

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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

Số: 12973/QLD-ĐK

Hà Nội, ngày 07 tháng 7 năm 2016

V/v cập nhật thông tin dược lý của
thuốc chứa codein

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

Ngày 12/9/2013, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 15113/QLD-ĐK thông báo giới hạn chỉ định sử dụng của thuốc chứa codein và hướng dẫn các công ty sửa đổi cách ghi thông tin dược lý trong tờ hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc chứa codein.

Trên cơ sở thông tin cập nhật tiếp theo của Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh) - Cơ quan quản lý dược phẩm đại diện cho các nước thành viên thuộc liên minh Châu Âu (EMA), ngày 06/10/2015, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 18905/QLD-TT về việc cung cấp các thông tin liên quan đến tính an toàn, hiệu quả, phản ứng có hại của các thuốc có chứa codein.

Tiếp theo công văn số 18905/QLD-TT ngày 06/10/2015 và căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đối với thuốc chứa codein; nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược yêu cầu:

1. 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 liên quan đến khuyến cáo của EMA đã nêu tại công văn số 18905/QLD-TT ngày 06/10/2015 của Cục Quản lý Dược; 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).

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

2.1. Đối với các thuốc chứa hoạt chất codein đã được cấp phép lưu hành trên thị trường:

2.1.1. 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, bổ sung vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và/hoặc tờ thông tin cho bệnh nhân nội dung các mục Chỉ định, Liều lượng và

cách dùng, Chống chỉ định, Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng, Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú, Đặc tính dược lực học theo Phụ lục đính kèm công văn này.

2.1.2. Hình thức cập nhật: Công ty tự cập nhật theo hướng dẫn tại 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.

2.2. Đối với các hồ sơ đăng ký thuốc chứa hoạt chất codein 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, bổ sung nội dung các mục Chỉ định, Liều lượng và cách dùng, Chống chỉ định, Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng, Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú, Đặc tính dược lực học như đã nêu tại điểm 2.1.1 công văn này vào các phần có liên quan của hồ sơ và được thẩm định đạt yêu cầu.

3. Công văn này thay thế công văn số 15113/QLD-ĐK ngày 12/9/2013 của Cục Quản lý Dược.

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);
- Cục QLKCB, Thanh tra BYT (để phối hợp);
- Tổng công ty Dược VN;
- Cục Quân Y - Bộ QP; Cục Y tế - Bộ CA; Cục Y tế GTVT - Bộ GTVT;
- Bảo hiểm XHVN;
- TT DI & ADR Quốc gia; TT DI & ADR KV (BV Chợ Rẫy);
- Trung tâm Dược lý lâm sàng – ĐH Y HN;
- 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.



CỤC TRƯỞNG

Trương Quốc Cường

Phụ lục

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

(Đính kèm theo công văn số 2973./QLD-ĐK, ngày 07.../2016 của Cục Quản lý Dược)

[Đối với tất cả các thuốc chứa codein, thông tin trên nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và/hoặc tờ thông tin cho bệnh nhân hiện có sẽ được sửa đổi (bổ sung, thay thế hoặc xóa bỏ cho phù hợp) để phản ánh các thông tin được cung cấp dưới đây]

1. Chỉ định

[Đối với các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định giảm đau]

"<Tên thuốc> được chỉ định cho bệnh nhân trên 12 tuổi để giảm đau cấp tính ở mức độ trung bình khi các thuốc giảm đau khác như paracetamol hay ibuprofen (đơn độc) không có hiệu quả."

[Đối với các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định điều trị ho]:

"<Tên thuốc> được chỉ định cho bệnh nhân trên 12 tuổi để điều trị triệu chứng ho khan hoặc kích ứng."

2. Liều lượng và cách dùng

[Đối với các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định giảm đau]

Người lớn: "Khoảng thời gian điều trị giảm đau nên giới hạn dưới 3 ngày và trong trường hợp không đạt được hiệu quả giảm đau, bệnh nhân/người chăm sóc bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ để được tư vấn".

Lưu ý: Liều dùng tối đa của codein trong điều trị giảm đau không quá 240mg/ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh phù hợp để đáp ứng yêu cầu cụ thể của các hoạt chất khác phối hợp với codein trong sản phẩm.

Trẻ em từ 12-18 tuổi: "Liều dùng của <tên thuốc> trong điều trị giảm đau 30 - 60 mg mỗi 6 giờ. Trong trường hợp cần thiết, có thể tăng lên đến tối đa 240 mg/ngày. Liều dùng tùy thuộc vào khối lượng cơ thể (0,5-1mg/kg)."

Trẻ em dưới 12 tuổi: "<Tên thuốc> không được khuyến cáo để điều trị giảm đau do nguy cơ ngộ độc opioid bởi các thay đổi không thể dự đoán trước trong quá trình chuyển hóa codein thành morphin (xem phần *Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc*)."

[Đối với các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định điều trị ho]:

Trẻ em từ 12-18 tuổi: "Để điều trị triệu chứng <ho>, <tên thuốc> không được khuyến cáo dùng cho trẻ em có suy giảm chức năng hô hấp (xem phần *Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc*)."

Trẻ em dưới 12 tuổi: "Chống chỉ định <tên thuốc> để điều trị triệu chứng <ho> (xem phần *Chống chỉ định*)."

3. Chống chỉ định

[Đối với tất cả các thuốc chứa codein]

- "Phụ nữ cho con bú (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú*)."
- "Những bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 siêu nhanh."

[Đối với các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định giảm đau]:

- “Trẻ em từ 0 đến 18 tuổi vừa thực hiện thủ thuật cắt amidan và/hoặc nạo V.A để điều trị hội chứng ngưng thở khi ngủ liên quan đến tắc nghẽn đường thở do các bệnh nhân này có nguy cơ cao xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng và đe dọa tính mạng (xem phần *Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc*).”

[Đối với các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định điều trị ho]:

- “Trẻ em dưới 12 tuổi để điều trị ho do có nguy cơ cao xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng và đe dọa tính mạng.”

4. Thận trọng và cảnh báo đặc biệt khi sử dụng thuốc

[Đối với tất cả các thuốc chứa codein]

“Chuyển hóa qua CYP2D6

Codein được chuyển hóa thành morphin (chất chuyển hóa có hoạt tính) qua enzym gan CYP2D6 tại gan. Nếu thiếu hụt một phần hoặc toàn bộ enzym này, bệnh nhân sẽ không đạt được hiệu quả điều trị phù hợp. Ước tính có đến 7% dân số da trắng có thể thiếu hụt enzym này. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân mang gen chuyển hóa chuyển hóa mạnh hoặc siêu nhanh, sẽ tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại do ngộ độc opioid ngay cả ở liều kê đơn thường dùng. Những bệnh nhân này có khả năng chuyển hóa codein thành morphin nhanh hơn, dẫn đến nồng độ morphin trong huyết thanh cao hơn so với dự kiến.

Các triệu chứng thường gặp của ngộ độc opioid bao gồm rối loạn ý thức, buồn ngủ, thờ ơ, co đồng tử, buồn nôn, nôn, táo bón và chán ăn. Trong các trường hợp nghiêm trọng, có thể xuất hiện các triệu chứng của suy giảm tuần hoàn và hô hấp, có thể đe dọa tính mạng và rất hiếm khi gây tử vong.

Tỷ lệ ước tính người mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 siêu nhanh trong các chủng tộc khác nhau được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Chủng tộc	Tỷ lệ %
Người Châu Phi/Ethiopia	29%
Người Mỹ gốc Phi	3,4% đến 6,5%
Người Châu Á	1,2% đến 2%
Người da trắng	3,6% đến 6,5%
Người Hy Lạp	6,0%
Người Hungary	1,9%
Người Bắc Âu	1% đến 2%

“Bệnh nhân suy giảm chức năng hô hấp

Codein không được khuyến cáo sử dụng ở những trẻ em có suy giảm chức năng hô hấp, bao gồm rối loạn thần kinh cơ, bệnh lý nặng về tim hoặc hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên và phổi, đa chấn thương hay vừa trải qua phẫu thuật lớn. Các yếu tố này có thể làm trầm trọng hơn các triệu chứng của ngộ độc morphin.”

[Đối với tất cả các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định giảm đau]

“Sử dụng sau phẫu thuật cho trẻ em:

Đã có báo cáo trong các y văn được công bố rằng việc sử dụng codein được dùng sau phẫu thuật cho trẻ em vừa thực hiện thủ thuật cắt amidan và/hoặc nạo V.A để điều trị hội chứng ngưng thở khi ngủ liên quan đến tắc nghẽn đường thở có thể gây ra các phản ứng có hại hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng, thậm chí tử vong. Tất cả bệnh nhân nhi này đều sử dụng codein trong mức liều quy định, tuy nhiên, đã có bằng chứng cho thấy những trẻ này mang gen chuyển hóa codein sang morphin mạnh hoặc siêu nhanh.”

5. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú

[Đối với tất cả các thuốc chứa codein]

“<Tên thuốc> không được khuyến cáo dùng cho phụ nữ đang cho con bú (xem phần *Chống chỉ định*).

Ở liều điều trị thông thường, codein và chất chuyển hóa có hoạt tính có thể có mặt trong sữa mẹ ở liều rất thấp và dường như không gây ảnh hưởng bất lợi đến trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân là người mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 siêu nhanh, morphin (chất chuyển hóa có hoạt tính của codein) có thể có trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn và trong những trường hợp rất hiếm gặp, có thể dẫn đến các triệu chứng ngộ độc opioid ở trẻ sơ sinh, có thể gây tử vong.”

6. Đặc tính dược lực học

[Đối với tất cả các thuốc chứa codein (dạng phối hợp) có chỉ định giảm đau]

“Codein là một thuốc giảm đau trung ương có tác dụng yếu. Codein có tác dụng thông qua các thụ thể μ opioid, mặc dù vậy codein có ái lực thấp đối với các thụ thể này và tác dụng giảm đau của thuốc có được là do codein được chuyển hóa thành morphin. Codein, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc giảm đau khác như paracetamol, đã được chứng minh là có hiệu quả trong giảm đau do cảm thụ thần kinh cấp tính.”