

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 9049 /QLD-ĐK

V/v cập nhật thông tin dược lý đối với
thuốc chứa phối hợp cyproteron acetat
và ethinylestradiol

Hà Nội, ngày 03 tháng 6 năm 2014

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.

Liên quan đến thông tin tổng hợp việc đánh giá, xem xét về nguy cơ/lợi ích của thuốc Diane 35 (chứa phối hợp hoạt chất cyproteron acetat 2mg và ethinylestradiol 35microgam) và các thuốc generic chứa cùng hoạt chất, ngày 01/10/2013, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 16280/QLD-TT gửi Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương và các bệnh viện để cung cấp thông tin liên quan đến khuyến cáo của Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác dược (PRAC), đồng thời đề nghị các cơ sở khám chữa bệnh tăng cường theo dõi, phát hiện, xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của thuốc. Các khuyến cáo này sau đó cũng được Nhóm điều phối thuốc sử dụng trên người thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) thông qua, trên cơ sở đó, Ủy ban Châu Âu (EC) ra quyết định cuối cùng cho phép tiếp tục lưu hành các sản phẩm chứa cyproteron acetat 2mg và ethinylestradiol 35microgam với điều kiện thực hiện các biện pháp giảm thiểu nguy cơ.

Tiếp theo công văn số 16280/QLD-TT ngày 01/10/2013, căn cứ kết luận của Hội đồng Tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc - Bộ Y tế đối với thuốc chứa phối hợp hoạt chất cyproteron acetat 2mg và ethinylestradiol 35microgam; nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo như sau:

1. Đối với các thuốc chứa phối hợp hoạt chất cyproteron acetat 2mg và ethinylestradiol 35microgam 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 cách ghi thông tin mục chỉ định và cập nhật thông tin dược lý liên quan đến mục liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng theo các nội dung quy định tại **Phụ lục** kèm theo công văn này vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và hồ sơ liên quan.

1.2. Hình thức cập nhật: Các công ty cập nhật, bổ sung các thông tin theo quy định tại Phụ lục II – Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24/11/2009 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc.

2. Đối với các hồ sơ đăng ký thuốc chứa phối hợp hoạt chất cyproteron acetat 2mg và ethinylestradiol 35microgam 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 các thông tin dược lý liên quan đến chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng 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);
- CT. Trương Quốc 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);
- Thành viên HĐTV cấp SĐK thuốc; 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 (2b).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Văn Thanh

Phụ lục

Các nội dung thay đổi/bổ sung đối với thuốc chứa phối hợp hoạt chất cyproteron acetat 2mg và ethinylestradiol 35microgam

(Đính kèm theo công văn số 9049./QLD-ĐK, ngày 03./.../2014 của Cục Quản lý Dược)

1. Chỉ định

[Loại bỏ các chỉ định đã được phê duyệt trước đây và thay thế bằng:]

Điều trị mụn trứng cá mức độ vừa đến nặng do nhạy cảm với androgen (có hoặc không tăng tiết bã nhờn) và/hoặc bệnh rậm lông ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Để điều trị mụn trứng cá, chỉ nên sử dụng <tên biệt dược> khi liệu pháp điều trị tại chỗ hoặc kháng sinh toàn thân không có hiệu quả.

Vì <tên biệt dược> cũng có tác dụng tránh thai hormon, không nên sử dụng đồng thời với các thuốc tránh thai hormon khác.

2. Liều dùng và cách dùng

[cần bổ sung thông tin sau:]

[...]

Thời gian sử dụng

Thời gian để làm giảm các triệu chứng là ít nhất 3 tháng. Bác sĩ cần đánh giá định kỳ để quyết định có cần thiết tiếp tục sử dụng thuốc không.

[...]

3. Chống chỉ định

[cần bổ sung thông tin sau:]

[...]

- Sử dụng đồng thời với thuốc tránh thai hormon khác.
- Đang có hoặc có tiền sử huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi).

- Đang có hoặc có tiền sử huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim) hoặc có triệu chứng báo trước (ví dụ: đau thắt ngực, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua).

- Đang có hoặc có tiền sử tai biến mạch máu não.
- Có yếu tố nguy cơ nặng hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ gây ra huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch như:

+ Bệnh đái tháo đường với triệu chứng mạch máu.

+ Hạ huyết áp nặng.

+ Rối loạn lipoprotein máu nặng.

- Yếu tố di truyền hoặc mắc phải huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch bao gồm kháng protein C hoạt hóa, thiếu hụt antithrombin III, thiếu hụt protein C, thiếu hụt protein S, tăng homocystein máu và kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, chất chống đông lupus).

[...]

4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

[cần bổ sung thông tin sau:]

<tên biệt dược> chứa progesteron cyproteron acetat và estrogen ethinylestradiol và được sử dụng trong 21 ngày trong một chu kỳ kinh nguyệt. <tên biệt dược> có thành phần tương tự với thuốc tránh thai phối hợp đường uống (COC).

Thời gian sử dụng

Thời gian để làm giảm các triệu chứng là ít nhất 3 tháng. Bác sĩ cần đánh giá định kỳ để quyết định có cần thiết tiếp tục sử dụng thuốc không.

[...]

Nếu có bất kỳ triệu chứng hoặc yếu tố nguy cơ nào được đề cập bên dưới, cần xem xét cẩn thận lợi ích của việc sử dụng <tên biệt dược> so với nguy cơ có thể xảy ra ở mỗi phụ nữ và thảo luận với phụ nữ trước khi quyết định sử dụng <tên biệt dược>. Nếu biến cố tiến triển, nặng thêm hoặc lần đầu xuất hiện bất kỳ các triệu chứng hoặc yếu tố nguy cơ nào, người sử dụng thuốc nên đến khám để bác sĩ quyết định tiếp tục hay ngừng sử dụng <tên biệt dược>.

[...]

Rối loạn tuần hoàn

- Sử dụng <tên biệt dược> làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE) so với việc không sử dụng thuốc này. Nguy cơ VTE tăng cao nhất trong năm đầu tiên phụ nữ bắt đầu dùng <tên biệt dược> hoặc sử dụng lại hoặc chuyển đổi thuốc sau khi tạm ngừng sử dụng thuốc trong ít nhất 01 tháng. Tỷ vong có thể xảy ra ở 1-2% số trường hợp bị huyết khối tĩnh mạch.

- Tần số xuất hiện VTE ở phụ nữ sử dụng <tên biệt dược> lớn hơn từ 1,5 đến 2 lần so với phụ nữ sử dụng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống chứa levonorgestrel và có thể tương đương với nguy cơ của các thuốc tránh thai phối hợp đường uống chứa desogestrel/ gestoden/ drospirenon.

- Những phụ nữ sử dụng <tên biệt dược> có thể bao gồm các bệnh nhân vốn đã tăng nguy cơ tim mạch như liên quan đến hội chứng buồng trứng có vách.

- Sử dụng thuốc tránh thai hormon có liên quan đến tăng nguy cơ thrombotic huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua).

- Biến cố huyết khối đã được báo cáo ở tĩnh mạch hoặc động mạch ở gan, mạc treo ruột, thận, não hoặc võng mạc ở phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai hormon nhưng rất hiếm gặp.

- Triệu chứng huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch hoặc tai biến mạch máu não có thể bao gồm: đau và/hoặc sưng bất thường ở một chân; đau ngực nặng đột ngột, đau tỏa ra cánh tay trái hoặc không; khó thở đột ngột; ho đột ngột; đau đầu kéo dài, nặng hoặc bất thường; mất thị lực hoàn toàn hoặc một phần đột ngột; chứng nhìn đôi; nói lắp hoặc mất ngôn ngữ; chóng mặt; đột quỵ, kèm hoặc không kèm cơn co giật cục bộ; yếu hoặc tê liệt một bên hoặc một phần cơ thể đột ngột, rõ ràng; rối loạn vận động; hội chứng bụng "cấp".

- Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tăng với:

+ Tuổi tăng;

+ Hút thuốc (hút thuốc càng nhiều và tuổi càng cao thì nguy cơ càng lớn, đặc biệt với phụ nữ trên 35 tuổi. Phụ nữ trên 35 tuổi nên được khuyến cáo không hút thuốc nếu muốn sử dụng <tên biệt dược>);

+ Có tiền sử gia đình (ví dụ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở anh chị em ruột hoặc cha mẹ ở độ tuổi tương đối trẻ). Nếu nghi ngờ có yếu tố di truyền bẩm sinh, phụ nữ nên xin ý kiến bác sĩ chuyên khoa trước khi quyết định sử dụng thuốc tránh thai hormon;

+ Bất động kéo dài, phẫu thuật lớn, phẫu thuật ở chân hoặc vết thương lớn. Trong các trường hợp này, nên ngừng sử dụng thuốc (trước ít nhất 4 tuần nếu phẫu thuật không cấp thiết) và không sử dụng tiếp trong vòng 2 tuần sau khi vận động lại được hoàn toàn. Nên cân nhắc sử dụng liệu pháp chống huyết khối nếu không ngừng sử dụng <tên biệt dược> trước phẫu thuật.

+ Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m^2).

- Nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tai biến mạch máu não tăng với:

+ Tuổi tăng;

+ Hút thuốc (hút thuốc càng nhiều và tuổi càng cao thì nguy cơ càng lớn, đặc biệt với phụ nữ trên 35 tuổi. Phụ nữ trên 35 tuổi nên được khuyến cáo không hút thuốc nếu muốn sử dụng <tên biệt dược>);

+ Rối loạn lipoprotein máu;

+ Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m^2);

+ Hạ huyết áp;

+ Đau nửa đầu;

+ Bệnh van tim;

+ Rung nhĩ;

+ Có tiền sử gia đình (huyết khối động mạch ở anh chị em ruột hoặc cha mẹ ở độ tuổi tương đối trẻ). Nếu nghi ngờ có yếu tố di truyền bẩm sinh, phụ nữ nên xin ý kiến bác sĩ chuyên khoa trước khi quyết định sử dụng thuốc tránh thai hormon;

- Các bệnh liên quan đến biến cố bất lợi trên tuần hoàn, bao gồm đái tháo đường, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng ure huyết tan máu, bệnh viêm ruột mạn tính (như bệnh Crohn hoặc viêm loét ruột kết) và bệnh hồng cầu hình liềm.

- Cần chú ý về tăng nguy cơ huyết khối ở thời kỳ sinh đẻ.

- Cần ngừng sử dụng <tên biệt dược> ngay trong trường hợp đau nửa đầu xuất hiện nhiều hơn hoặc nặng hơn trong quá trình sử dụng <tên biệt dược> (do đây có thể là dấu hiệu báo trước biến cố mạch máu não).

Phụ nữ sử dụng <tên biệt dược> nên liên hệ với bác sĩ nếu xuất hiện các triệu chứng có thể liên quan đến huyết khối. Nếu nghi ngờ hoặc khẳng định có huyết khối, nên ngừng sử dụng <tên biệt dược>. Nên áp dụng biện pháp tránh thai phù hợp vì nguy cơ gây quái thai khi sử dụng liệu pháp chống huyết khối (các coumarin).

5. Tác dụng không mong muốn

[cần bổ sung thông tin sau:]

[...]

- Nguy cơ huyết khối tăng ở tất cả phụ nữ sử dụng <tên biệt dược>.

[bổ sung trong bảng các tác dụng bất lợi]

+ Rối loạn mạch máu hiếm gặp (≥ 10.000 đến <1.000): huyết khối.

[bổ sung bên dưới bảng các tác dụng bất lợi]

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng sau đã được báo cáo ở phụ nữ sử dụng <tên biệt dược> và đã được đề cập ở mục Cảnh báo và thận trọng:

+ Các rối loạn về thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.

+ Các rối loạn về thuyên tắc huyết khối động mạch.

[...]