

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 20394.../QLD-TT

Hà Nội, ngày 02 tháng 11 năm 2015

V/v cung cấp thông tin liên quan đến
tính an toàn của thuốc: chứa
Acid zoledronic, chứa Hydroxyzin, chứa
Flunarizin, chứa Ivabradine

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 25/08/2015, Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đã họp xét duyệt đợt 91 - đối với thuốc nước ngoài. Tại buổi họp, Hội đồng đã thảo luận các thông tin liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của: thuốc chứa Acid zoledronic, thuốc chứa Hydroxyzin, thuốc chứa Flunarizin và thuốc chứa Ivabradine.

Thông tin chi tiết về độ an toàn, hiệu quả cùng kết luận của Hội đồng đối với 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 bác sỹ, dược sỹ và các cán bộ y tế có thể tra cứu, cập nhật thông tin.

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 chữa bệnh, các đơn vị kinh doanh dược phẩm trên địa bàn các thông tin liên quan đến độ an toàn, hiệu quả và kết luận của Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký lưu hành thuốc đối với: thuốc chứa Acid zoledronic, thuốc chứa Hydroxyzin, thuốc chứa Flunarizin và thuốc chứa Ivabradine.

2. Hướng dẫn các cơ sở khám 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 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 trưởng Cục Quản lý Dược (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**



Đỗ Văn Đông

PHỤ LỤC

Cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc
(Đính kèm theo Công văn số: 20391 ngày 02 tháng 11 năm 2015)

1. Thuốc chứa Acid zoledronic:

1.1. Ngày 13/03/2015, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) thông báo đã hoàn thiện quá trình rà soát định kỳ độ an toàn đối với Acid zoledronic, một thuốc thuộc nhóm bisphosphonat được sử dụng để điều trị loãng xương và bệnh Paget xương. Hoại tử xương hàm là một tác dụng không mong muốn đã biết của thuốc. Theo PRAC, nguy cơ hoại tử xương hàm của Acid zoledronic còn ở mức thấp; tuy nhiên, cần áp dụng thêm một số biện pháp để giảm thiểu nguy cơ này của thuốc bao gồm việc cập nhật thông tin sản phẩm. PRAC đưa ra một số thông tin dành cho cán bộ y tế như sau để giảm thiểu nguy cơ hoại tử xương hàm liên quan đến các thuốc chứa Acid zoledronic, bao gồm:

- Trì hoãn việc bắt đầu điều trị cho bệnh nhân hoặc bắt đầu một đợt điều trị mới đối với các bệnh nhân có tổn thương mô mềm tại miệng chưa lành cần can thiệp.

- Đối với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, cần đảm bảo việc kiểm tra các vấn đề răng miệng của bệnh nhân và có đánh giá lợi ích – nguy cơ đối với từng bệnh nhân cụ thể trước khi bắt đầu điều trị với Acid zoledronic.

- Khi đánh giá nguy cơ tiến triển hoại tử xương hàm trên bệnh nhân, cán bộ y tế cần cân nhắc những yếu tố sau:

- + Hoạt lực của chế phẩm thuốc gây ức chế tiêu xương (nguy cơ tăng theo hoạt lực của thuốc), đường dùng (nguy cơ cao hơn khi dùng thuốc đường tiêm) và sự tích lũy thuốc.

- + Ung thư, các bệnh mắc kèm (VD: thiếu máu, rối loạn đông máu, nhiễm khuẩn) và hút thuốc.

- + Thuốc dùng đồng thời: corticosteroid, hóa trị liệu, các chất ức chế tạo mạch và xạ trị vùng đầu cổ.

- + Vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, răng giả không khớp, tiền sử bệnh răng miệng hoặc tiến hành thủ thuật nha khoa xâm lấn như nhổ răng.

- Khuyến khích bệnh nhân duy trì vệ sinh răng miệng, kiểm tra sức khỏe răng miệng định kỳ và thông báo ngay khi gặp phải những vấn đề về răng miệng như xô lệch răng, đau hoặc sưng răng, chảy mủ không lành trong quá trình điều trị bằng Acid zoledronic. Việc tiến hành các thủ thuật nha khoa xâm lấn trên bệnh nhân đang điều trị bằng Acid zoledronic cần được tiến hành một cách thận trọng và cách xa thời điểm bệnh nhân dùng thuốc.

- Trên bệnh nhân có hoại tử xương hàm do sử dụng Acid zoledronic, cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sỹ điều trị và nha sỹ hoặc bác sỹ phẫu thuật răng miệng có chuyên môn về hoại tử xương hàm. Nếu có thể, xem xét việc tạm ngừng điều trị cho bệnh nhân đến khi tình trạng hoại tử xương hàm cải thiện và các yếu tố nguy cơ giảm nhẹ.

1.2. Khuyến cáo trên của PRAC đã được ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) phê duyệt ngày 26/03/2015 và đang tiếp tục được trình lên ủy ban Châu Âu (EC) để đưa ra quyết định quản lý cuối cùng về việc lưu hành các thuốc

chứa acid zoledronic trên toàn Liên minh Châu Âu.

1.3. Các cơ quan quản lý Dược như TGA, US FDA chưa có thông tin gì liên quan đến khuyến cáo này của PRAC.

1.4. Tại Việt Nam, hiện có 11 số đăng ký thuốc nước ngoài và 02 số đăng ký thuốc trong nước của thuốc chứa Acid zoledronic.

Hội đồng Tư vấn cấp SDK lưu hành thuốc - Bộ Y tế hiện đang tiếp tục xem xét và sẽ đưa ra kết luận đối với các thuốc này sau khi cập nhật thêm thông tin có liên quan.

2. Thuốc chứa Hydroxyzin:

2.1. Ngày 13/02/2015, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) thông báo đã hoàn thiện quá trình rà soát độ an toàn của Hydroxyzin. PRAC cảnh báo việc sử dụng Hydroxyzin có liên quan đến một số nguy cơ tuy nhỏ nhưng chắc chắn là kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh. Từ những dữ liệu hiện có, PRAC kết luận không có sự khác nhau về nguy cơ xảy ra biến cố giữa các chỉ định của thuốc và Hydroxyzin vẫn nên tiếp tục được sử dụng nhưng cần tiến hành các biện pháp để giảm thiểu các nguy cơ liên quan đến nhịp tim. Theo đó, chỉ nên sử dụng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. PRAC cũng nhận định rằng những nguy cơ đã biết liên quan đến kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh này có nhiều khả năng xảy ra trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ hơn so với các đối tượng khác. Nguy cơ này có thể giảm thiểu bằng cách hạn chế việc sử dụng Hydroxyzin trên các đối tượng có nguy cơ có các vấn đề về nhịp tim và giảm liều thuốc sử dụng. PRAC cũng khuyến cáo cần có thêm các nghiên cứu và theo dõi bệnh nhân sâu hơn để đảm bảo các biện pháp này có hiệu quả. PRAC đưa ra một số thông tin dành cho cán bộ y tế như sau:

- Hydroxyzin có khả năng ức chế kênh hERG và một số loại kênh khác trong hệ tim mạch, dẫn đến nguy cơ kéo dài khoảng QT và rối loạn nhịp tim. Các nguy cơ này đã được chứng minh từ dữ liệu lâm sàng và sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Đa số trường hợp có các yếu tố nguy cơ khác như rối loạn điện giải hoặc các bệnh mắc kèm có thể là những nguyên nhân góp phần gây ra biến cố.

- Nguy cơ kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh có thể được giảm thiểu thông qua một số biện pháp phát hiện nguy cơ và giới hạn sử dụng Hydroxyzin ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

- Liều tối đa ở người lớn là 100 mg/ngày; nếu buộc phải sử dụng thuốc này ở người cao tuổi, liều tối đa được khuyến cáo là 50 mg/ngày.

- Liều tối đa ở trẻ em có cân nặng dưới 40 kg là 2 mg/kg/ngày; trẻ em có cân nặng trên 40 kg sử dụng liều tương tự liều của người lớn.

- Chống chỉ định Hydroxyzin ở bệnh nhân có kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc mắc phải, hoặc có các yếu tố nguy cơ đã biết gây kéo dài khoảng QT như bệnh tim mạch, rối loạn điện giải nghiêm trọng (hạ kali máu, hạ magie máu), tiền sử gia đình có người đột tử do nguyên nhân tim mạch, chậm nhịp tim nghiêm trọng hoặc đang sử dụng các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc gây xoắn đỉnh.

- Không khuyến cáo việc sử dụng thuốc ở người cao tuổi do Hydroxyzin bị giảm thải trừ ở các bệnh nhân này. Đây là đối tượng có khả năng nhạy cảm hơn với tác dụng kháng cholinergic và các phản ứng có hại của thuốc so với các đối tượng người

bệnh khác. Nên sử dụng thuốc thận trọng ở các bệnh nhân có nhịp tim chậm hoặc đang dùng các thuốc gây hạ kali máu. Thận trọng khi sử dụng đồng thời Hydroxyzin với các thuốc có khả năng ức chế alcohol dehydrogenase hoặc CYP3A4/5.

2.2. PRAC đã gửi các khuyến cáo đến Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (CMDh). Ngày 27/03/2015, CMDh đã có quyết định đồng thuận với các khuyến cáo của PRAC và áp dụng trực tiếp khuyến cáo này cho các nước thành viên trong Liên minh Châu Âu có đăng ký lưu hành thuốc này. CMDh cũng đưa ra Hướng dẫn sửa đổi, bổ sung các nội dung tương ứng trên nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng. Thông tin sản phẩm của thuốc chứa hydroxyzin sẽ được cập nhật khuyến cáo mới về liều dùng và cảnh báo việc sử dụng trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gặp các vấn đề về nhịp tim và bệnh nhân đang sử dụng một số thuốc khác.

2.3. Các cơ quan quản lý dược như TGA, US FDA, HSA chưa có thông tin gì liên quan.

2.4. Tại Việt Nam, hiện có 02 số đăng ký thuốc nước ngoài và chưa có số đăng ký thuốc trong nước của thuốc chứa Hydroxyzin.

Hội đồng Tư vấn cấp SDK lưu hành thuốc - Bộ Y tế hiện đang tiếp tục xem xét và sẽ đưa ra kết luận đối với các thuốc này sau khi cập nhật thêm quyết định chính thức của Ủy ban Châu Âu (EC).

3. Thuốc chứa Flunarizin:

3.1. Ngày 24/03/2015, sau khi tái đánh giá lợi ích/nguy cơ của biệt dược Sibelium® 10mg dạng viên nén chứa Flunarizin, cơ quan quản lý Dược Pháp (ANSM) đã gửi tới cán bộ y tế một số khuyến cáo mới trong khi sử dụng chế phẩm này, cụ thể như sau:

- Lợi ích của Flunarizin vẫn vượt trội so với nguy cơ của thuốc trong điều trị dự phòng cơn đau nửa đầu cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên trong trường hợp các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc kém dung nạp.

- Chưa có đủ bằng chứng chứng minh hiệu quả và độ an toàn của Flunarizin khi sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi. Không khuyến cáo sử dụng Flunarizin cho nhóm đối tượng này.

- Dữ liệu về độ an toàn của Flunarizin không có nhiều thay đổi và có thể chấp nhận được nếu tuân thủ đầy đủ các khuyến cáo về chống chỉ định, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc đang có các biểu hiện của hội chứng ngoại tháp.

3.2. Ngày 24/03/2015, Công ty Janssen cũng đã có thư gửi cán bộ y tế tại Pháp trong đó nhấn mạnh khuyến cáo trên của ANSM, đồng thời thông báo một số thông tin sửa đổi trên nhãn thuốc, chủ yếu ở các mục *Liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng* của thuốc Sibelium®. Một số nội dung khác trong Tóm tắt đặc tính sản phẩm của Sibelium® cũng được sửa đổi bổ sung theo nhận xét của ANSM trong quá trình đánh giá lợi ích/nguy cơ; trong đó mục *Tác dụng không mong muốn* đã được cập nhật danh sách các biến cố bất lợi kèm theo tần suất xuất hiện ước tính.

3.3. Các cơ quan quản lý dược như TGA, US FDA, EMA chưa có thông tin gì liên quan.

3.4. Tại Việt Nam, hiện có 36 số đăng ký thuốc nước ngoài và 15 số đăng ký thuốc trong nước của thuốc chứa Flunarizin.

Hội đồng Tư vấn cấp SDK lưu hành thuốc - Bộ Y tế thống nhất: 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.

4. Thuốc chứa Ivabradine:

4.1. Theo ấn phẩm Medicines Safety Update, tập 6, số 3, tháng 6/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Úc (TGA) đã cập nhật thông tin sản phẩm của thuốc chứa Ivabradine nhằm giảm thiểu các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân bị đau thắt ngực sử dụng thuốc chứa Ivabradine. Những thay đổi được cập nhật như sau:

- Điều trị triệu chứng của cơn đau thắt ngực ổn định do bệnh tắc nghẽn mạch vành ở bệnh nhân với nhịp xoang bình thường và nhịp tim ≥ 70 nhịp/phút, bệnh nhân không thể hoặc bị chống chỉ định với các chẹn beta, hoặc sử dụng đồng thời Atenolol 50 mg hàng ngày khi có các cơn đau thắt ngực không ổn định.

- Điều trị triệu chứng suy tim mạn tính theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York loại II hoặc III với phân suất tống máu thất trái $\leq 35\%$ ở bệnh nhân trưởng thành và với nhịp tim ≥ 77 nhịp/phút, trong phối hợp điều trị suy tim mạn tính tiêu chuẩn tối ưu.

- Mục chống chỉ định đã được sửa lại để thay đổi nhịp tim lúc nghỉ trước điều trị từ 60 nhịp/phút thành 70 nhịp/phút; thêm ví dụ về các chất ức chế cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4); thêm một chống chỉ định mới: chống chỉ định phối hợp với Verapamil hoặc Diltiazem (ức chế CYP 3A4 có khả năng giảm nhịp tim).

- Các mục Thận trọng, Tương tác thuốc, Tác dụng ngoài ý, Liều dùng và cách dùng của tờ Thông tin sản phẩm cũng được cập nhật thêm thông tin mới nhằm giúp giảm thiểu nguy cơ dẫn đến các biến chứng tim mạch cho bệnh nhân đau thắt ngực.

- Thông tin cho cán bộ y tế:

+ Thuốc chứa Ivabradine được chỉ định cho điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định. Thuốc không có lợi ích trong điều trị các bệnh tim mạch khác như nhồi máu cơ tim.

+ Ivabradine không được sử dụng trên bệnh nhân có nhịp tim nghỉ dưới 70 nhịp/phút trước điều trị. Ivabradine không được phối hợp cùng thuốc giảm nhịp tim như chẹn kênh calci, Verapamil và Diltiazem.

+ Khi xác định nhịp tim nghỉ nên xem xét các số đo nhịp tim theo chu kỳ, ECG hoặc theo dõi 24 giờ trong tình trạng di động trước khi sử dụng Ivabradine cho bệnh nhân và ở bệnh nhân đang sử dụng Ivabradine cần điều chỉnh liều.

+ Trong điều trị, nếu nhịp tim nghỉ giảm xuống dưới 50 nhịp/phút, nên ngưng điều trị bằng Ivabradine.

+ Nên tránh sử dụng Ivabradine đồng thời với thuốc kéo dài khoảng QT vì giảm nhịp tim có thể làm khoảng QT kéo dài hơn. Nếu điều trị như trên là cần thiết, cần cẩn thận theo dõi nhịp tim/điện tâm đồ của bệnh nhân.

+ Thận trọng nếu sử dụng đồng thời Ivabradine với thuốc lợi tiểu làm giảm kali vì việc thiếu kali có thể gây tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

+ Cán bộ y tế cần trao đổi với bệnh nhân về dấu hiệu triệu chứng của các biến chứng tim mạch được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc Ivabradine và yêu cầu bệnh nhân liên hệ cán bộ y tế nếu thấy có dấu hiệu hay triệu chứng nào giống như vậy.

4.2. Ngày 19/12/2014, Cơ quan Quản lý Dược Anh (MHRA) đã đưa ra khuyến cáo đến cán bộ y tế khi kê đơn thuốc chứa Ivabradine điều trị triệu chứng của các bệnh tim mạch mạn tính, thông tin được cập nhật như trên.

4.3. Ngày 21/11/2014, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA), Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) của EMA đã hoàn thành việc xem xét Ivabradine và đưa ra kiến nghị nhằm giảm nguy cơ bệnh tim bao gồm đau tim và nhịp tim chậm. Ivabradine được dùng để điều trị các triệu chứng đau thắt ngực (đau ngực do vấn đề với lưu lượng máu đến tim) và để điều trị suy tim.

4.4. Ngày 15/04/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (US FDA) đã chấp thuận cho sử dụng Ivabradine trong điều trị suy tim mạn tính kéo dài gây ra bởi tâm thất trái không co bóp tốt. Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân có triệu chứng suy tim ổn định với nhịp đập bình thường và nhịp tim lúc nghỉ ngơi ≥ 70 nhịp/phút và đang phải dùng thuốc chẹn beta ở liều cao nhất có thể dung nạp được.

4.5. Tại Việt Nam, hiện có 02 số đăng ký thuốc nước ngoài và 04 số đăng ký thuốc trong nước của thuốc chứa Ivabradine.

Hội đồng Tư vấn cấp SDK lưu hành thuốc - Bộ Y tế thống nhất: 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.