kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4.

- Lợi ích của Domperidone đối với chỉ định điều trị nôn và buồn nôn vẫn vượt trội hơn nguy cơ của thuốc. Các bằng chứng về hiệu quả của Domperidone đối với những chỉ định khác vẫn chưa đầy đủ.

- Chỉ sử dụng Domperidone với liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất. Thời gian điều trị không nên vượt quá 1 tuần.

- *Người lớn (và trẻ vị thành niên từ 35kg trở lên):*

Dùng đường uống: 10mg/lần có thể uống tới 3 lần/ngày (liều tối đa 30mg/ngày).

Đặt trực tràng: 30mg/lần x 2 lần/ngày.

- *Trẻ em dưới 35 kg:* liều được khuyến cáo theo đường uống là 0,25mg/kg cân nặng/lần, có thể dùng tới 3 lần/ngày. Dạng thuốc lỏng cần có dụng cụ chia liều để đo liều chính xác.

- *Chống chỉ định:* không dùng các chế phẩm chứa Domperidone cho bệnh nhân suy gan nặng, bệnh nhân bị kéo dài khoảng QT hoặc mắc bệnh tim mạch như suy tim sung huyết, bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc làm kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4.

- Các dạng bào chế không phù hợp với khuyến cáo mới sẽ được rút khỏi thị trường, kể cả những dạng thuốc phối hợp Domperidone và Cinnarizin.

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế sẽ có công văn gửi các đơn vị đăng ký, sản xuất thuốc yêu cầu và hướng dẫn việc bổ sung các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.

09442580

2. Đối với các thuốc chứa hoạt chất Diacerein:

Ngày 08/11/2013, Ủy ban đánh giá nguy cơ cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã khuyến cáo đình chỉ lưu hành các thuốc chứa hoạt chất Diacerein trên toàn liên minh châu Âu (EU) sau khi họ tiến hành đánh giá nguy cơ và lợi ích của thuốc và đã đưa ra kết luận: lợi ích của Diacerein trong điều trị các triệu chứng của viêm khớp xương mãn tính và các bệnh thoái hóa khớp khác không lớn hơn nguy cơ của nó, đặc biệt là nguy cơ tiêu chảy nghiêm trọng và những ảnh hưởng có hại trên gan.

Ngày 07/03/2014, sau quá trình đánh giá lại theo đề xuất của các công ty Dược phẩm, PRAC đã đưa ra khuyến cáo mới về việc sử dụng các chế phẩm chứa Diacerein và đến ngày 19/3/2014, khuyến cáo mới này của PRAC đã được thông qua bởi Nhóm điều phối các thủ tục phân quyền và công nhận lẫn nhau (CMDh) – một cơ quan quản lý dược phẩm đại diện cho các nước thành viên thuộc liên minh châu Âu. Theo đó, các chế phẩm chứa Diacerein vẫn có thể được lưu hành nhưng cần giới hạn chỉ định điều trị nhằm kiểm soát nguy cơ tiêu chảy nghiêm trọng và độc tính trên gan. Thông tin cho cán bộ y tế 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 100mg/ngày) trong thời gian từ 2 đến 4 tuần đầu, sau đó tiếp tục duy trì với liều dùng 50mg x 2 lần/ngày. 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. Các bác sĩ cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân để phát hiện sớm các dấu hiệu bất thường về gan.

- Diacerein chỉ nên được sử dụng để điều trị các triệu chứng của viêm khớp háng và khớp gối; và không khuyến cáo dùng Diacerein cho viêm khớp háng tiến triển nhanh.

- Điều trị sử dụng Diacerein chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có nhiều kinh nghiệm trong điều trị viêm xương khớp.

- Khuyến cáo này hiện đã được gửi tới Hội đồng Châu Âu (European Commission) để ban hành quyết định ràng buộc pháp lý cuối cùng có hiệu lực trên toàn liên minh châu Âu (EU).

Trong danh sách các thuốc được lưu hành tại Mỹ cho đến thời điểm hiện tại, không có thuốc nào có chứa hoạt chất Diacerein.

Tại Việt Nam, hiện có 13 Số đăng ký (SDK) thuốc nước ngoài và 32 SDK thuốc trong nước có chứa Diacerein.

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế sẽ có công văn gửi các đơn vị đăng ký, sản xuất thuốc yêu cầu và hướng dẫn việc bổ sung các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.

09442580

3. Hướng dẫn cập nhật thông tin dược lý thuốc chứa Metoclopramide:

Tháng 5-6/2012, Singapore đã yêu cầu bổ sung *chống chỉ định* cho trẻ em dưới 18 tuổi và cảnh báo các tác dụng không mong muốn trên thần kinh (rối loạn ngoại tháp) có thể xảy ra, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người trẻ tuổi và/hoặc khi sử dụng ở liều cao.

Ngày 26/7/2013, Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA) có khuyến cáo về việc giới hạn liều và thời gian tối đa sử dụng thuốc chứa Metoclopramide để giảm thiểu nguy cơ gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên thần kinh như rối loạn ngoại tháp ngắn hạn, các rối loạn vận động như co cứng cơ ở đầu và cổ và rối loạn vận động muộn. Nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi trên thần kinh ngắn hạn cao hơn trên đối tượng trẻ nhỏ và nguy cơ này tăng lên khi dùng thuốc liều cao hay dùng thuốc kéo dài. Ngược lại, các rối loạn vận động muộn được báo cáo nhiều hơn trên đối tượng người cao tuổi. Những bằng chứng hiện có cho thấy trong trường hợp điều trị bằng Metoclopramid kéo dài, hiệu quả của thuốc không còn vượt trội so với các nguy cơ. Ngoài các phản ứng bất lợi trên thần kinh, một số phản ứng bất lợi trên tuần hoàn hoặc tim mạch cũng đã được khuyến cáo. Thông tin cho cán bộ y tế cụ thể như sau:

- Metoclopramide được khuyến cáo sử dụng trong thời gian ngắn (lên tới 5 ngày):
Liều tối đa cho người lớn và trẻ em là 0,5mg/kg cân nặng/ngày.

- *Trẻ em*: Không nên sử dụng cho trẻ em dưới 1 tuổi, và đối với trẻ em trên 1 tuổi Metoclopramide chỉ được lựa chọn là liệu pháp điều trị thứ hai (trừ khi các liệu pháp điều trị khác đã được xem xét và bị thất bại) để phòng ngừa và điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn sau hóa trị liệu và sau phẫu thuật. Liều khuyến cáo cho trẻ em là: 0,1mg-0,15mg/kg cân nặng/lần, có thể dùng tới 3 lần trong ngày.

- *Người lớn*: Metoclopramide chỉ định để phòng ngừa triệu chứng buồn nôn, nôn sau phẫu thuật (PONV); buồn nôn và nôn gây ra bởi xạ trị và hóa trị; và điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn có liên quan đến Migraine. Liều dùng thông thường là 10mg/lần, có thể dùng tới 3 lần/ngày.

- Rất hiếm các báo cáo về phản ứng tim mạch nghiêm trọng có liên quan đến Metoclopramide; Cần phải giám sát kỹ đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao, bao gồm: người lớn tuổi, những bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền tim, nhịp tim chậm, và bệnh nhân đang dùng các loại thuốc làm kéo dài khoảng QT.

- Liều tiêm truyền bolus phải được dùng chậm ít nhất 3 phút để giảm nguy cơ tác dụng phụ.

EMA khuyến cáo về việc thu hồi một số chế phẩm chứa Metoclopramide do có hàm lượng không còn phù hợp sau khi liều dùng bị giới hạn, bao gồm:

- Các dung dịch thuốc sử dụng đường uống cho trẻ em có nồng độ lớn hơn 1mg/ml
- Các chế phẩm dùng đường tĩnh mạch có nồng độ lớn hơn 5mg/ml.
- Các chế phẩm viên đạn hàm lượng 20mg.

Hiện nay, tại Việt Nam có 07 thuốc trong nước và 05 thuốc nước ngoài chứa Metoclopramide có số đăng ký còn hiệu lực, hiện không có thuốc nào có nồng độ/hàm lượng hoặc dạng bào chế, đường dùng nằm trong các loại thuốc đã được EMA khuyến cáo thu hồi.

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế sẽ có công văn gửi các đơn vị đăng ký, sản xuất thuốc yêu cầu và hướng dẫn việc bổ sung các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan