

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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

Số: 1.2312 /QLD-TT

Hà Nội, ngày 15 tháng 8 năm 2017

V/v cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc cản quang có chứa gadolinium; thuốc chứa codein, tramadol; thuốc chứa hyoscine butylbromide dạng tiêm; thuốc chứa risperidone; thuốc sát trùng chứa chlorhexidine gluconate

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 19/5/2017, Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đã họp xét duyệt đợt 158 - đối với thuốc trong nước và đợt 97 - đối với thuốc nước ngoài đã thống nhất cập nhật các thông tin về tính an toàn của: thuốc cản quang có chứa gadolinium; thuốc chứa hoạt chất codein để điều trị ho và giảm đau, thuốc giảm đau chứa hoạt chất tramadol; thuốc chứa hoạt chất hyoscine butylbromide dạng tiêm; thuốc chứa hoạt chất risperidone; thuốc sát trùng ngoài da chứa hoạt chất chlorhexidine gluconate.

Để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, Cục Quản lý Dược yêu cầu 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 bệnh, chữa bệnh, các cơ sở kinh doanh dược trên địa bàn các thông tin liên quan đến tính an toàn, hiệu quả của các thuốc nêu trên được ghi trong Phụ lục "Cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn 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" để các cán bộ y tế có thể tra cứu, cập nhật thông tin.

2. Hướng dẫn các cơ sở khám bệnh, 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 sẽ tiếp tục cập nhật các thông tin liên quan tính an toàn và hướng dẫn xử trí đối với các ADR của các thuốc nêu trên để yêu cầu các cơ sở đăng ký thuốc cập nhật vào nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc trong thời gian tới.

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 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



Nguyễn Tất Đạt

PHỤ LỤC

Cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc

(Đính kèm theo Công văn số: 12312 /QLD-TT ngày 15 tháng 8 năm 2017)

1. Thuốc cản quang có chứa gadolinium:

1.1. Ngày 07/4/2017, sau khi xem xét, đánh giá, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) của Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (EMA) đã khuyến cáo tạm dừng lưu hành bốn hoạt chất thuốc cản quang có chứa gadolinium dạng tiêm tĩnh mạch, cụ thể: acid gadobenic, gadodiamide, acid gadopentetic và gadoversetamide.

- Trong báo cáo tổng kết dữ liệu về nhóm thuốc gadolinium, ủy ban Đánh giá các nguy cơ Cảnh giác dược PRAC đã tìm thấy những bằng chứng thuyết phục về việc tích lũy gadolinium trong não bệnh nhân sau nhiều tháng sử dụng thuốc.

- Mặc dù chưa ghi nhận báo cáo nào về các triệu chứng hoặc bệnh lý liên quan đến việc tích lũy gadolinium trong não, PRAC vẫn tiếp cận vấn đề một cách thận trọng do dữ liệu về những tác động lâu dài của gadolinium trên não vẫn còn rất hạn chế. Việc tích lũy gadolinium trong các mô và trong các cơ quan khác có liên quan đến một số phản ứng phụ hiếm gặp như ban da và xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận (nephrogenic systemic fibrosis) - một bệnh lý nghiêm trọng xảy ra trên những bệnh nhân suy thận.

- Bốn hoạt chất mà PRAC khuyến nghị là những chất có cấu trúc và phương thức giải phóng gadolinium tương tự nhau. Các hoạt chất khác cùng nhóm gadolinium có vòng liên kết lớn trong cấu trúc hóa học được cho là ổn định hơn và có xu hướng giải phóng ít gadolinium hơn. Tuy nhiên, PRAC khuyến cáo chỉ sử dụng các hoạt chất có vòng lớn này ở liều thấp nhất có thể và chỉ sử dụng trong trường hợp bệnh nhân không thể chiếu chụp không cản quang.

- Một số hoạt chất có cấu trúc tương tự vẫn được lưu hành như acid gadoxetic. Hoạt chất này được sử dụng để chiếu chụp gan với liều thấp khi nó đáp ứng những nhu cầu chẩn đoán quan trọng với ít sự lựa chọn thay thế. Tuy acid gadopentetic đường tiêm tĩnh mạch bị khuyến cáo tạm dừng số đăng ký, nhưng một dạng chế phẩm khác có chứa acid gadopentetic tiêm trực tiếp vào khớp vẫn được lưu hành vì nồng độ gadolinium giải phóng thấp hơn khoảng 200 lần so với các chế phẩm đường tiêm tĩnh mạch. Cả hai hoạt chất này đều nên được sử dụng với liều thấp nhất có thể và chỉ sử dụng khi chiếu chụp không cản quang không thể thực hiện được.

- PRAC cũng lưu ý tình trạng tạm ngừng này có thể được gỡ bỏ nếu các đơn vị chịu trách nhiệm đăng ký các chế phẩm có chứa bốn hoạt chất trên đưa ra được bằng chứng chứng minh lợi ích khi sử dụng thuốc vượt trội hơn so với nguy cơ hoặc chứng minh được chế phẩm của họ giải phóng gadolinium không đáng kể và không dẫn tới tích lũy thuốc trong mô. Khuyến cáo của PRAC sẽ được chuyển lên ủy ban các sản phẩm Thuốc sử dụng trên người (CHMP) để xét duyệt. Quyết định trọng tài cuối cùng sẽ được đưa ra bởi ủy ban Châu Âu (EC).

1.2. Ngày 05/01/2017, Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) đã cập nhật thông tin mới về tính an toàn của các thuốc cản quang có chứa gadolinium (GBCA) dạng tiêm được sử dụng trong chụp cộng hưởng từ (MRI). Mặc dù chưa phát hiện được trường hợp nào dẫn đến hậu quả nghiêm trọng nhưng Health Canada vẫn yêu cầu các nhà sản xuất thuốc cập nhật thông tin này trên nhãn thuốc cản quang chứa gadolinium. Các cán bộ y tế được khuyến cáo hạn chế sử dụng các thuốc này và chỉ dùng khi thực sự cần thiết; dùng liều thấp nhất có hiệu quả; đánh giá cẩn thận lợi ích/

nguy cơ của mỗi bệnh nhân trước khi sử dụng liều lặp lại. Bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân nên trao đổi với bác sĩ điều trị của họ nếu họ có thắc mắc về việc sử dụng các thuốc cản quang chứa gadolinium để chụp cộng hưởng từ.

2. Thuốc chứa hoạt chất codein để điều trị ho và giảm đau, thuốc giảm đau chứa hoạt chất tramadol:

2.1. Ngày 20/4/2017, Cơ quan Quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã thông báo giới hạn sử dụng codein và tramadol ở trẻ em. Các thuốc này có những nguy cơ nghiêm trọng, bao gồm thở chậm hoặc khó thở và tử vong, những nguy cơ này xảy ra nghiêm trọng hơn ở trẻ em dưới 12 tuổi. Hiện tại, các thuốc chứa đơn thành phần codein và tất cả các thuốc chứa tramadol được FDA phê duyệt chỉ sử dụng cho đối tượng người lớn. FDA cũng đang khuyến cáo lại việc sử dụng codein và tramadol cho phụ nữ cho con bú do khả năng gây hại đến trẻ nhỏ đang bú mẹ. Đồng thời, FDA cũng đưa ra những khuyến cáo cho cán bộ y tế, bố mẹ và người chăm sóc trẻ để giảm thiểu nguy cơ có thể xảy ra.

2.2. FDA đang yêu cầu thay đổi nhãn thuốc của tất cả các sản phẩm thuốc kê đơn có chứa các thành phần nêu trên, cụ thể FDA yêu cầu bổ sung như sau:

- Codein không sử dụng để điều trị giảm đau và ho. Tramadol không được sử dụng để điều trị giảm đau ở trẻ em dưới 12 tuổi.

- Chống chỉ định sử dụng tramadol ở trẻ em dưới 18 tuổi để giảm đau sau thủ thuật cắt amidan và/hoặc nạo V.A. (Đối với codein: FDA đã yêu cầu bổ sung chống chỉ định này từ tháng 02/2013).

- Cảnh báo không khuyến cáo sử dụng codein và tramadol cho thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi béo phì hoặc có các tình trạng bệnh như ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc bệnh phổi nghiêm trọng, đây là những yếu tố làm tăng nguy cơ của những vấn đề hô hấp nghiêm trọng.

- Cảnh báo các bà mẹ không cho con bú khi đang điều trị với codein hoặc tramadol do nguy cơ các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể gặp phải ở trẻ bú mẹ. Những phản ứng bất lợi này bao gồm: uể oải, ngủ nhiều, khó cho ăn hoặc các vấn đề nghiêm trọng về hô hấp, thậm chí là tử vong.

2.3. Ngày 07/7/2016, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 12973/QLD-ĐK yêu cầu cập nhật thông tin dược lý của các thuốc chứa codein trong đó đã nêu các nội dung cập nhật về chỉ định (được chỉ định cho bệnh nhân trên 12 tuổi), mục liều lượng và cách dùng (đối với trường hợp giảm đau quy định liều cho trẻ em từ 12-18 tuổi, đối với chỉ định điều trị ho thì không khuyến cáo cho trẻ từ 12-18 tuổi có suy giảm chức năng hô hấp và chống chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi), bổ sung chống chỉ định cho phụ nữ cho con bú và bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 siêu nhanh, cập nhật thận trọng cho bệnh nhân suy giảm chức năng hô hấp, sử dụng sau phẫu thuật cho trẻ em,...).

So với các khuyến cáo tại công văn số 12973/QLD-ĐK nêu trên, FDA có khuyến cáo bổ sung như sau:

- + Đối với chỉ định giảm đau: theo công văn hướng dẫn là chỉ định cho bệnh nhân trên 12 tuổi và khuyến cáo không sử dụng cho đối tượng này, tuy nhiên FDA đã chuyển từ khuyến cáo sang chống chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi.

- + Bổ sung khuyến cáo không sử dụng codein cho thanh thiếu niên từ 12 đến 18

tuổi *béo phì* hoặc có các tình trạng bệnh như ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc bệnh phổi nghiêm trọng, đây là những yếu tố làm tăng nguy cơ của những vấn đề hô hấp nghiêm trọng (cả chỉ định giảm đau và điều trị ho).

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, bổ sung các thông tin cảnh báo này vào nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.

3. Thuốc chứa hoạt chất hyoscine butylbromide dạng tiêm:

Trong ấn phẩm Drug Safety Update ra tháng 2 năm 2017, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Các sản phẩm y tế Anh (MHRA) có *cảnh báo về nguy cơ gặp phải những tác dụng bất lợi nghiêm trọng khi sử dụng các thuốc hyoscine butylbromide dạng tiêm ở những bệnh nhân bị bệnh tim*. Theo đó, thông tin kê đơn của các thuốc này sẽ được cập nhật nhằm giảm thiểu nguy cơ các tác dụng bất lợi nghiêm trọng ở những bệnh nhân có bệnh tim. Đồng thời, MHRA cũng đưa ra khuyến cáo cho các cán bộ y tế như sau:

- Hyoscine butylbromide dạng tiêm có thể gây ra những tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm: nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và phản ứng phản vệ.

- Những tác dụng bất lợi nghiêm trọng này có thể dẫn đến tử vong ở bệnh nhân có bệnh tim như suy tim, bệnh tim mạch vành, loạn nhịp tim hoặc tăng huyết áp.

- Hyoscine butylbromide dạng tiêm nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị bệnh tim.

- Cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân này và đảm bảo sẵn sàng phương tiện cũng như nhân lực cấp cứu khi cần thiết.

- Hyoscine butylbromide dạng tiêm vẫn tiếp tục chống chỉ định cho bệnh nhân bị nhịp tim nhanh.

4. Thuốc chứa hoạt chất risperidone:

4.1. Ngày 20/12/2016, Cơ quan Khoa học Y tế Singapore (HSA) đã thông báo giới hạn chỉ định của risperidone trong điều trị sa sút trí tuệ. Risperidone hiện đang được phê duyệt để điều trị rối loạn hành vi ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. Đánh giá của HSA cho thấy risperidone ở liều điều trị cho hiệu quả trên bệnh nhân cao tuổi sa sút trí tuệ mức độ vừa hoặc nặng, bao gồm sa sút trí tuệ do Alzheimer, sa sút trí tuệ do bệnh mạch máu hoặc sa sút trí tuệ hỗn hợp. Các biến cố mạch máu não như đột quỵ hoặc thiếu máu não cục bộ thoáng qua, bao gồm cả tử vong đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng risperidone điều trị rối loạn tâm thần do sa sút trí tuệ trên bệnh nhân cao tuổi. Dữ liệu an toàn thuốc sau khi thuốc lưu hành trên thị trường cho thấy bệnh nhân sa sút trí tuệ do bệnh mạch máu hoặc sa sút trí tuệ hỗn hợp sử dụng risperidone gặp phải biến cố mạch máu não với tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer. Kết quả gộp từ các nghiên cứu có đối chứng cho thấy nguy cơ biến cố mạch máu não tăng lên 2,1 lần (biến cố mạch máu não ở mức độ nghiêm trọng có thể tăng lên 2,7 lần) trên bệnh nhân sa sút trí tuệ do bệnh mạch máu hoặc sa sút trí tuệ hỗn hợp so với bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer.

Để giảm thiểu nguy cơ này, HSA khuyến cáo risperidone chỉ được chỉ định để *điều trị ngắn hạn trên bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer mức độ trung bình đến nặng không đáp ứng với các biện pháp không dùng thuốc*; không còn được khuyến cáo

sử dụng cho các tốp khác của sa sút trí tuệ nữa (sa sút trí tuệ thể hỗn hợp/ sa sút trí tuệ do mạch máu).

4.2. Quyết định tương tự cũng đã được đưa ra bởi Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) và Cơ quan Quản lý các sản phẩm điều trị Úc (TGA). EMA giới hạn thêm thời gian sử dụng risperidon để điều trị ngắn hạn các hành vi gây hấn thường diễn ở bệnh nhân sa sút trí tuệ do Alzheimer mức độ trung bình đến nặng không đáp ứng với các biện pháp không dùng thuốc và có nguy cơ gây hại cho bản thân hoặc người khác là không quá 6 tuần.

5. Thuốc sát trùng ngoài da chứa hoạt chất chlorhexidine gluconate:

Cơ quan Quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cảnh báo:

- Các phản ứng dị ứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng (thở khò khè hay khó thở, sưng mắt, mề đay và có thể nhanh chóng tiến triển thành các triệu chứng nghiêm trọng hơn như phát ban nghiêm trọng hay sốc) đã được báo cáo liên quan đến các sản phẩm sát trùng ngoài da được sử dụng rộng rãi có chứa chlorhexidine gluconate.

- Mặc dù hiếm gặp nhưng số lượng báo cáo của các phản ứng dị ứng nghiêm trọng liên quan đến các sản phẩm này đã liên tục tăng trong các năm gần đây.

- FDA đã yêu cầu các nhà sản xuất cập nhật trên nhãn các thuốc chứa chlorhexidine gluconate (cả dạng sát trùng ngoài da, súc miệng hay dạng lát mỏng dùng đường miệng để điều trị các bệnh về nướu) cảnh báo về nguy cơ nêu trên.