SỞ Y TẾ BẠC LIÊU **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM TRUNG TÂM Y TẾ HỒNG DÂN Độc lập -Tự do – Hạnh phúc**

 Số: /TTT-KD *Huyện Hồng Dân, ngày 23 tháng9 năm 2019*

**THÔNG TIN THUỐC**

( V/v Cung cấp thông tin thuốc theo nguồn [http://canhgiacduoc.org.vn](http://canhgiacduoc.org.vn/))

Kính gửi: Các khoa, phòng

 **Để cập nhật về các tác dụng không mong muốn của** carbimazole và thiamazole, Tổ Thông tin thuốc xin cung cấp thông tin từ [http://canhgiacduoc.org.vn](http://canhgiacduoc.org.vn/), nội dung như sau:

**HSA (Singapore): Cập nhật nguy cơ viêm tụy cấp và dị tật bẩm sinh khi sử dụng carbimazol/thiamazol**

21/09/2019 12:00:00 SA

**HSA cảnh báo về các trường hợp viêm tụy cấp khi sử dụng carbimazole hoặc thiamazole và cập nhật về nguy cơ dị tật bẩm sinh liên quan đến các sản phẩm này.**

Carbimazole và chất chuyển hóa hoạt động của nó thiamazole (hoặc methimazole), là các chất chống ung thư ức chế hoạt động của peroxidase tuyến giáp, một enzyme chủ chốt trong sinh tổng hợp hormone tuyến giáp. Carbimazole và thiamazole đã được đăng ký tại Singapore lần lượt vào những năm 1990 và 1997. Chúng được chỉ định để điều trị cường giáp, bao gồm chuẩn bị cho cắt tuyến giáp và điều trị trước và sau khi điều trị bằng iod phóng xạ

**1. Cập nhật dữ liệu an toàn thuốc từ các nghiên cứu dịch tễ và báo cáo ca**

**1.1. Về viêm tụy cấp:**

Các trường hợp viêm tụy cấp do carbimazole và thiamazole gây ra đã được báo cáo trong nhiều tài liệu. Phần lớn các trường hợp này liên quan đến phụ nữ và bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên, người bệnh thường bị viêm tụy cấp trong vòng hai đến ba tuần sau khi bắt đầu dùng carbimazole hoặc thiamazole trị liệu (phạm vi: bốn ngày đến ba tháng). Các yếu tố nguy cơ được biết đến đối với viêm tụy (ví dụ như tăng triglyceride máu, uống rượu mãn tính, sỏi đường mật, bệnh tự miễn)  đã được bác sĩ báo cáo loại trừ. Sau khi ngừng thuốc, những cải thiện tích cực đã được nhìn thấy ở tất cả những bệnh nhân này, những triệu chứng và kết quả kiểm tra đã  được cải thiện sau khi rút carbimazole hoặc thiamazole ra khỏi phác đồ và điều trị bảo tồn. Việc sử dụng lại carbimazole hoặc thiamazole cho một số bệnh nhân đã  dẫn đến viêm tụy cấp tái phát với thời gian khởi phát giảm (tức là sau liều carbimazole hoặc thiamazole đơn hoặc thứ hai trong hầu hết các trường hợp), gợi ý tới cơ chế miễn dịch. Mặc dù nhóm sulfhydryl của carbimazole và thiamazole có thể tham gia vào quá trình tự miễn dịch do thuốc, tuy nhiên vai trò chính xác  của nó trong sự phát triển của viêm tụy cấp vẫn còn chưa được chính thức xác nhận.

**1.2. Về dị tật bẩm sinh**

Carbimazole và thiamazole được biết là đi qua nhau thai và bị nghi ngờ gây dị tật bẩm sinh. Các nghiên cứu gần đây đã cung cấp thêm bằng chứng về việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh khi sử dụng carbimazole hoặc thiamazole khi mang thai. Một phân tích tổng hợp gần đây của 12 nghiên cứu đối chứng và cohort được công bố đã chứng minh rằng việc tiếp xúc với carbimazole hoặc thiamazole khi mang thai làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với không tiếp xúc với thuốc antithyroid ([OR] 1,88; khoảng tin cậy 95% [CI] 1.33-2,65). Ngoài ra, một nghiên cứu cohort của Hàn Quốc sử dụng cơ sở dữ liệu kê đơn đã quan sát thấy nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng gấp 1,3 lần (95% CI 1,06-1,63) khi tiếp xúc với thiamazole trong ba tháng đầu so với khi mẹ mang thai mà không dùng thuốc kháng giáp, tương ứng với 17 trường hợp dị tật bẩm sinh bổ sung (95% CI 1,94-32,15) trên 1.000 ca sinh sống. Các tác giả cũng nhận thấy rằng liều thiamazole tích lũy cao (> 495 mg) có liên quan với 1,87 lần (95% CI 1,06- 3,30) tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với liều tích lũy thấp (lên tới 126 mg). Cơ chế tác động lên phôi của carbimazole hoặc thiamazole vẫn chưa được biết, và ảnh hưởng của bệnh cường giáp ở người mẹ đối với nguy cơ dị tật bẩm sinh là chưa được hiểu rõ.

**2. Động thái của các cơ quan quản lý**

**2.1. EMA**

Vào tháng 1 năm 2019, Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác dược của Cơ quan y tế châu Âu (EMA) (PRAC) đã đưa ra các khuyến nghị về nguy cơ viêm tụy cấp và dị tật bẩm sinh với carbimazole và thiamazole.  Đánh giá của ủy ban dựa trên dữ liệu từ EudraVigilance và báo cáo an toàn thuốc hậu mãi liên quan đến viêm tụy cấp tính với carbimazole hoặc thiamazole. Trong các trường hợp báo cáo viêm tụy cấp tái phát, TTO giảm sau khi sử dụng lại carbimazole hoặc thiamazole đã được ghi nhận, cho thấy một cơ chế miễn dịch có thể liên quan đến phản ứng này. Ủy ban đã xem xét rằng các dữ liệu có sẵn đã chứng minh mối liên quan giữa carbimazole và thiamazole với viêm tụy cấp. Do đó, tờ thông tin sản phẩm lưu hành ở châu Âu (PI) của các sản phẩm có chứa carbimazole và thiamazole sẽ được cập nhật để đưa ra cảnh báo về nguy cơ viêm tụy cấp và chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp sau khi dùng carbimazole hoặc thiamazole .

PRAC cũng kết luận rằng dữ liệu từ các báo cáo trường hợp và nghiên cứu dịch tễ học đã củng cố thêm bằng chứng về việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh khi sử dụng carbimazole và thiamazole, đặc biệt là khi dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ và với liều cao (15 mg hoặc nhiều hơn carbimazole mỗi ngày ), dị thường ống thông mạc treo) và khuyết tật thông liên thất. Do đó, các PI châu Âu cho các sản phẩm có chứa carbimazole và thiamazole sẽ được cập nhật với khuyến cáo mới về ngừa thai và mang thai, bao gồm sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong điều trị ở phụ nữ có khả năng sinh con trong quá trình điều trị, cũng như theo dõi chặt chẽ bà mẹ, thai nhi và trẻ sơ sinh có phơi nhiễm với carbimazole hoặc thiamazole trong thai kỳ.

**2.2. HSA**

Đến nay, HSA mới chỉ nhận được một báo cáo trên lãnh thổ Singapore về viêm tụy liên quan đến việc sử dụng carbimazole ở một phụ nữ 69 tuổi, không có thêm thông tin chi tiết. Không có báo cáo nào về dị tật bẩm sinh liên quan đến việc sử dụng carbimazole hoặc thiamazole đã được ghi nhận. Vào tháng 3 năm 2019, một lá thư chính thức đã được ký bởi chủ sở hữu chế phẩm Thyrozol® (Merck Pte Ltd) thông báo cho các CBYT về nguy cơ này. Tờ HDSD của tất cả các sản phẩm có chứa carbimazole và thiamazole sẽ được cập nhật vào cảnh báo về những rủi ro này, bao gồm chống chỉ định mới khi sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp sau khi dùng carbimazole hoặc thiamazole, và khuyến cáo mới sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị.

CBYT nên xem xét các thông tin an khi kê đơn carbimazole và thiamazole. Nếu nghi ngờ viêm tụy cấp, CBYT nên cân nhắc ngừng sử dụng ngay carbimazole và thiamazole. Những thuốc này cũng nên tránh ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp sau khi dùng carbimazole hoặc thiamazole vì tiếp xúc lại có thể dẫn đến tái phát viêm tụy cấp do giảm TTO.

CBYT cũng cần tư vấn cho bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản về tầm quan trọng của việc sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả và đáng tin cậy trong quá trình điều trị bằng carbimazole hoặc thiamazole.Chỉ kê đơn carbimazole hoặc thiamazole trong thai kỳ khi xác định rõ lợi ích vượt trội so với rủi ro, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả cùng với theo dõi chặt chẽ mẹ, thai nhi và trẻ sơ sinh.

**Tài liệu tham khảo:**

1. Clin Endorinol 1999; 51: 667-70.

2. Endocr J 2002; 49: 315-8.

3. Endocr Pract 2011; 17: 960-2.

4. Thyroid 2012; 22: 94–6.

5. Case Rep Gastroenterol 2012; 6: 223–31.

6. J Korean Med Sci 2014; 29: 1170–3.

7. J Investig Med High Impact Case Rep 2015; 3: 2324709615592229.

8. Clin J Gastroenterol 2018 Nov 24.

9. PLoS ONE 2017; 12: e0180108.

10. Ann Intern Med 2018; 168: 405-13.

11. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf)

[2018-prac-meeting\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf)

12. [https://www.gov.uk/drug-safety-update/carbimazole-increased-risk-of-congenital-malformations-strengthened-](https://www.gov.uk/drug-safety-update/carbimazole-increased-risk-of-congenital-malformations-strengthened-advice-on-contraception)

[advice-on-contraception](https://www.gov.uk/drug-safety-update/carbimazole-increased-risk-of-congenital-malformations-strengthened-advice-on-contraception)

13. [https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health\_Products\_Regulation/Safety\_Information\_and\_Product\_Recalls/Dear\_](https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Safety_Information_and_Product_Recalls/Dear_Healthcare_Professional_Letters/2019/thyrozol-thiamazolesynonymmethimazolenewriskofacutepancreatitisa.html)

[Healthcare\_Professional\_Letters/2019/thyrozol-thiamazolesynonymmethimazolenewriskofacutepancreatitisa.html](https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Safety_Information_and_Product_Recalls/Dear_Healthcare_Professional_Letters/2019/thyrozol-thiamazolesynonymmethimazolenewriskofacutepancreatitisa.html)

**DUYỆT LÃNH ĐẠO P.KHNV TỔ THÔNG TIN**