

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 343/QLD-TT

Hà Nội, ngày 16 tháng 1 năm 2014

V/v cung cấp thông tin liên quan đến
thuốc tránh thai nội tiết tổ dạng phối hợp; thuốc
chống đông máu chứa enoxaparin và các thuốc
chứa heparin trọng lượng phân tử thấp; thuốc chứa
nicardipine đường tĩnh mạch và thuốc chứa
thiocolchicoside đường uống hoặc đường tiêm

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

Ngày 12/12/2013, Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký thuốc – Bộ Y tế đã tổ chức họp đợt 143 đối với thuốc trong nước và đợt 84 đối với thuốc nước ngoài. 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 tránh thai nội tiết tổ dạng phối hợp; thuốc chống đông máu chứa enoxaparin và các thuốc chứa heparin trọng lượng phân tử thấp; thuốc chứa nicardipine đường tĩnh mạch và thuốc chứa thiocolchicoside đường uống hoặc đường tiêm.

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 phản ứng có hại 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 Tư vấn cấp số đăng ký thuốc đối với: thuốc tránh thai nội tiết tổ dạng phối hợp; thuốc chống đông máu chứa enoxaparin và các thuốc chứa heparin trọng lượng phân tử thấp; thuốc chứa nicardipine đường tĩnh mạch và thuốc chứa thiocolchicoside đường uống hoặc đường tiêm.

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 lý 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 ĐKT, QLKD, QLCL – Cục Quản lý Dược;
- Lưu: VT, TT.

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**

Nguyễn Văn Thanh

09456398

PHỤ LỤC

Cập nhật thông tin liên quan đến phản ứng có hại của thuốc

(Đính kèm theo Công văn số: 843 /QLD-TT ngày 16 tháng 1 năm 2014)

1. Các thuốc tránh thai nội tiết tố dạng phối hợp (CHCs):

Ngày 11/10/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã công bố khuyến cáo của Ủy ban đánh giá nguy cơ cảnh giác dược (PRAC) - thuộc EMA đối với các thuốc tránh thai nội tiết tố dạng phối hợp (CHCs). Theo khuyến cáo này:

- Lợi ích trong việc ngăn ngừa mang thai ngoài ý muốn của tất cả các dạng thuốc tránh thai nội tiết tố dạng phối hợp tiếp tục lớn hơn nguy cơ của nó.

- Tất cả phụ nữ và những người kê đơn nên được thông tin về nguy cơ huyết khối đã được biết đến của các thuốc tránh thai nội tiết tố dạng phối hợp, cũng như cảnh báo đối với những dấu hiệu và triệu chứng của nguy cơ này (có thể bao gồm: đau nặng hoặc sưng ở chân, đột ngột khó thở không rõ nguyên nhân, thở nhanh hoặc ho, đau ngực và sự yếu đi hoặc tê ở mặt, cánh tay hoặc chân). Trong quá trình sử dụng thuốc, nếu xuất hiện bất cứ dấu hiệu và triệu chứng nào nói trên, nên tìm gặp Bác sĩ để có sự tư vấn ngay lập tức.

- Khi kê đơn, các bác sĩ nên đánh giá nguy cơ hình thành cục máu đông trên từng cá thể bệnh nhân một cách thường xuyên cũng như những thay đổi nguy cơ theo thời gian. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: hút thuốc, thừa cân, sự gia tăng tuổi tác, có chứng đau nửa đầu, lịch sử gia đình có tiền sử huyết khối hoặc vừa hạ sinh vài tuần trước đó.

- Nguy cơ huyết khối khi sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố dạng phối hợp là nhỏ và có một sự khác biệt nhỏ giữa các dạng thuốc này phụ thuộc vào loại Progesteron được sử dụng trong thành phần của thuốc.

Ngày 22/11/2013, EMA tiếp tục công bố việc Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) – thuộc EMA, đã đồng thuận với khuyến cáo trên của PRAC. Sau khi hoàn thành việc đánh giá lợi ích-nguy cơ, đặc biệt là nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc này, CHMP kết luận rằng: lợi ích của CHCs trong việc ngăn chặn mang thai ngoài ý muốn tiếp tục lớn hơn những nguy cơ của nó; và nguy cơ VTE được đã được biết đến của tất cả các CHCs là nhỏ. Đánh giá cũng xem xét nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE). Nguy cơ ATE là rất nhỏ và không có bằng chứng về sự khác biệt của mức độ nguy hiểm giữa các thuốc tránh thai phụ thuộc vào loại progestoren.

Khuyến cáo của CHMP đối với các cán bộ y tế cụ thể như sau:

- Việc đánh giá CHCs trên toàn liên minh châu Âu đã xác nhận rằng nguy cơ đã được biết đến của VTE đối với tất cả CHCs liều thấp (Ethinylestradiol < 50 mcg) là nhỏ.

- Sự khác biệt tồn tại về nguy cơ VTE giữa các CHCs phụ thuộc vào loại Progestogen chứa trong thành phần của CHCs. Các dữ liệu hiện có gần đây đã chỉ ra rằng CHCs có chứa các progestogen như levonorgestrel, norethisterone hoặc norgestimate có nguy cơ VTE thấp nhất trong số các progestogen được đề cập dưới đây:

<i>Nguy cơ xuất hiện cục máu đông/năm</i>	
- Những phụ nữ không sử dụng viên thuốc/miếng dán/vòng tránh thai chứa nội tiết tố dạng phối hợp và đang không mang thai.	Khoảng 2/10.000 phụ nữ
- Những phụ nữ sử dụng một CHC có chứa evonorgestrel, norethisterone hoặc norgestimate.	Khoảng 5-7/10.000 phụ nữ
- Những phụ nữ sử dụng một CHC có chứa etonogestrel hoặc norelgestromin.	Khoảng 6-12/10.000 phụ nữ
- Những phụ nữ sử dụng một CHC có chứa drospirenone, gestodene hoặc desogestrel.	Khoảng 9-12/10.000 phụ nữ
- Những phụ nữ sử dụng một CHC có chứa chlormadinone, dienogest hoặc nomegestrol.	Chưa được biết

- Vì yếu tố nguy cơ cá nhân đối với từng cá thể phụ nữ sẽ thay đổi theo thời gian, vì vậy cần thường xuyên đánh giá lại sự phù hợp của biện pháp tránh thai đang sử dụng đối với người phụ nữ đó.

- Điều quan trọng nữa là phải nâng cao nhận thức đối với các dấu hiệu và triệu chứng của VTE và ATE khi kê đơn một CHC.

- Cán bộ y tế nên luôn luôn xem xét khả năng xảy ra thuyên tắc huyết khối liên quan đến CHC khi thấy có triệu chứng của VTE hoặc ATE xuất hiện ở những phụ nữ có sử dụng CHC.

Về phía Việt Nam, Cục Quản lý Dược 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.

2. Các thuốc chứa enoxaparin và các thuốc chống đông máu nhóm heparin trọng lượng phân tử thấp khác:

Ngày 11/6/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã ban hành khuyến cáo đối với việc sử dụng enoxaparin cũng như các thuốc chống

đông máu chứa heparin trọng lượng phân tử thấp khác. Theo khuyến cáo này, các cán bộ y tế cần hết sức thận trọng trong việc: (1) Xác định thời điểm để có thể tiến hành thủ thuật đặt/gỡ bỏ Catheter tùy sống ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu, ví dụ như enoxaparin; (2) Trì hoãn việc sử dụng các thuốc chống đông máu một khoảng thời gian nhất định sau khi gỡ bỏ Catheter, *nhằm giảm thiểu nguy cơ tụ máu nội tủy/ngoài màng cứng và bị liệt về sau sau khi thực hiện các thủ thuật gây tê ngoài màng cứng và chọc dò tủy sống.*

Những khuyến cáo mới này sẽ được thêm vào Thông tin sản phẩm của các thuốc chống đông máu chứa heparin trọng lượng phân tử thấp, bao gồm Lovenox (thuốc của Sanofi-Aventis), các thuốc generic chứa enoxaparin và các thuốc tương tự.

FDA khuyến cáo các cán bộ y tế tham gia vào việc tiến hành các thủ thuật gây tê ngoài màng cứng/gây tê tủy sống hoặc chọc dò tủy sống cần xác định xem bệnh nhân có đang sử dụng một thuốc chống đông máu nào không, đồng thời cần làm rõ thời điểm thích hợp giữa việc sử dụng enoxaparin và việc tiến hành thủ thuật đặt hoặc gỡ bỏ catheter - như một phần trong quy trình kiểm tra. Để giảm nguy cơ tụ máu, cần xem xét cả liều dùng và thời gian bán thải của thuốc chống đông đó:

- Đối với enoxaparin, việc đặt hoặc gỡ bỏ catheter tủy sống nên được trì hoãn ít nhất 12h sau khi bệnh nhân uống liều thuốc dự phòng (thí dụ như để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu) và ít nhất 24h ở những bệnh nhân được cho liều điều trị cao hơn (1mg/kg X 2 lần/ngày hoặc 1,5mg/kg X 1lần/ngày).

- Một liều enoxaparin tiếp theo sau khi tiến hành thủ thuật nên được đưa sau 4h sau khi gỡ catheter.

- Đối với tất cả trường hợp, việc đánh giá nguy cơ/lợi ích nên được xem xét trên cả 2 yếu tố nguy cơ huyết khối và chảy máu trong liên quan đến việc tiến hành thủ thuật và cả các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân.

Tụ máu ngoài màng cứng/tụ máu nội tủy là nguy cơ đã được biết của enoxaparin khi tiến hành các thủ thuật liên quan đến tủy sống và đã được mô tả tại mục Cảnh báo và Thận trọng trong tờ Thông tin sản phẩm của chế phẩm Lovenox và các chế phẩm generic. Tuy nhiên, các phản ứng có hại này vẫn tiếp tục xảy ra. Do đó, FDA đã yêu cầu công ty sản xuất thuốc Lovenox là Sanofi-Aventis tiến hành đánh giá sâu hơn nguy cơ này, đồng thời cập nhật thêm các khuyến cáo về thời điểm sử dụng thuốc trên vào mục Cảnh báo và Thận trọng trong tờ Thông tin sản phẩm. Các thuốc generic chứa enoxaparin và các thuốc chứa heparin trọng lượng phân tử thấp khác cũng sẽ được cập nhật theo đó.

Trước khi trải qua thủ thuật gây tê tùy sống/gây tê ngoài màng cứng, các bệnh nhân cần thông báo cho cán bộ y tế về việc họ có đang sử dụng thuốc chống đông máu hay không. Sau khi trải qua các thủ thuật này, nếu bệnh nhân thấy có xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào như bị tê, ngứa râm ran, chân hoạt động yếu/liệt chân, hoặc mất kiểm soát trong việc đi tiểu hoặc đại tiện, cần thông báo cho cán bộ y tế ngay lập tức.

Theo FDA, việc phải chú ý rằng tất cả các thuốc chống đông máu đều có thể có nguy cơ gây tụ máu tùy sống khi được sử dụng kết hợp với các thủ thuật gây tê tùy sống/gây tê ngoài màng cứng hoặc chọc dò tùy sống là rất quan trọng. FDA sẽ tiếp tục đánh giá tính an toàn của các thuốc chống đông máu khác để xác định xem có cần thiết phải bổ sung những thay đổi này vào tờ Thông tin sản phẩm hay không.

Về phía Việt Nam, Cục Quản lý Dược 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.

3. Các thuốc chứa Nicardipine dùng đường tĩnh mạch:

Ngày 25/10/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã công bố khuyến cáo của Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) – thuộc EMA, đối với thuốc chứa Nicardipine dùng đường tĩnh mạch. Theo khuyến cáo này, thuốc Nicardipine dùng theo đường tĩnh mạch chỉ nên được sử dụng để điều trị các trường hợp tăng huyết áp cấp tính đe dọa tính mạng và để kiểm soát tình trạng tăng huyết áp sau phẫu thuật. Với các chỉ định khác, nicardipin đường tĩnh mạch không còn được khuyến cáo sử dụng.

Khuyến cáo của CHMP đối với cán bộ y tế cụ thể như sau:

a. Các chỉ định điều trị của Nicardipine đường tĩnh mạch được cập nhật như sau:

* Điều trị tăng huyết áp cấp tính đe dọa tính mạng, đặc biệt trong các trường hợp:

- Tăng huyết áp động mạch ác tính/người bị bệnh não do tăng huyết áp.
- Bóc tách động mạch chủ, khi việc sử dụng thuốc chẹn beta tác dụng ngắn không phù hợp hoặc phối hợp với một thuốc chẹn beta khi việc sử dụng đơn độc thuốc chẹn beta là không có hiệu quả.

- Tiền sản giật nặng, khi các thuốc điều trị tăng huyết áp đường tĩnh mạch khác không được khuyến cáo hoặc bị chống chỉ định.

* Điều trị tăng huyết áp sau phẫu thuật.

b. Nicardipine cũng được sử dụng ở một số nước EU để kiểm soát huyết áp trong quá trình gây mê – gây tê, phẫu thuật và điều trị tăng huyết áp nặng cấp tính có kèm mất bù tâm thất trái và phù phổi. Các chỉ định này không được khuyến cáo nữa bởi các dữ liệu có sẵn là không đủ để hỗ trợ cho các chỉ định này.

c. Nicardipine nên được đưa dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục, được thực hiện bởi các chuyên gia có kinh nghiệm và dưới sự theo dõi liên tục tình trạng huyết áp của bệnh nhân.

d. Ở người lớn, tốc độ truyền Nicardipine nên được bắt đầu với 3-5mg/h. Sau đó, có thể tăng dần lên, nhưng không nên vượt quá 15mg/h. Khi đạt được huyết áp mục tiêu, có thể giảm dần liều của Nicardipine. ở những đối tượng bệnh nhân đặc biệt, bao gồm các bệnh nhân có bệnh về gan, thận và đối tượng trẻ em, Nicardipine nên được sử dụng thận trọng và với liều thấp hơn.

Ý kiến của CHMP đang được gửi đến Ủy ban châu Âu (EC) để thông qua quyết định ràng buộc pháp lý trên toàn liên minh châu Âu (EU).

Về phía Việt Nam, Cục Quản lý Dược sẽ đưa ra kết luận đối với các thuốc có chứa Nicardipine sau khi có quyết định cuối cùng của EMA.

4. Khuyến cáo hạn chế sử dụng các thuốc có chứa thiocolchicoside đường uống hoặc đường tiêm:

Ngày 22/11/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã công bố khuyến cáo của Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) – thuộc EMA, về việc *hạn chế sử dụng các thuốc có chứa thiocolchicoside đường uống hoặc đường tiêm trên toàn liên minh châu Âu*. Theo đó, các thuốc này chỉ nên sử dụng để hỗ trợ trong điều trị đau do co cứng cơ cấp tính trong bệnh lý cột sống cho đối tượng người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên. Đồng thời, cần giới hạn liều của thiocolchicoside đường uống hoặc đường tiêm.

Khuyến cáo này được đưa ra sau khi có những bằng chứng thực nghiệm mới cho rằng thiocolchicoside được chuyển hóa trong cơ thể thành chất chuyển hóa có thể gây tổn hại đến sự phân chia tế bào, dẫn đến đột biến dị bội (sự bất thường về số lượng và sự sắp xếp các nhiễm sắc thể).

Khuyến cáo của CHMP đối với cán bộ y tế cụ thể như sau:

-Việc sử dụng thiocolchicoside đường toàn thân chỉ được khuyến cáo sử dụng để điều trị hỗ trợ cho chứng co cứng cơ cấp tính trong bệnh lý cột sống cho đối tượng người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên.

-Thuốc không được khuyến cáo sử dụng trong các bệnh mãn tính phải điều trị lâu dài.

- Liều uống tối đa khuyến cáo là 8mg mỗi 12 giờ; thời gian điều trị không nên quá 7 ngày liên tiếp. Khi tiêm bắp, liều tối đa nên là 4mg mỗi 12 giờ và tối đa không quá 5 ngày.

- Thuốc không nên sử dụng ở phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú hoặc những phụ nữ có khả năng mang thai do không sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp.

- Những bệnh nhân đang được điều trị bằng thiocolchicoside đường toàn thân nên được xem xét lại liệu trình điều trị, đồng thời nên được xem xét một phương pháp điều trị thay thế phù hợp khác.

- Các dược sĩ nên tư vấn cho bệnh nhân đến gặp bác sĩ điều trị nếu thấy có sự kê đơn nhắc lại đối với thuốc chứa thiocolchicoside.

- Những người kê đơn sẽ được cung cấp thông tin đầy đủ về việc giới hạn chỉ định của thiocolchicoside đường toàn thân.

- Các khuyến cáo trên không áp dụng cho các chế phẩm chứa thiocolchicoside dạng bôi ngoài da.

Ý kiến của CHMP đang được gửi đến Ủy ban châu Âu (EC) để thông qua quyết định ràng buộc pháp lý trên toàn liên minh châu Âu (EU).

Về phía Việt Nam, Cục Quản lý Dược sẽ đưa ra kết luận đối với các thuốc có chứa thiocolchicoside sau khi có quyết định cuối cùng của EMA.