

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 4040../QLD-TT

Hà Nội, ngày 30 tháng 03 năm 2017

V/v cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc tránh thai khẩn cấp chứa levonorgestrel, thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp (DAA) điều trị viêm gan siêu vi C, thuốc chứa warfarin

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 13/01/2017, Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đã họp xét duyệt đợt 157 - đối với thuốc trong nước và đợt 96 - đối với thuốc nước ngoài đã thống nhất cập nhật các thông tin về tính an toàn của: thuốc tránh thai khẩn cấp chứa levonorgestrel tương tác với các thuốc cảm ứng enzym CYP3A4, thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp (DAA) điều trị viêm gan siêu vi C, thuốc chứa warfarin.

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: 4040 /QLD-TT ngày 30 tháng 3 năm 2017)

1. Thuốc chứa levonorgestrel sử dụng trong tránh thai khẩn cấp tương tác với các thuốc cảm ứng enzym CYP3A4:

1.1. Cập nhật thông tin của các nước trên Thế giới:

- Tháng 9/2016, Cơ quan Quản lý Dược và các sản phẩm y tế của Anh (MHRA) đã đưa ra khuyến cáo về tương tác của các thuốc tránh thai khẩn cấp chứa levonorgestrel với các chất gây cảm ứng enzym gan. Theo đó, các thuốc hoặc các thảo dược gây cảm ứng các enzym CYP3A4 sẽ làm giảm nồng độ trong máu của levonorgestrel, từ đó dẫn đến giảm hiệu quả tránh thai khẩn cấp. MHRA đã đưa ra khuyến cáo cho các cán bộ y tế như sau:

- Phụ nữ đang cần sử dụng biện pháp tránh thai khẩn cấp mà đã sử dụng các chất gây cảm ứng enzym gan trong vòng 4 tuần trước đó:

+ Tốt hơn hết là sử dụng biện pháp tránh thai khẩn cấp không có hormon, ví dụ: dụng cụ đặt tử cung chứa đồng.

+ Nếu phương án trên không phải là một lựa chọn, cần gấp đôi liều của levonorgestrel từ 1,5mg lên 3 mg.

- Đối với các phụ nữ này, các cán bộ y tế cần:

+ Cung cấp tư vấn về các biện pháp tránh thai liên tục có hiệu quả cao không bị tác động bởi các thuốc gây cảm ứng enzym gan.

+ Tư vấn họ tiến hành test thử thai để loại trừ khả năng mang thai sau khi sử dụng thuốc tránh thai khẩn cấp chứa levonorgestrel.

+ Tư vấn họ trong trường hợp có thai cần tham vấn ý kiến chuyên gia y tế ngay lập tức.

* Khuyến cáo này của MHRA xuất phát từ khuyến cáo của Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu vào ngày 01/8/2016.

1.2. Tình hình cấp số đăng ký chế phẩm thuốc chứa Levonorgestrel ở Việt Nam:

Hiện nay, ở Việt Nam có 25 thuốc nước ngoài chứa hoạt chất Levonorgestrel được cấp SDK và 40 thuốc trong nước chứa hoạt chất Levonorgestrel được cấp SDK.

2. Thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp (DAA) điều trị viêm gan siêu vi C:

1.1. Cập nhật thông tin của các nước trên Thế giới:

- Ngày 02/12/2016, Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) của Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (EMA) đã khẳng định bệnh nhân được điều trị với thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp để điều trị viêm gan siêu vi C có thể có nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B. PRAC khuyến cáo rằng: trước khi bắt đầu điều trị, tất cả các bệnh nhân nên được sàng lọc vi rút viêm gan B; những bệnh nhân đồng nhiễm với vi rút viêm gan B và C phải được giám sát và quản lý theo các hướng dẫn điều trị lâm sàng hiện thời.

Ngày 16/12/2016, Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (EMA) đã phê chuẩn khuyến cáo nêu trên.

- Ngày 01/12/2016, sau khi xem xét, Cơ quan Quản lý Y tế Canada (Health Canada) đã kết luận rằng có thể có mối liên quan giữa nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B ở những bệnh nhân nhiễm cả HBV và HCV đang được điều trị với các DAA.

Health Canada khuyến cáo thông tin an toàn của tất cả các DAA cần cập nhật về nguy cơ này như một thận trọng. Hơn nữa, một thông báo cập nhật thông tin sẽ được công bố rộng rãi tới người dân và các cán bộ y tế.

- Ngày 04/10/2016, Cơ quan Quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ (US FDA) đưa ra cảnh báo về nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B ở những bệnh nhân hiện tại hoặc trước đây đã bị nhiễm HBV và hiện đang sử dụng các thuốc DAA để điều trị viêm gan siêu vi C. Trong một số trường hợp, việc tái hoạt HBV ở bệnh nhân đang điều trị với các thuốc DAA đã dẫn đến các vấn đề nghiêm trọng về gan hoặc tử vong.

FDA yêu cầu bổ sung box cảnh báo (*Boxed Warnings* - dạng cảnh báo mạnh nhất) về nguy cơ nêu trên vào nhãn các thuốc DAA yêu cầu các cán bộ y tế sàng lọc và giám sát HBV ở tất cả các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc DAA. Cảnh báo này cũng được cập nhật vào tờ thông tin cho bệnh nhân hoặc các hướng dẫn điều trị của các thuốc này.

1.2. Tình hình cấp số đăng ký các thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp (DAA) điều trị viêm gan siêu vi C:

Hiện nay, ở Việt Nam có 06 thuốc kháng vi rút tác động trực tiếp (DAA) điều trị viêm gan siêu vi C nước ngoài và 01 thuốc trong nước được cấp SDK.

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 nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.

3. Thuốc chứa warfarin:

3.1. Cập nhật thông tin của các nước trên Thế giới:

- Trong ấn phẩm Drug Safety Update ra tháng 7 năm 2016, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm y tế Anh (MHRA) có cảnh báo về nguy cơ xảy ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da liên quan đến việc sử dụng warfarin.

- Một cuộc rà soát trên toàn châu Âu đã được thực hiện gần đây dựa trên những dữ liệu hiện có cho thấy việc sử dụng warfarin có thể gây ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciophylaxis) với tỷ lệ hiếm gặp. Đây là một tình trạng rất nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong cao, thường được ghi nhận trên bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối hoặc trên những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như thiếu hụt protein C hoặc S, tăng phosphat máu; tăng calci máu hoặc hạ albumin máu. Các trường hợp calci hóa mạch máu và hoại tử da đã được báo cáo trên bệnh nhân sử dụng warfarin, bao gồm cả những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tờ thông tin sản phẩm và tờ thông tin cho bệnh nhân của warfarin sẽ được cập nhật các khuyến cáo nêu trên cũng như cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ của chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da.

- Nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân sử dụng warfarin đã được MHRA cập nhật thông tin về nguy cơ xảy ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da.

- Ngày 17/11/2016, Cục Quản lý Dược nhận được alert (cảnh báo) từ Hệ thống giám sát hậu mại (PMAS) của ASEAN thông báo: Cục Quản lý Dược Quốc gia (NPCB) Malaysia thông báo đã yêu cầu cập nhật các thông tin mới về nguy cơ xảy ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciophylaxis) liên quan đến việc sử dụng warfarin vào mục Cảnh báo và Thận trọng, Tác dụng phụ trên mẫu nhãn tất cả các thuốc chứa warfarin.

- Tra cứu thông tin tại các nhãn thuốc đã được sửa đổi tại Anh, Mỹ, Canada, nguy cơ xảy ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da đều được phân loại ở mức

“Chưa rõ tần suất xảy ra phản ứng”. Ngoài ra, nhãn thuốc tại Pháp, Australia chưa được cập nhật thông tin về nguy cơ này. Cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về phản ứng có hại (Vigilize) đã ghi nhận 212 báo cáo về chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da trong tổng số 60.788 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến warfarin trong giai đoạn từ 01/01/2005 – 28/02/2017.

3.2. Tình hình cấp số đăng ký các thuốc chứa Warfarin:

- Hiện nay, ở Việt Nam có 02 thuốc nước ngoài và 07 thuốc trong nước chứa hoạt chất Warfarin được cấp SDK.

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 nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc có liên quan.