

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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

Số: 10107/QLD-ĐK

V/v cập nhật thông tin dược lý đối
với thuốc chứa valproat

Hà Nội, ngày 08 tháng 6 năm 2015

CÔNG VĂN ĐẾN

Số: 25
Ngày 19 tháng 6 năm 2015

Các công ty đăng ký, sản xuất thuốc lưu hành tại Việt Nam.

Liên quan đến các nguy cơ khi sử dụng thuốc chứa valproat cho một số đối tượng bệnh nhân, trên cơ sở các thông tin tổng hợp từ Cơ quan quản lý dược Châu Âu (EMA), Cơ quan quản lý dược Úc (TGA), Cơ quan quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA), ngày 11/02/2015, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 2484/QLD-TT để cung cấp các thông tin liên quan đến tính an toàn, hiệu quả, phản ứng có hại của các thuốc và đề nghị các cơ sở khám, chữa bệnh tăng cường việc theo dõi, phát hiện và xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của thuốc.

Tiếp theo công văn số 2484/QLD-TT nêu trên và căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đối với thuốc chứa valproat; nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo như sau:

1. Đối với thuốc chứa valproat đã được cấp phép lưu hành trên thị trường:

1.1. Trong vòng 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, yêu cầu công ty đăng ký, nhà sản xuất thực hiện việc: Cập nhật các thông tin dược lý liên quan đến liều lượng và cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc, sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú, tác dụng không mong muốn theo các nội dung hướng dẫn tại **Phụ lục** kèm theo công văn này vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và hồ sơ liên quan.

1.2. Hình thức cập nhật: Công ty đăng ký, sản xuất thực hiện việc tự cập nhật theo quy định Khoản 4 Điều 9 Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc.

2. Đối với thuốc chứa valproat đang chờ xét duyệt:

Cục Quản lý Dược chỉ xem xét cấp số đăng ký lưu hành sau khi công ty đã nộp tài liệu sửa đổi/bổ sung các thông tin dược lý liên quan đến liều lượng và cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc, sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú, tác dụng không mong muốn đối

với thuốc chứa valproat theo các nội dung hướng dẫn tại **Phụ lục** kèm theo công văn này vào các phần liên quan của hồ sơ và được thẩm định đạt yêu cầu.

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

Nơi nhận:

- Như trên;
- BTr. Nguyễn Thị Kim Tiến (để b/c);
- TTr. Lê Quang Cường (để b/c);
- CTr. Trương Quốc Cường (để b/c);
- Cục QLKCB, Thanh tra BYT (để phối hợp);
- Tổng công ty Dược VN;
- Cục Quản Y – Bộ QP; Cục Y tế – Bộ CA; Cục Y tế GTVT- Bộ GTVT;
- Bảo hiểm XHVN;
- Sở Y tế các tỉnh/TP trực thuộc TW;
- Các BV, viện có giường bệnh trực thuộc BYT;
- TT DI & ADR Quốc gia; TT DI & ADR KV (BV Chợ Rẫy);
- Thành viên HĐTV; Chuyên gia PC, DL thẩm định hồ sơ;
- Cục QLD: Phòng QLKDD; Phòng QLTTQC thuốc; TC Dược & MP; Văn phòng Cục (để đăng tải Website);
- Lưu VT, ĐKT (2b).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Việt Hùng

Phụ lục

Các nội dung thay đổi/bổ sung đối với thuốc chứa valproat

(Đính kèm theo công văn số 10107/QĐ-D-ĐK, ngày 28/10/2015 của Cục Quản lý Dược)

1. Liều lượng và cách dùng

[...]

Bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai

<Tên thuốc> cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị <động kinh> < hoặc > <rối loạn tâm thần lưỡng cực>. Chỉ nên sử dụng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được (xem mục 3 và 4). Cân bằng lợi ích - nguy cơ của thuốc nên được đánh giá cẩn thận trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân. Tốt nhất, nên kê đơn <tên thuốc> dưới dạng đơn trị liệu và ở liều điều trị thấp nhất có hiệu quả. Nếu có thể, nên sử dụng dạng giải phóng kéo dài để tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương cao. Liều hàng ngày nên được chia thành ít nhất thành 2 liều đơn.

[...]

[Đoạn dưới đây cần được thêm vào trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định dự phòng cơn đau nửa đầu cấp]

<Tên thuốc> cần được khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị đau nửa đầu. Chỉ nên sử dụng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được (xem mục 3 và 4). Cân bằng lợi ích - nguy cơ của thuốc nên được đánh giá cẩn thận trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân.

[...]

2. Chống chỉ định

[Đoạn dưới đây chỉ áp dụng trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định dự phòng cơn đau nửa đầu cấp]

[...]

Chống chỉ định <tên thuốc> trong các trường hợp sau:

[...]

- Dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ có thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị bằng valproat (xem mục 3 và 4). Cần loại trừ phụ nữ có thai trước khi bắt đầu điều trị bằng valproat

[...]

3. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

[...]

[Mục này cần được sửa đổi để bao gồm các thông tin dưới đây]

Bé gái/trẻ vị thành niên nữ/phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/phụ nữ có thai

<Tên thuốc> không nên dùng ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được do valproat có khả năng cao gây quái thai và tiềm tàng nguy cơ rối loạn phát triển ở trên trẻ từng bị phơi nhiễm valproat trong thời gian người mẹ mang thai. Bác sĩ nên đánh giá cẩn thận hiệu quả và nguy cơ của thuốc trong mỗi lần thăm khám định kỳ cho bệnh nhân, khi bệnh nhân nhi đến tuổi dậy thì và ngay lập tức khi phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang được điều trị bằng <tên thuốc> có kế hoạch mang thai hoặc vừa có thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bắt buộc phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị. Bác sĩ cần thông báo cho bệnh nhân các nguy cơ liên quan tới việc sử dụng <tên thuốc> trong thai kỳ (xem mục 4).

[Câu dưới đây chỉ được thêm vào trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định dự phòng cơn đau nửa đầu cấp]

Chống chỉ định <tên thuốc> trong dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang ở tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai trong suốt thời gian điều trị bằng valproat hoặc khi các biện pháp điều trị khác vẫn có hiệu quả (xem mục 2).

Bác sĩ kê đơn cần đảm bảo rằng bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin về nguy cơ khi sử dụng thuốc này. Thông tin này có thể được chuyển đến bệnh nhân dưới dạng tài liệu bỏ túi dành cho bệnh nhân giúp bệnh nhân nữ hiểu rõ hơn về nguy cơ.

Đặc biệt bác sĩ kê đơn phải đảm bảo bệnh nhân hiểu được:

- Đặc tính và tầm quan trọng của nguy cơ phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ, đặc biệt là nguy cơ gây quái thai và nguy cơ rối loạn phát triển của thai.
- Sự cần thiết của việc sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả.
- Sự cần thiết của việc thăm khám định kỳ.
- Sự cần thiết của việc xin ý kiến bác sĩ ngay khi bệnh nhân nữ nghi ngờ có thai hoặc có khả năng có thai.

Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai nếu có thể (xem mục 4).

[Câu dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định dự phòng cơn đau nửa đầu cấp].

Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang có thai cần phải ngừng điều trị bằng valproat ngay lập tức.

[Câu dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định điều trị động kinh và/hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực]

Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng valproat sau khi cân bằng nguy cơ – lợi ích của thuốc được đánh giá bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị <bệnh động kinh> <hoặc> <rối loạn tâm thần lưỡng cực>.

[...]

4. Thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú

[...]

[Mục này cần được sửa đổi để bao gồm nội dung sau]

<Tên thuốc> không sử dụng thuốc chứa valproat ở bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và ở phụ nữ có thai trừ khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị. Ở phụ nữ có kế hoạch mang thai, cần cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

Nguy cơ liên quan tới việc phơi nhiễm với valproat trong thai kỳ

Việc sử dụng valproat dưới dạng đơn trị liệu hoặc đa trị liệu đều có liên quan tới một số bất thường trong thai kỳ. Các dữ liệu hiện có cho thấy nguy cơ dị dạng bẩm sinh khi sử dụng phác đồ đa trị liệu trong đó có thuốc chứa valproat lớn hơn so với đơn trị liệu bằng valproat.

Dị dạng bẩm sinh

Các dữ liệu thu được từ một nghiên cứu gộp (bao gồm từ nguồn dữ liệu hồ sơ bệnh án và từ các nghiên cứu thuần tập) đã chỉ ra rằng 10,73 % số trẻ có mẹ mắc bệnh động kinh sử dụng valproat đơn trị liệu trong thai kỳ bị dị dạng bẩm sinh (khoảng tin cậy 95%: 8,16-13,29). Nguy cơ bị dị tật nặng lớn hơn so với quần thể bình thường (với tỷ lệ dị tật chỉ chiếm từ 2-3%). Nguy cơ này phụ thuộc liều nhưng liều dưới ngưỡng vẫn chưa chứng minh được là không gây hại.

Các dữ liệu hiện có cho thấy có sự tăng tỷ lệ dị tật thai nhi cả nhẹ và nặng. Loại dị dạng thường gặp nhất là dị tật ống thần kinh, biến dạng mặt, hở hàm ếch, hẹp hộp sọ, dị tật tim mạch, thận và niệu sinh dục, dị tật ở chi (bao gồm bất sản xương quay hai bên) và đa dị dạng nhiều hệ cơ quan khác trên cơ thể.

Rối loạn phát triển

Dữ liệu hiện có cho thấy việc phơi nhiễm với valproat có thể dẫn tới tác dụng bất lợi lên sự phát triển tâm thần và thể chất của trẻ bị phơi nhiễm. Nguy cơ này phụ thuộc

liều nhưng liều dưới ngưỡng vẫn không loại trừ được nguy cơ. Khoảng thời gian chính xác trong thai kỳ bị ảnh hưởng bởi nguy cơ này vẫn còn chưa được xác định chắc chắn và khả năng nguy cơ xảy ra trong suốt thai kỳ không thể loại trừ.

Các nghiên cứu trên trẻ ở độ tuổi mẫu giáo từng bị phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai đã chỉ ra rằng 30 - 40% số trẻ bị chậm phát triển trong thời kỳ đầu như chậm nói và chậm biết đi, khả năng nhận thức chậm, khả năng ngôn ngữ (đọc và hiểu) nghèo nàn và có vấn đề về trí nhớ.

Chỉ số thông minh IQ được đo trên đối tượng trẻ em ở độ tuổi đi học (6 tuổi) đã từng bị phơi nhiễm valproat khi người mẹ mang thai thấp hơn trung bình 7-10 điểm so với nhóm trẻ từng bị phơi nhiễm với các thuốc chống động kinh khác. Mặc dù không thể loại trừ được vai trò của các yếu tố gây nhiễu, nhưng dữ liệu trên hiện có đã chỉ ra rằng nguy cơ giảm sút về mặt trí tuệ ở trẻ có thể độc lập với IQ của người mẹ.

Dữ liệu đối với hậu quả lâu dài hiện còn hạn chế.

Các dữ liệu hiện có chỉ ra rằng trẻ phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nguy cơ gây tự kỷ tăng khoảng 3 lần và tự kỷ thời niên thiếu tăng khoảng 5 lần so với quần thể thông thường.

Dữ liệu cho thấy trẻ em phơi nhiễm valproat trong tử cung người mẹ khi mang thai có nhiều khả năng mắc các triệu chứng của chứng rối loạn tăng động giảm tập trung (ADHD) còn hạn chế.

Bé gái, trẻ vị thành niên nữ và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (xem phần trên và mục 3)

Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai

[Câu dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định điều trị động kinh]

- Trong thai kỳ mang thai, cơn co giật – giật rung và trạng thái động kinh kèm theo thiếu oxy ở người mẹ có thể dẫn tới nguy cơ tử vong cho cả mẹ và thai nhi.

[Câu dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định điều trị động kinh và/hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực]

- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang mang thai, việc điều trị bằng valproat nên được đánh giá lại.

[Câu dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định phòng cơn đau nửa đầu cấp]

- Nếu phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc mang thai giai đoạn đầu, cần ngừng điều trị bằng valproat.

[Câu dưới đây cần được thêm vào trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định điều trị động kinh và/hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực]

Đối với bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai, cần chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

[Đoạn dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định điều trị động kinh và/hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực]

Việc điều trị bằng valproat không nên ngừng lại khi chưa được đánh giá lại lợi ích và nguy cơ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị <bệnh động kinh> <hoặc> <rối loạn tâm thần lưỡng cực>. Trong trường hợp cân bằng lợi ích - nguy cơ của việc sử dụng valproat trong thai kỳ đã được đánh giá cẩn thận và việc điều trị bằng valproat có thể tiếp tục, cần lưu ý các khuyến cáo sau:

- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và chia liều hàng ngày của valproat thành vài liều nhỏ hơn và uống nhiều lần trong ngày. Ưu tiên sử dụng dạng bào chế giải phóng kéo dài hơn so với các dạng bào chế khác nhằm mục đích tránh nồng độ đỉnh cao trong huyết tương.

- Việc bổ sung folat trước khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh thường xảy ra trong thai kỳ. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có không cho thấy việc này có thể ngăn ngừa dị tật hoặc dị dạng bẩm sinh khi phơi nhiễm với valproat

- Cần bắt đầu giám sát trước sinh để phát hiện sự xuất hiện dị tật ống thần kinh hoặc các dị dạng khác.

[Đoạn dưới đây chỉ được bổ sung trong trường hợp thuốc được phê duyệt chỉ định phòng cơn đau nửa đầu cấp]

Chống chỉ định <tên thuốc> trong trường hợp dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ mang thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị bằng valproat (xem mục 3 và 4 ở trên). Cần loại trừ phụ nữ có thai trước khi bắt đầu điều trị với valproat.

[Đối với tất cả các thuốc chứa valproat]

Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh

- Các trường hợp xảy ra hội chứng xuất huyết rất hiếm gặp trên trẻ sơ sinh có mẹ đã từng sử dụng valproat trong thai kỳ. Hội chứng xuất huyết này liên quan tới sự thiếu hụt tiểu cầu, thiếu fibrinogen trong máu và/hoặc liên quan tới việc giảm các yếu tố đông máu khác. Tình trạng máu không có fibrinogen cũng đã được báo cáo và có thể gây nguy hiểm tính mạng. Tuy nhiên, triệu chứng này cần phải được phân biệt với sự thiếu hụt vitamin K gây ra bởi phenobarbital và các chất gây cảm ứng enzym. Do đó, cần tiến hành các xét nghiệm huyết học như việc đếm số lượng tiểu cầu, đo nồng độ fibrinogen huyết thanh, các xét nghiệm đông máu và các yếu tố đông máu khác trên trẻ sơ sinh.

- Các trường hợp hạ đường huyết đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong ba tháng cuối của thai kỳ.

- Các trường hợp thiếu năng tuyến giáp cũng đã được báo cáo trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat khi mang thai.

- Hội chứng cai thuốc (như kích động, vật vã, kích thích quá mức, lo sợ, tăng động, rối loạn trương lực cơ, run cơ, co giật và rối loạn ăn uống) có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh có mẹ từng sử dụng valproat trong ba tháng cuối của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Valproat được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ từ 1% tới 10% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Các rối loạn về máu cũng đã được báo cáo trên trẻ có mẹ đang điều trị bằng valproat (xem mục 5).

Quyết định ngừng cho trẻ bú sữa mẹ hay ngừng điều trị bằng <tên thuốc> cần được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc bú sữa mẹ của trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Mất kinh nguyệt, buồng trứng đa nang và tăng nồng độ testosterone trong máu ở phụ nữ sử dụng valproat đã được báo cáo (xem mục 5). Sử dụng valproat có thể dẫn tới suy giảm khả năng sinh sản ở nam giới (xem mục 5). Tình trạng rối loạn chức năng sinh sản này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị bằng valproat.

[...]

5. Tác dụng không mong muốn

[...]

Dị dạng bẩm sinh và rối loạn phát triển trí tuệ (xem mục 3 và 4)

[...]

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.