

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 18443 /QLD-TT

Hà Nội, ngày 29 tháng 10 năm 2014

V/v cung cấp thông tin liên quan đến thuốc chứa Docetaxel, thuốc tác động trên hệ Renin-Angiotensin, các thuốc chống đông máu đường uống mới (Dabigatran, Apixaban và Rivaroxaban), thuốc chứa Risperidon hoặc Paliperidone và thuốc chứa Olmesartan

SỞ Y TẾ QUẢNG NGÃI	
ĐẾN Số: 1.360	Kính gửi:
Ngày: 10/11/2014	- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương;
Chuyển: 01/0	- Các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế.
Lưu hồ sơ số: 28/08/2014	

Ngày 28/08/2014, 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 147 đối với thuốc trong nước và đợt 87 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 chứa Docetaxel, thuốc tác động trên hệ Renin-Angiotensin, các thuốc chống đông máu đường uống mới (Dabigatran, Apixaban và Rivaroxaban), thuốc chứa Risperidon/Paliperidone và thuốc chứa Olmesartan.

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 Docetaxel, thuốc tác động trên hệ Renin-Angiotensin, các thuốc chống đông máu đường uống mới (Dabigatran, Apixaban và Rivaroxaban), thuốc chứa Risperidon/Paliperidone và thuốc chứa Olmesartan.

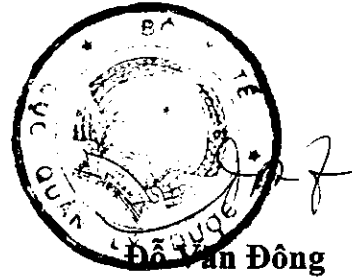
2. Hướng dẫn các cơ sở khám chữa bệnh trên địa bàn tăng cường theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của các thuốc nêu trên (nếu có). Gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc về: Trung tâm quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13-15 Lê Thánh Tông, 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 Quân 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**



PHỤ LỤC

Cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn thuốc

(Đính kèm theo Công văn số: 18443 ngày 29 tháng 10 năm 2014)

1. Nguy cơ ngộ độc ethanol liên quan đến các chế phẩm thuốc chứa docetaxel:

Ngày 20/06/2014, Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã ban hành cảnh báo về nguy cơ ngộ độc ethanol liên quan đến các chế phẩm thuốc điều trị ung thư docetaxel có chứa ethanol.

Trong thành phần của một số chế phẩm docetaxel hiện đang được lưu hành có chứa ethanol giúp hòa tan dược chất để có thể sử dụng đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, thành phần này trong thuốc có thể khiến bệnh nhân gặp phải các triệu chứng ngộ độc ethanol hoặc có cảm giác say rượu trong và sau khi dùng thuốc. Cơ sở dữ liệu của Hệ thống báo cáo phản ứng có hại của thuốc của FDA (FAERS) và y văn đã ghi nhận 3 trường hợp ngộ độc ethanol do chế phẩm thuốc docetaxel với mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc và phản ứng bất lợi xảy ra đã được khẳng định.

Hiện FDA đang xem xét lại nhãn của tất cả các chế phẩm thuốc chứa docetaxel để bổ sung cảnh báo về nguy cơ ngộ độc ethanol do thành phần này chứa trong công thức. Đồng thời, FDA đưa ra cảnh báo đối với cán bộ y tế như sau:

- Lưu ý các trường hợp ngộ độc do thành phần ethanol chứa trong công thức đã được ghi nhận với một số chế phẩm docetaxel.

- Lượng ethanol trong một liều docetaxel cũng có thể gây tác động lên thần kinh trung ương; do đó, cần cân nhắc hàm lượng ethanol trong chế phẩm docetaxel khi kê đơn cho bệnh nhân, đặc biệt những bệnh nhân cần hạn chế lượng ethanol đưa vào cơ thể, bệnh nhân suy gan hoặc đang sử dụng các thuốc khác. Một số loại thuốc như thuốc giảm đau và thuốc ngủ có thể tương tác với thành phần ethanol trong chế phẩm docetaxel và làm trầm trọng thêm tình trạng ngộ độc ethanol trên bệnh nhân.

- Trao đổi với bệnh nhân về các phản ứng bất lợi có thể gặp phải do thành phần ethanol trong chế phẩm docetaxel, bao gồm những phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương.

- Khuyến cáo bệnh nhân tránh lái xe, vận hành máy móc hoặc thực hiện các công việc nguy hiểm và đòi hỏi sự tỉnh táo trong vòng 1-2 giờ sau khi sử dụng dịch truyền docetaxel.

- Cân nhắc lựa chọn chế phẩm docetaxel có hàm lượng ethanol thấp nhất có thể để sử dụng trên bệnh nhân xảy ra phản ứng ngộ độc ethanol khi dùng thuốc.

- Việc giảm tốc độ truyền thuốc có thể giúp giảm thiểu các triệu chứng ngộ độc ethanol trên bệnh nhân.

- Theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu ngộ độc ethanol trong và sau khi dùng thuốc.

- Tăng cường báo cáo những phản ứng bất lợi liên quan đến docetaxel.

Tại Việt Nam, hiện có 35 Số đăng ký (SDK) thuốc nước ngoài và 01 SDK thuốc trong nước có chứa docetaxel.

Hội đồng Tư vấn cấp SDK lưu hành thuốc - Bộ Y tế hiện đang tiếp tục xem xét và sẽ đưa ra kết luận đối với các thuốc chứa docetaxel sau khi FDA hoàn thiện quá trình xem xét lại nhãn của các chế phẩm thuốc này.

2. Thuốc tác động trên hệ Renin-Angiotensin (RAS)

Ngày 23/5/2014, Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA) đã chấp thuận khuyến cáo Ủy ban đánh giá rủi ro cảnh giác dược (PRAC) trong việc hạn chế sử dụng phối hợp các thuốc thuộc các phân nhóm khác nhau tác động trên hệ renin-angiotensin (RAS - một hệ nội tiết điều hòa huyết áp và thể dịch trong cơ thể). CHMP đã đưa ra khuyến cáo cụ thể như sau:

- Những thuốc tác động trên hệ Renin-Angiotensin thuộc 3 phân nhóm chính sau: (1). Nhóm ức chế thụ thể angiotensin (ARBs, đôi khi được biết đến như sartans); (2). Nhóm ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ức chế ACE); (3). Nhóm ức chế trực tiếp renin (chẳng hạn như: aliskiren). Sự phối hợp của các thuốc từ bất kỳ 2 trong số các phân nhóm nói trên là không được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có các vấn đề về thận có liên quan đến bệnh đái tháo đường (bệnh thận đái tháo đường) thì không nên sử dụng phối hợp một ARB và một thuốc ức chế ACE.

- Trong trường hợp thực sự cần thiết phải sử dụng dạng phối hợp các thuốc này (ức chế kép – dual blockade) thì cần phải được thực hiện dưới sự giám sát đặc biệt, đồng thời phải theo dõi sát sao chức năng thận, cân bằng muối và thể dịch, và huyết áp. Khuyến cáo này cũng được áp dụng đối với các chỉ định đã được cấp phép của ARBs như candesartan hoặc valsartan được sử dụng thêm vào cùng thuốc ức chế ACE ở những bệnh nhân suy tim đòi hỏi phải sử dụng dạng phối hợp như thế.

- Sự phối hợp của aliskiren với một ARB hoặc một thuốc ức chế ACE là chống chỉ định tuyệt đối ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đái tháo đường.

Kết luận của CHMP hiện đang được chuyển tới Ủy ban Châu Âu để đưa ra kết luận cuối cùng có giá trị ràng buộc pháp lý trên toàn liên minh Châu Âu.

Về phía Việt Nam, Hội đồng Tư vấn cấp SDK lưu hành thuốc – Bộ Y tế hiện đang tiếp tục xem xét và sẽ đưa ra kết luận đối với các thuốc này sau khi cập nhật thêm quyết định của cơ quan quản lý các nước khác có liên quan.

3. Các thuốc chống đông máu đường uống mới (dabigatran, apixaban và rivaroxaban):

Trong năm 2012, sau khi tiến hành đánh giá các dữ liệu hiện có đối với nguy cơ chảy máu nghiêm trọng hoặc tai hại khi sử dụng biệt dược Pradaxa (chứa hoạt chất dabigatran), Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) thuộc Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã kết luận rằng: cần cập nhật thêm các hướng dẫn rõ ràng hơn về việc làm thế nào để giảm thiểu và quản lý nguy cơ chảy máu trong tờ thông tin sản phẩm Pradaxa), bao gồm việc xác định các loại tổn thương, các tình trạng và các thuốc phối hợp mà có thể dẫn đến nguy cơ cao chảy máu nghiêm trọng.

Tiếp đó, tháng 10/2013, Cơ quan quản lý dược phẩm và các sản phẩm y tế Anh (MHRA) đã tiếp tục khuyến cáo thêm rằng: việc cập nhật các chống chỉ định cho Pradaxa cũng nên được áp dụng thêm đối với các biệt dược Eliquis (hoạt chất: apixaban) và Xarelto (hoạt chất: rivaroxaban).

Ngày 25/4/2014, Cơ quan Quản lý Singapores (HSA) đã ban hành thông báo nhằm nhấn mạnh việc cần cập nhật thông tin trên nhãn thuốc nhằm giảm thiểu nguy cơ chảy máu liên quan đến các thuốc chống đông máu đường uống mới (new oral anticoagulants – NOACs), bao gồm: thuốc ức chế trực tiếp thrombin là dabigatran (biệt dược Pradaxa) và 2 thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa là apixaban (biệt dược Eliquis) và rivaroxaban (biệt dược Xarelto). Hiện tại, nhãn thuốc của sản phẩm Eliquis đã được công ty tự nguyện bổ sung thêm chống chỉ định Eliquis ở những bệnh nhân đang có tổn thương hoặc có nguy cơ cao chảy máu nghiêm trọng; đồng thời chống chỉ định dùng đồng thời với bất kỳ một thuốc chống đông máu nào khác. HSA đã đánh giá các thông tin hiện có và xem xét các đánh giá đã được thực hiện trước đó của EMA và MHRA, HSA kết luận rằng các chống chỉ định kể trên cũng cần được mở rộng đối với Xarelto và Pradaxa.

Tại Việt Nam, hiện có 03 SDK thuốc nước ngoài đối với thuốc chứa dabigatran (biệt dược: Pradaxa); có 03 SDK thuốc nước ngoài đối với thuốc chứa rivaroxaban (biệt dược: Xarelto) và không có SDK nào đối với thuốc chứa apixaban.

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 cập nhật các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.

4. Cập nhật cảnh báo về nguy cơ hội chứng mống mắt nhẽo trong quá trình phẫu thuật mắt (IFIS) khi sử dụng các thuốc chống loạn thần risperidone và paliperidone:

Tháng 11/2013, Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thiết bị y tế Anh (MHRA) đã ban hành cảnh báo đối với cán bộ y tế về nguy cơ hội chứng mống mắt nhẽo trong quá trình phẫu thuật mắt (intraocular/intraoperative floppy iris syndrome - IFIS) được quan sát thấy trong phẫu thuật đục thủy tinh thể ở những bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc chống loạn thần risperidone hoặc paliperidone. Theo MHRA, IFIS có thể làm tăng nguy cơ các biến chứng trên mắt trong và sau phẫu thuật tinh thể. Tại Anh, tờ thông tin sản phẩm cho các sản phẩm này đã được cập nhật gần đây bao gồm các cảnh báo về nguy cơ IFIS.

Tiếp đó, ngày 25/4/2014, Cơ quan Y tế khoa học Singapore (HSA) cũng ban hành cảnh báo đối với cán bộ y tế về nguy cơ IFIS ở những bệnh nhân được điều trị với risperidone và paliperidone. Tại Singapore, các biệt dược gốc là Risperdal (risperidone) và Invega (paliperidone) do công ty Johnson & Johnson Pte Ltd. đăng ký đã cập nhật các cảnh báo nêu trên trong tờ hướng dẫn sử dụng; còn 17 thuốc generic khác cũng sẽ được yêu cầu để cập nhật những cảnh báo về tính an toàn này trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Tại Việt Nam, hiện có 11 SDK thuốc trong nước và 22 SDK thuốc nước ngoài có chứa risperidone; không có SDK cho hoạt chất paliperidone còn hiệu lực.

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 cập nhật các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.

5. Thuốc chứa olmesartan:

Ngày 03/7/2013, FDA đã ban hành thông báo về việc: thuốc điều trị tăng huyết áp olmesartan medoxomil có thể gây ra các vấn đề về đường ruột, còn được gọi là bệnh đường ruột giống bệnh sprue (sprue-like enteropathy). Theo thông báo của FDA:

- Olmesartan medoxomil là thuốc thuộc nhóm chẹn thụ thể Angiotensin II (Angiotensin II receptor blocker – ARB) đã được FDA phê duyệt trong điều trị cao huyết áp, sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ áp khác.

- Các triệu chứng của bệnh đường ruột giống bệnh sprue bao gồm tiêu chảy mãn tính, nghiêm trọng có kèm sụt cân đáng kể. Các triệu chứng này có thể xuất hiện vài tháng hoặc vài năm sau khi bắt đầu sử dụng olmesartan và đôi khi khiến bệnh nhân phải nhập viện. FDA khuyến cáo: nếu bệnh nhân sử dụng olmesartan thấy xuất hiện các triệu chứng kể trên thì cần phải ngừng thuốc và bắt đầu bằng một thuốc hạ áp khác. Việc ngừng sử dụng thuốc sẽ làm cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng của bệnh đường ruột giống bệnh sprue.

- FDA đã phê duyệt sự thay đổi trên nhãn của các thuốc chứa olmesartan để cập nhật các thông tin về liên quan đến vấn đề này. FDA sẽ tiếp tục đánh giá về tính an toàn của các chế phẩm chứa olmesartan.

Ngày 27/3/2014, Cơ quan quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Pháp (ANSM) cũng ban hành cảnh báo về nguy cơ mắc bệnh ruột liên quan đến việc sử dụng olmesartan và khuyến cáo trong trường hợp bắt đầu dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, nên sử dụng thuốc khác cùng nhóm thay vì olmesartan.

Trong ấn phẩm Medicines Safety Update, tập 5, số 2, tháng 4/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) cũng thông báo về việc: Thông tin sản phẩm của các thuốc chứa olmesartan đã được cập nhật bổ sung thận trọng về bệnh đường ruột giống bệnh sprue.

Tại Việt Nam, hiện có 02 SDK thuốc trong nước và 13 SDK thuốc nước ngoài có chứa Olmesartan.

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 cập nhật các thông tin cảnh báo này vào tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.