

Số: 2484/QLD-TT

Hà Nội, ngày 11 tháng 02 năm 2015

V/v cung cấp thông tin liên quan đến kháng sinh nhóm polymyxin (thuốc chứa colistin và natri colismethat), thuốc chứa valproat và thuốc chứa testosterone

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 30/12/2014, Hội đồng Tư vấn cấp Số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đã họp đợt 149 đối với thuốc trong nước và đợt 89 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: kháng sinh nhóm polymyxin (thuốc chứa colistin và natri colismethat), thuốc chứa valproat, thuốc chứa testosterone.

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 của 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 đề nghị 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: kháng sinh nhóm polymyxin (thuốc có chứa colistin và natri colismethat), thuốc chứa valproat và thuốc chứa testosterone.

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 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

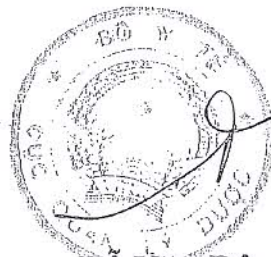
có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh (201B Nguyễn Chí Thanh, Quận 5, T.P Hồ Chí Minh).

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 DDKT, 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 thuốc  
(Đính kèm theo Công văn số: 2484 ngày 11 tháng 2 năm 2015)

### 1. Kháng sinh nhóm polymyxin (thuốc chứa colistin và natri colismethat):

Ngày 24/10/2014, Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (EMA) thông báo đã rà soát lại độ an toàn và hiệu quả của các chế phẩm kháng sinh chứa colistin hoặc natri colistimethat và khuyến cáo cần thay đổi nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng (HDSĐ) của các thuốc này để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng đã đề kháng với các kháng sinh thông thường.

Ủy ban thuốc sử dụng trên người (CHMP) đã xem xét thông tin về dược động học, hiệu quả và an toàn của các kháng sinh nhóm polymyxin. Các thuốc được rà soát đợt này bao gồm các thuốc chứa natri colismethat dùng đường tiêm hoặc đường khí dung dưới dạng dịch lỏng vào phổi. Natri colismethat được chuyển hóa thành hoạt chất colistin trong cơ thể người.

CHMP kết luận rằng tiêm hoặc truyền (nhỏ giọt) natri colistimethat chỉ nên ưu tiên để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm khi việc lựa chọn các kháng sinh khác bị hạn chế. Kháng sinh này nên được dùng phối hợp với các kháng sinh khác nếu có thể. CHMP cũng khuyến cáo liều dùng của natri colistimethat nên được kê đơn theo đơn vị quốc tế (IU). Do liều dùng của natri colismethat có thể được viết dưới nhiều dạng khác nhau nên cần có một bảng quy đổi trong nhãn thuốc và tờ HDSĐ. Những bệnh nhân nặng nên được dùng liều tải để nhanh chóng đạt được nồng độ kháng sinh có hiệu quả trong cơ thể. Mặc dù những thông tin hiện có rất hạn chế, Ủy ban này vẫn đưa ra khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân có suy thận và trẻ em, đồng thời, cung cấp những hướng dẫn về liều dùng cho bệnh nhân người lớn tiêm thuốc vào tủy sống hoặc não thất.

Tại Việt Nam, hiện có 07 số đăng ký (SDK) thuốc trong nước có chứa natri colismethat dạng bột pha tiêm và chưa có SDK thuốc nước ngoài nào chứa colistin hoặc natri colismethat.

*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 của cơ quan quản lý các nước khác có liên quan.*

## 2. Thuốc chứa valproat

### 2.1. Cơ quan quản lý Dược Châu Âu

Ngày 21/11/2014, Nhóm điều phối thuốc sử dụng cho con người theo những quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau giữa các thành viên trong liên minh Châu Âu (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human – CMDh) đã chấp thuận việc thắt chặt việc giới hạn sử dụng thuốc chứa valproat trên phụ nữ do nguy cơ gây quái thai và các rối loạn phát triển theo lứa tuổi đối với trẻ từng bị phơi nhiễm thuốc chứa valproat từ trong thai kỳ, tiếp theo kiến nghị của Ủy ban Đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC) trực thuộc Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (EMA) vào ngày 10/10/2014 trước đó.

Các bác sỹ được khuyến cáo không nên kê đơn thuốc chứa valproat cho bệnh động kinh hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực đối với trẻ vị thành niên nữ và phụ nữ đang mang thai hoặc dự định mang thai trừ trường hợp các phác đồ điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc chứa valproat, phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả và việc điều trị phải được bắt đầu và được giám sát bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh. Bệnh nhân nữ được kê đơn thuốc này không nên dùng thuốc mà không có ý kiến bác sỹ điều trị vì có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho chính bệnh nhân hoặc cho thai nhi. Ở nhiều nước, thuốc chứa valproat được cho phép sử dụng để phòng bệnh đau nửa đầu. Trong trường hợp này, phụ nữ tuyệt đối không được sử dụng thuốc này với mục đích để phòng đau nửa đầu khi đang mang thai. Việc phòng tránh thai phải được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chứa valproat và phụ nữ nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị. PRAC cũng đã khuyến cáo các bác sỹ khi kê đơn thuốc chứa valproat phải cung cấp đầy đủ thông tin cho bệnh nhân nữ để đảm bảo rằng bệnh nhân hiểu rõ về nguy cơ này và ủng hộ quyết định của bác sỹ. Bên cạnh đó, bác sỹ điều trị phải tiến hành rà soát lại dựa trên thực hành lâm sàng thường quy đối với việc điều trị cho trẻ vị thành niên nữ và phụ nữ, bao gồm cả thời gian dậy thì và chuẩn bị mang thai. PRAC cũng nhấn mạnh rằng phụ nữ đang trong thời gian điều trị không nên tự ý dùng thuốc chứa valproat mà không tham khảo ý kiến bác sỹ. Các thông tin sản phẩm ở châu Âu dành cho nhân viên y tế và bệnh nhân cũng sẽ được cập nhật thông tin và khuyến cáo mới nhất này.

### 2.2. Cơ quan Quản lý Dược Úc (TGA)

Gần đây, Cơ quan Quản lý Dược Úc (TGA) cũng đã cập nhật thông tin liên quan giữa việc dùng thuốc chứa valproat trong thời kỳ mang thai và suy giảm nhận thức ở trẻ em trên tờ Thông tin sản phẩm của các chế phẩm chứa valproat hiện hành ở

Úc. Trong mục Dùng thuốc trong thai kỳ đã được bổ sung cảnh báo về mối liên quan giữa rối loạn phổ tự kỷ và nguy cơ rối loạn phát triển theo độ tuổi ở trẻ em với phơi nhiễm thuốc chứa valproat trong thai kỳ.

### 2.3. Cơ quan Quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA)

Ngày 05/06/2013, Cơ quan Quản lý Dược Phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng đã đưa ra khuyến cáo tới nhân viên y tế và cộng đồng về việc chống chỉ định các thuốc chống động kinh chứa valproat (bao gồm natri valproat, acid valproic và natri divalproex) dùng dự phòng đau nửa đầu ở phụ nữ có thai với lý do nguy cơ giảm chỉ số IQ trên trẻ bị phơi nhiễm thuốc chứa valproat trong thai kỳ. FDA đã chuyển từ mức D (lợi ích của thuốc ở mức chấp nhận được bên cạnh nguy cơ thuốc gây ra trên phụ nữ mang thai) sang mức X (nguy cơ của thuốc vượt trội rõ ràng so với lợi ích thuốc mang lại trên phụ nữ mang thai) đối với Cảnh báo cho phụ nữ mang thai trên nhãn của các thuốc chứa valproat đối với chỉ định dự phòng đau nửa đầu. Tuy mức độ Cảnh báo cho phụ nữ mang thai đối với chỉ định điều trị động kinh và rối loạn lưỡng cực vẫn giữ nguyên mức D nhưng FDA cũng khuyến cáo chỉ nên kê đơn thuốc chứa valproat trong trường hợp các thuốc khác không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.

Tại Việt Nam, hiện có 13 SĐK thuốc nước ngoài và 05 SĐK thuốc trong nước của thuốc có chứa valproat.

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

### 3. Thuốc chứa testosterone

- Ngày 10/10/2014, Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược Châu Âu (PRAC) trực thuộc EMA thông báo đã hoàn thành quá trình đánh giá độ an toàn của các chế phẩm chứa testosterone trên toàn lãnh thổ Liên minh Châu Âu, đặc biệt tập trung rà soát các tác dụng phụ nghiêm trọng trên tim mạch, mạch máu bao gồm cả nhồi máu cơ tim. Bản báo cáo của PRAC chưa ghi nhận bằng chứng chứng minh việc sử dụng testosterone trên bệnh nhân nam giới - những người không sản xuất đủ testosterone (làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. PRAC cũng đánh giá lợi ích của việc sử dụng testosterone vẫn vượt trội hơn nguy cơ, tuy nhiên PRAC đồng thời khuyến cáo rằng các chế phẩm chứa testosterone chỉ nên được sử dụng trong trường hợp sự thiếu hụt testosterone được xác định bằng cả triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng.

- Bằng chứng về nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng của loại thuốc này vẫn có nhiều mâu thuẫn. Trong một số nghiên cứu về độ an toàn của testosterone được công bố gần đây, có ba nghiên cứu cho rằng nguy cơ biến cố tim mạch ở nhóm nam giới sử dụng testosterone tăng cao hơn nhóm nam giới không sử dụng loại thuốc này. Tuy nhiên các nghiên cứu khác không khẳng định nguy cơ này và ba nghiên cứu trên vẫn còn tồn tại một số hạn chế. Mặt khác, PRAC cũng cho rằng bản thân sự thiếu hụt testosterone cũng có thể làm tăng nguy cơ bệnh tim. Vì vậy, PRAC khuyến cáo rằng chỉ nên sử dụng các chế phẩm này khi lượng testosterone trong cơ thể thực sự thiếu hụt và sự thiếu hụt này phải được khẳng định qua các triệu chứng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm. Tờ thông tin sản phẩm của toàn bộ chế phẩm chứa testosterone ở EU cần phải cập nhật khuyến cáo này cũng như các cảnh báo thận trọng sử dụng thuốc này trên đối tượng nam giới đang mắc các bệnh nghiêm trọng trên tim, gan, thận. Ngoài ra, tờ thông tin sản phẩm cũng sẽ được yêu cầu nhấn mạnh dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc trên bệnh nhân trên 65 tuổi còn hạn chế cũng như trên thực tế lượng hormon này sụt giảm theo độ tuổi và hiện chưa có các giá trị tham chiếu nồng độ testosterone tương ứng theo độ tuổi.

- Độ an toàn của các chế phẩm chứa testosterone cần phải được tiếp tục giám sát. Đặc biệt một số nghiên cứu vẫn đang được tiến hành và các kết quả của những nghiên cứu này sẽ tiếp tục được cân nhắc trong các đánh giá lợi ích/nguy cơ thường quy đối với testosterone trong thời gian tới.

- Khuyến nghị này của PRAC đã được trình tới Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người được phê duyệt theo những quy trình không tập trung và thừa nhận lẫn nhau (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human - CMDh) để chờ đưa ra quyết định cuối cùng.

- FDA đang tiến hành đánh giá nguy cơ gây đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong cũng như đánh giá các biến cố tim mạch liên quan đến khả năng xuất hiện cục máu đông ở động mạch trên bệnh nhân sử dụng testosterone. Kết quả cuối cùng sẽ được công bố trong thời gian tới.

Tại Việt Nam hiện có 04 SĐK thuốc nước ngoài và 01 SĐK thuốc trong nước của thuốc có chứa testosterone.

*Hội đồng Tư vấn cấp SĐK 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 của cơ quan quản lý các nước khác có liên quan.*