

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 5749/QLD-ĐK
V/v cập nhật hướng dẫn sử dụng
thuốc chống viêm không steroid
(NSAIDs) và không phải aspirin

Hà Nội, ngày 27 tháng 4 năm 2017

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;
- Các cơ sở đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam.

Trong thời gian qua, các Cơ quan quản lý Dược phẩm trên thế giới đã tiến hành phân tích, đánh giá độ an toàn trên tim mạch khi sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và không phải aspirin. Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu và phân tích, các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới (US FDA, EMA, TGA, Health Canada, HSA, ...) đã yêu cầu cập nhật nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng của các NSAIDs không phải aspirin để tăng cường cảnh báo về việc làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong cũng như khuyến cáo sử dụng các NSAIDs không phải aspirin ở mức liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Ngày 14/12/2015, Cục Quản lý Dược đã ban hành công văn số 22982/QLD-TT cung cấp các thông tin cho cán bộ y tế về độ an toàn của thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và không phải là aspirin.

Căn cứ vào kết luận của Hội đồng Tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế, để đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược yêu cầu:

I. Đối với Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương và các Bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế:

Tiếp tục thông báo cho các cơ sở khám chữa bệnh, các đơn vị kinh doanh dược phẩm trên địa bàn các thông tin cảnh báo về biến cố trên tim mạch liên quan đến việc sử dụng các NSAIDs không phải aspirin nêu tại công văn số 22982/QLD-TT ngày 14/12/2015 của Cục Quản lý Dược và các thông tin, hướng dẫn nêu tại Phụ lục I, II, III đính kèm công văn này; đồng thời tăng cường thực hiện việc theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình sử dụng và lưu hành; gửi báo cáo ADR (nếu có) về Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13-15 Lê Thánh Tông, 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).

II. Đối với các công ty đăng ký, sản xuất:

1. Đối với các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và không phải là aspirin 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 nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc như sau:

- Cập nhật, bổ sung thông tin trong mục: cảnh báo và thận trọng, tác dụng không mong muốn trên nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đối với ***các thuốc chống viêm không steroid, không phải aspirin và diclofenac dùng đường toàn thân*** theo Phụ lục II đính kèm công văn này.

- Cập nhật, bổ sung thông tin trong mục: liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng, tác dụng không mong muốn trên nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đối với ***các thuốc chứa diclofenac dùng đường toàn thân*** theo Phụ lục III đính kèm công văn này.

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 các hồ sơ đăng ký thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và không phải aspirin đang chờ xét duyệt tại Cục Quản lý Dược:

Cục Quản lý Dược chỉ xem xét cấp số đăng ký sau khi công ty nộp tài liệu cập nhật nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc như đã nêu tại điểm 1.1 công văn này vào các phần có 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;
- BT. Nguyễn Thị Kim Tiến (để b/c);
- Thứ trưởng Trương Quốc Cường (để b/c);
- Cục QLKCB, Thanh tra BHYT (để phối hợp);
- Tổng Cục Hải quan – Bộ TC;
- Cục Quân Y – BQP; Cục Y tế – BCA; Cục Y tế Giao Thông vận tải – Bộ GTVT;
- BHXH Việt Nam;
- Tổng công ty Dược Việt Nam;
- Trung tâm DI & ADR Quốc gia;
- Bộ môn Dược lý – Trường ĐHY Hà Nội;
- Các chuyên gia thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc;
- Phòng QLKDD, Phòng QLTTQC (để thực hiện);
- VPC (để đưa lên Website); TC Dược&MP;
- Lưu VT, ĐKT.

KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt

PHỤ LỤC I

**NGUY CƠ BIẾN CỐ TRÊN TIM MẠCH LIÊN QUAN ĐẾN VIỆC SỬ DỤNG
CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID, KHÔNG PHẢI ASPIRIN**

(Đính kèm theo công văn số 5749.../QLD-ĐK ngày 27/4/2017 của Cục Quản lý
Dược)

**1. Tổng quan về độ an toàn trên tim mạch của các thuốc chống viêm không
steroid và quyết định của các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới**

Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (US.FDA):

Từ đầu những năm 2000, dữ liệu thu được từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có cỡ mẫu đối chứng lớn đã cho thấy nguy cơ huyết khối tim mạch khi sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) ức chế chọn lọc trên COX-2. Tháng 9/2004, nhà sản xuất Merck tự nguyện rút rofecoxib khỏi thị trường sau khi xác định được nguy cơ biến cố tim mạch tăng lên khi sử dụng thuốc này trong thử nghiệm lâm sàng về hội chứng đa polyp tuyến có tính chất gia đình. Đây được coi là điểm khởi đầu cho sự ra đời của hàng loạt báo cáo tổng quan, phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu dịch tễ dược học về tất cả các NSAIDs ức chế chọn lọc trên COX-2 và không chọn lọc.

Ngày 9/7/2015, US.FDA tiếp tục thông báo về việc tăng cường cảnh báo nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ khi sử dụng các NSAIDs. US.FDA yêu cầu nhãn thuốc và tờ HDSĐ của tất cả các thuốc NSAIDs cần kê đơn và không cần kê đơn (OTC) đều cần cập nhật để phản ánh một số thông tin như: nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu tiên sử dụng NSAIDs; nguy cơ này tăng lên khi sử dụng NSAIDs liều cao và kéo dài. Có quan niệm cho thấy tất cả các NSAIDs đều có nguy cơ tương tự nhau. Tuy nhiên, theo US.FDA, chưa có đầy đủ bằng chứng để có thể xác định chắc chắn NSAID cụ thể nào có nguy cơ cao hơn hay thấp hơn NSAID khác. NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ ở bệnh nhân mắc kèm hoặc không mắc kèm bệnh tim, có hoặc không có các yếu tố nguy cơ xuất hiện bệnh tim, với tỷ lệ ước đoán khác nhau giữa các nghiên cứu, phụ thuộc vào loại thuốc và liều thuốc đã sử dụng.

Tháng 11/2016, kết quả của thử nghiệm lâm sàng PRECISION mới được công bố. Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, các nhóm sử dụng thuốc song song nhằm đánh giá độ an toàn trên tim mạch của celecoxib, ibuprofen hoặc naproxen trong điều trị thoái hóa khớp hoặc viêm khớp dạng thấp ở bệnh nhân sẵn có hoặc có nguy cơ cao xuất hiện bệnh tim mạch khi sử dụng các thuốc này. Kết quả cho thấy celecoxib sử dụng ở mức liều trung bình có độ an toàn trên tim mạch không thua kém ibuprofen hoặc naproxen. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân trong thử nghiệm PRECISION được sử dụng celecoxib ở liều 200 mg. Vì vậy, kết quả của nghiên cứu chỉ phản ánh độ an toàn của việc sử dụng mức liều trung bình của celecoxib mà không nghiên cứu đến ảnh hưởng của việc sử dụng thuốc ở mức liều cao.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA):

Năm 2005, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) cũng đã có một số động thái liên quan đến việc sử dụng các NSAIDs chọn lọc và không chọn lọc. Kết luận của EMA có điểm khác biệt so với US.FDA, cho rằng các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có nguy cơ huyết khối tim mạch cao hơn so với các NSAIDs không chọn lọc. Do có mối liên quan giữa nguy cơ tim mạch và việc sử dụng các NSAIDs ức chế chọn lọc COX-2, các thuốc này được khuyến cáo sử dụng ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Tuy nhiên, EMA cũng không loại trừ việc sử dụng các NSAIDs không chọn lọc có liên quan đến sự tăng nhẹ nguy cơ huyết khối tim mạch, đặc biệt ở bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài.

Năm 2012, theo đề nghị của Cơ quan Quản lý Dược phẩm Anh (MHRA) cùng với những phát hiện về độ an toàn của các NSAIDs mới được công bố, Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) của EMA đã bắt đầu tiến hành rà soát lại dữ liệu về độ an toàn của các NSAIDs. Trên cơ sở đó, PRAC khuyến cáo các biện pháp giảm thiểu nguy cơ huyết khối tim mạch khi sử dụng các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 cũng cần áp dụng cho diclofenac. Hội đồng Châu Âu đã ra quyết định cuối cùng, áp dụng khuyến cáo trên với các thuốc chứa diclofenac trên toàn Châu Âu vào ngày 25/09/2013. Nguy cơ này cũng được cảnh báo với cả nhóm thuốc và khuyến cáo tất cả các NSAIDs nên dùng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA)

Năm 2012, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Australia (TGA) đã tiến hành phân tích dữ liệu về nguy cơ tim mạch trong y văn liên quan đến việc sử dụng 8 thuốc NSAIDs được lưu hành tại Australia. Cơ quan này cũng đồng quan điểm với US.FDA và EMA cho rằng việc sử dụng các thuốc ức chế COX-2 và hầu hết các NSAIDs cổ điển đều làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch ở mức trung bình tương tự nhau. Nhân thuốc và tờ HDSĐ của các thuốc kê đơn có chứa NSAIDs đang lưu hành ở Australia đều đã thể hiện được phù hợp và đầy đủ các bằng chứng hiện có về độ an toàn trên tim mạch của các NSAIDs.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Singapore (HSA):

Tại Singapore, Cơ quan Quản lý Dược phẩm (HSA) đã giám sát chặt chẽ độ an toàn trên tim mạch khi sử dụng các NSAIDs từ năm 2005. Ngay từ thời điểm đó, sau khi tiến hành đánh giá cân bằng nguy cơ - lợi ích, HSA đã kết luận có sự tăng nhẹ nguy cơ tim mạch liên quan đến việc sử dụng NSAIDs. Tương tự như các Cơ quan Quản lý Dược phẩm khác, HSA nhận thấy trong những năm gần đây, các bằng chứng về việc sử dụng liều cao, kéo dài diclofenac có liên quan đến sự tăng nguy cơ tim mạch được công bố ngày càng nhiều. Từ đó, HSA đưa ra một số khuyến cáo về việc sử dụng diclofenac dành cho cán bộ y tế để tăng cường độ an toàn khi sử dụng thuốc này.

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Canada (Health Canada):

Năm 2013, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Canada (Health Canada) đã tiến hành một tổng quan phân tích về độ an toàn của diclofenac dùng đường uống và đặt trực tràng. Kết luận của cuộc rà soát này cho thấy việc sử dụng diclofenac có liên quan đến sự tăng nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi liên quan đến tim và đột quy. Để giảm thiểu nguy cơ trên tim mạch liên quan đến sử dụng diclofenac, nhân thuốc và

từ HDSD của các thuốc này ở Canada đã được cập nhật thông tin trên. Tiếp theo hoạt chất diclofenac, Health Canada cũng tiến hành một phân tích tổng quan dữ liệu về độ an toàn của cả celecoxib. Health Canada cũng cho rằng khi celecoxib được dùng theo khuyến cáo, hiệu quả của thuốc này hiện vẫn vượt trội nguy cơ. Health Canada cũng đã rà soát cả độ an toàn trên tim mạch liên quan đến việc sử dụng liều cao ibuprofen. Kết quả cho thấy việc sử dụng các thuốc kê đơn chứa ibuprofen liều cao (liều hàng ngày ≥ 2400 mg) có liên quan đến tăng nguy cơ biến cố bất lợi liên quan đến tim và đột quy, đặc biệt trên bệnh nhân có tiền sử hoặc có các yếu tố nguy cơ xảy ra bệnh tim hoặc đột quy. Hiệu quả của ibuprofen hiện vẫn vượt trội nguy cơ do thuốc gây ra.

Dựa trên quyết định của các Cơ quan Quản lý Dược phẩm trên thế giới, để đảm bảo độ an toàn trên tim mạch, các cán bộ y tế cần lưu ý các vấn đề sau khi sử dụng NSAIDs:

- Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quy, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.
- Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.
- Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng NSAIDs ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.
- Các thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ dược học cho thấy việc sử dụng diclofenac có liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quy), đặc biệt khi sử dụng diclofenac ở liều cao (150 mg/ngày) và kéo dài. Vì vậy, riêng đối với diclofenac, chống chỉ định diclofenac ở bệnh nhân suy tim sung huyết (từ độ II đến độ IV theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh mạch máu não. Cần rất thận trọng khi sử dụng diclofenac cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ rõ ràng xuất hiện các biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid huyết thanh, đái tháo đường, nghiện thuốc lá)/.

PHỤ LỤC II

Các nội dung thay đổi, bổ sung trên nhãn, hướng dẫn sử dụng của các thuốc chống viêm không steroid, không phải aspirin và diclofenac dùng đường toàn thân

(Đính kèm theo công văn số 5719.../QLD-ĐK ngày 7/4/2017 của Cục Quản lý Dược)

[Đối với tất cả các thuốc chống viêm không steroid, không phải aspirin và diclofenac dùng đường toàn thân, thông tin trên nhãn thuốc và tờ HDSD cần bổ sung để phản ánh các thông tin được cung cấp dưới đây]

1. Cảnh báo và thận trọng

[...]

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng [tên thuốc] ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

[...]

2. Tác dụng không mong muốn

[...]

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng)

[...]

./.

PHỤ LỤC III

Các nội dung thay đổi, bổ sung trên hướng dẫn sử dụng của các thuốc chứa diclofenac dùng đường toàn thân

(Đính kèm theo công văn số 5749.../QLD-ĐK ngày 27/4/2017 của Cục Quản lý Dược)

[Đối với tất cả các thuốc chứa diclofenac dùng đường toàn thân (đường uống, tiêm và đặt trực tràng), thông tin trên nhãn thuốc và tờ HDSD cần bổ sung để phản ánh các thông tin được cung cấp dưới đây]

1. Liều dùng và cách dùng

[...]

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng [tên thuốc] ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng).

[...]

2. Chống chỉ định

[...]

Bệnh nhân suy tim sung huyết (từ độ II đến độ IV theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh mạch máu não.

[...]

3. Cảnh báo và thận trọng

[...]

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng [tên thuốc] ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Cần cân nhắc cẩn thận khi sử dụng diclofenac cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch rõ rệt (như tăng huyết áp, tăng lipid huyết thanh, đái tháo đường, nghiện thuốc lá).

[...]

4. Tác dụng không mong muốn

[...]

Nguy cơ huyết khối tim mạch: Các thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ dược học cho thấy việc sử dụng diclofenac có liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ), đặc biệt khi sử dụng diclofenac ở liều cao (150 mg/ngày) và kéo dài (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng)

[...]./.

