

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ANATERO
(Viên nén Anastrozol 1 mg)
THUỐC ĐỘC

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Khi cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thành phần:

Thành phần dược chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa anastrozol 1mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate (Pharmatose- 200M), sodium starch glycolate (Primogel), povidone (Piasadon K- 29132), magnesium stearate, Opadry white Y-1-7000

Dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, hai mặt lõm, một mặt khắc số '1' và mặt kia khắc chữ 'H'.

Chỉ định

Anastrozol được chỉ định trong các trường hợp:

Điều trị ung thư vú giai đoạn tiến triển có thụ cảm thể với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú thể xâm nhập giai đoạn sớm có thụ cảm thể với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú thể xâm nhập giai đoạn sớm có thụ cảm thể với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh và đã dùng hỗ trợ tamoxifen từ 2 đến 3 năm.

Cách dùng, liều dùng

Liều lượng

Liều anastrozol được khuyến cáo cho người lớn bao gồm cả người cao tuổi là một viên 1 mg một lần mỗi ngày.

Đối với bệnh nhân ung thư vú thể xâm nhập giai đoạn sớm đã mãn kinh có thụ cảm thể với hormon dương tính, thời gian khuyến cáo điều trị nội tiết hỗ trợ là 5 năm.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

- *Bệnh nhân nhi*

Không khuyến cáo sử dụng anastrozol cho trẻ em và thiếu nhi do chưa đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

• *Suy thận*

Không cần thiết phải thay đổi liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa. Đối với bệnh nhân suy thận mức độ nặng, cần sử dụng anastrozol một cách thận trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

• *Suy gan*

Không cần thiết phải thay đổi liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ. Đối với bệnh nhân suy gan vừa tới nặng cần chú ý khi dùng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

• *Cách dùng*

Anastrozol dùng đường uống.

Chống chỉ định

Anastrozol được chống chỉ định trong các trường hợp:

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Quá mẫn với anastrozol hoặc với bất kì thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ tiền mãn kinh vì chưa rõ an toàn và hiệu quả ở những người này.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh báo chung

Anastrozol không nên dùng đối với phụ nữ tiền mãn kinh. Thuật ngữ mãn kinh nên được định nghĩa về mặt sinh học (hormon tạo hoàng thể [LH], hormon kích thích nang [FSH], và/hoặc mức estradiol) ở bất kỳ bệnh nhân nào nếu nghi ngờ về tình trạng mãn kinh của mình. Không có dữ liệu nào hỗ trợ việc sử dụng anastrozol với thuốc tương tự hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH).

Không nên kết hợp tamoxifen hay các liệu pháp có chứa estrogen với anastrozol vì điều này có thể làm giảm tác dụng dược lực học (xem mục Tương tác thuốc và Đặc tính dược lực học).

Ảnh hưởng tới mật độ chất khoáng ở xương

Do anastrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu, nó có thể làm giảm mật độ chất khoáng ở xương và làm tăng nguy cơ gãy xương (xem mục Các tác dụng không mong muốn).

Phụ nữ bị loãng xương hay có nguy cơ loãng xương nên đi kiểm tra mật độ chất khoáng ở xương trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Cần tiến hành điều trị hay đề phòng bệnh loãng xương và theo dõi một cách cẩn thận. Việc áp dụng các phương pháp điều trị cụ thể, chẳng hạn như dùng bisphosphonat, có thể giúp ngưng tình trạng mất thêm chất khoáng ở xương do anastrozol gây ra ở phụ nữ mãn kinh và nên cân nhắc sử dụng (xem mục Các tác dụng không mong muốn).

Suy gan

Anastrozol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư vú bị suy gan vừa hay nặng. Nồng độ anastrozol trong máu có thể gia tăng ở bệnh nhân suy gan (xem mục Đặc tính dược lực học); việc dùng anastrozol cho bệnh nhân suy gan vừa tới nặng cần thận trọng (xem mục Cách dùng và liều dùng). Việc chỉ định điều trị cần phải dựa trên sự đánh giá về mặt lợi ích – rủi ro đối với từng bệnh nhân.

Suy thận

Anastrozol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư vú suy thận mức độ nặng. Nồng độ anastrozol trong máu không gia tăng ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30ml/phút, xem mục Đặc tính dược động học); đối với bệnh nhân suy thận mức độ nặng, việc dùng anastrozol nên thận trọng.

Bệnh nhân nhi

Không dùng anastrozol cho trẻ em và thanh thiếu niên do an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập cho nhóm bệnh nhân này (xem mục Đặc tính dược lực học).

Anastrozol không nên sử dụng ở bé trai thiếu hormon tăng trưởng và đang điều trị bằng hormon tăng trưởng. Trong thử nghiệm lâm sàng chính, tính hiệu quả không được thể hiện và độ an toàn không được thiết lập. Do anastrozol làm giảm mức estradiol, anastrozol không nên sử dụng ở bé gái thiếu hormon tăng trưởng đang điều trị bằng hormon tăng trưởng. Chưa có dữ liệu về độ an toàn lâu dài ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa sẵn có.

Mẫn cảm với lactose

Sản phẩm này chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về gen di truyền không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hay không hấp thụ glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Anastrozol có thể gây độc cho thai, tuy nhiên trong một số trường hợp cụ thể (tính mạng bị đe dọa, không dùng được các thuốc khác hoặc thuốc khác không có tác dụng) có thể phải dùng mặc dù có nguy cơ cho thai. Phải thông báo cho bệnh nhân mang thai hoặc mang thai trong thời gian trị liệu biết các nguy cơ đối với thai cho thuốc.

Không có dữ liệu về việc sử dụng anastrozol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính tới khả năng sinh sản. Anastrozol chống chỉ định trong thai kỳ (xem mục Chống chỉ định).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về việc sử dụng anastrozol trong thời kỳ cho con bú. Anastrozol chống chỉ định dùng cho người đang cho con bú (xem mục Chống chỉ định).



Khả năng sinh sản

Tác dụng của anastrozol tới khả năng sinh sản của con người chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính tới khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Anastrozol khó có khả năng ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân cần lưu ý là anastrozol có thể gây suy nhược và mất ngủ vì vậy cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc nếu các triệu chứng này kéo dài.

Tương tác thuốc

Anastrozol ức chế CYPs 1A2, 2C8/9 và 3A4 *in vitro*. Các nghiên cứu lâm sàng với antipyrin và warfarin cho thấy anastrozol liều 1 mg không gây ức chế đáng kể tới sự chuyển hóa của antipyrin và R- và S-warafin cho thấy việc dùng kết hợp anastrozol với các dược phẩm khác do các enzym CYP làm trung gian không gây tương tác dược lâm sàng đáng kể.

Các enzym làm trung gian chuyển hóa anastrozol chưa được nhận biết. Cimetidin, một chất ức chế các enzym CYP yếu và không điển hình, không tác động tới nồng độ huyết tương. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP mạnh chưa được biết đến.

Một tổng kết dữ liệu của thử nghiệm lâm sàng về độ an toàn không cho thấy bằng chứng của sự tương tác đáng kể về mặt lâm sàng ở những bệnh nhân vừa điều trị bằng anastrozol vừa sử dụng các dược phẩm theo đơn thông dụng khác. Không có sự tương tác đáng kể về mặt lâm sàng với biphosphonat (xem mục Đặc tính dược động học).

Nên tránh việc sử dụng tamoxifen hoặc các liệu pháp có chứa estrogen cùng với anastrozol bởi nó có thể làm giảm tác dụng dược lý (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Danh sách sau thể hiện các tác dụng không mong muốn ghi nhận được từ các thử nghiệm lâm sàng, các nghiên cứu sau khi đưa ra thị trường hoặc các báo cáo phát sinh. Trừ khi được chú thích cụ thể, tần suất của các tác dụng không mong muốn được tính toán từ số lượng cáctác dụng không mong muốn được báo cáo trong một nghiên cứu lớn giai đoạn III thực hiện ở 9.366 phụ nữ mãn kinh bị ung thư vú có thể phẫu thuật và được điều trị hỗ trợ trong 5 năm (Dùng anastrozol, tamoxifen riêng lẻ hoặc dùng phối hợp [Nghiên cứu ATAC]).

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây được xếp loại dựa trên tần suất và hệ cơ quan. Xếp theo tần suất được định nghĩa dựa theo qui ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), và rất hiếm

gặp (<1/10.000). Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là đau đầu, bốc hỏa, buồn nôn, mẩn ngứa, đau khớp, cứng khớp, viêm khớp và suy nhược thần kinh.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: phổ biến: chán ăn, dư cholesterol huyết; không phổ biến: tăng canxi huyết (có kèm theo tăng hormone cận giáp hoặc không).

Rối loạn hệ thống thần kinh: rất phổ biến: đau đầu; phổ biến: buồn ngủ, hội chứng ống cổ tay*, rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm, mất vị giác và biến đổi vị giác).

Rối loạn mạch: rất phổ biến: bốc hỏa.

Rối loạn đường tiêu hóa: rất phổ biến: buồn nôn; phổ biến: tiêu chảy, nôn.

Rối loạn gan-mật: phổ biến: tăng photphataza kiềm, tăng men ALT và AST; không phổ biến: tăng men GGT và viêm gan bilirubin.

Rối loạn da và mô dưới da: rất phổ biến: mẩn ngứa; phổ biến: rụng tóc, phản ứng dị ứng; không phổ biến: mề đay; hiếm: ban đỏ ở nhiều dạng, sốc phản vệ, viêm mạch da (bao gồm một số báo cáo về ban xuất huyết Henoch-Schönlein)**; rất hiếm: hội chứng phù mạch Stevens-Johnson.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: rất phổ biến: đau khớp/cứng khớp, viêm khớp, loãng xương; phổ biến: đau xương, đau cơ; không phổ biến: ngón tay cò súng.

Rối loạn hệ thống sinh sản và vú: phổ biến: khô âm đạo, chảy máu âm đạo***.

Các rối loạn chung và các tình trạng ở vị trí thực hiện điều trị: rất phổ biến: suy nhược thần kinh.

*Các trường hợp được báo cáo gặp phải Hội chứng ống cổ tay khi điều trị bằng anastrozol trong các thử nghiệm lâm sàng nhiều hơn so với điều trị bằng tamoxifen. Tuy nhiên, hầu hết các trường hợp xảy ra ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao tiến triển tình trạng này.

**Do bệnh viêm mạch da và ban xuất huyết Henoch-Schönlein không được theo dõi trong nghiên cứu ATAC, tần suất xảy ra các trường hợp này được coi là "Hiếm" ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$) dựa trên điểm giá trị dự kiến tậ nhất.

***Chảy máu âm đạo được báo cáo xảy ra phổ biến, chủ yếu ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển trong những tuần đầu tiên sau khi thay đổi từ liệu pháp hormon đang dùng sang điều trị bằng anastrozol. Nếu còn tiếp tục chảy máu, cần đánh giá kiểm tra sâu hơn.

Bảng dưới đây cho thấy tần suất của các tác dụng không mong muốn đã nêu trên trong nghiên cứu ATAC sau khi theo dõi trung bình 68 tháng, không kể tới nguyên nhân, được báo cáo từ các bệnh nhân điều trị thử nghiệm và tới 14 ngày sau khi ngừng điều trị thử nghiệm.

• **Bảng 1 Nghiên cứu ATAC về tác dụng không mong muốn được đề cập**

Tác dụng không mong muốn	Anastrozol (N=3.092)	Tamoxifen (N=3.094)
Bốc hỏa	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Đau/cứng khớp	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tâm trạng rối loạn	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Mệt mỏi/suy nhược thần kinh	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Buồn nôn và nôn	393 (12,7%)	384 (12,4%)



Gãy xương	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Gãy xương cột sống, háng hay cổ tay/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Gãy xương cổ tay/Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Gãy xương cột sống	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Gãy xương háng	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Dục thủy tinh thể	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Chảy máu âm đạo	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Bệnh tim do thiếu máu cục bộ	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Teo hẹp động mạch vành tim	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Nhồi máu cơ tim	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Rối loạn động mạch vành tim	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Thiếu máu cơ tim	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Chảy dịch âm đạo	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Huyết khối tĩnh mạch	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu bao gồm cả tắc mạch phổi	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Thiếu máu não cục bộ	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Ung thư nội mạc tử cung	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Tỉ lệ gãy xương khoảng 22/1.000 đối với nhóm sử dụng anastrozol và 15/1.000 đối với nhóm sử dụng tamoxifen qua các năm sau một thời gian theo dõi trung bình là 68 tháng. Tỉ lệ gãy xương do anastrozol gây ra được theo dõi tương đồng với nhóm bệnh nhân ở độ tuổi mãn kinh. Tỷ lệ mắc loãng xương mới là 10,5% ở bệnh nhân điều trị bằng anastrozol và 7,3% ở bệnh nhân điều trị tamoxifen.

Chưa xác định được tỉ lệ gãy xương và loãng xương trong nghiên cứu ATAC ở bệnh nhân điều trị bằng anastrozol có phải là do một tác dụng bảo vệ của tamoxifen, hay một tác dụng cụ thể nào của anastrozol, hay cả hai.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Không có nhiều kinh nghiệm lâm sàng về việc vô ý sử dụng thuốc quá liều. Nghiên cứu ở động vật cho thấy anastrozol có độc tính cấp tính thấp. Các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với các liều anastrozol khác nhau, tới 60 mg trong một liều cho các nam bệnh nhân tình nguyện khỏe mạnh và tới 10 mg mỗi ngày cho nữ bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển đã mãn kinh, các liều này đều được

hấp thu tốt. Mức liều anastrozol có thể gây ra các triệu chứng đe dọa tính mạng chưa được xác định. Không có thuốc giải độc đặc trị khi quá liều và điều trị dựa trên triệu chứng.

Để xử trí khi quá liều, cần để ý các tác nhân khác nhau có thể được sử dụng trong quá trình xử trí. Có thể kích thích nôn ra nếu bệnh nhân còn tỉnh táo. Lọc máu có thể có ích bởi anastrozol không gắn nhiều với protein. Chăm sóc hỗ trợ chung, bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn thường xuyên và quan sát bệnh nhân chặt chẽ.

Đặc tính dược lực học

Nhóm liệu pháp dược học: Các chất ức chế enzym, mã ATC: L02B G03

Cơ chế hoạt động và tác dụng dược động học

Anastrozol là một chất ức chế mạnh aromatase thuộc nhóm không steroid. Ở phụ nữ mãn kinh, estradiol được sản sinh chủ yếu từ sự chuyển hóa androstenedion thành estron thông qua enzym aromatase tổng hợp trong các mô ngoại vi. Sau đó estron sẽ biến thành estradiol. Giảm mức tuần hoàn estradiol đã được chứng minh đem lại lợi ích ở phụ nữ ung thư vú. Đối với phụ nữ mãn kinh, liều dùng 1mg anastrozol sản sinh ra chất ức chế estradiol lớn hơn 80% trong khi thử nghiệm.

Anastrozol không có hoạt động của nội tiết tố progestogen, androgen, hay estrogen.

Liều anastrozol hàng ngày lên tới 10mg không có ảnh hưởng tới việc tiết cortisol hay aldosteron, được đo lường trước và sau khi thử nghiệm ACTH. Do đó không cần bổ sung corticoid.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Anastrozol hấp thu nhanh và nồng độ huyết tương tối đa thường xảy ra trong vòng hai giờ sau khi dùng (uống thuốc lúc đói). Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ một chút nhưng không làm tăng độ hấp thu. Thay đổi nhỏ trong tốc độ hấp thu không làm ảnh hưởng đáng kể tới tác dụng của thuốc về mặt lâm sàng với nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định khi sử dụng liều anastrozol dạng viên một lần một ngày. Nồng độ huyết tương anastrozol ở trạng thái ổn định đạt khoảng 90 tới 95% sau 7 ngày dùng, và tích tụ gấp 3 tới 4 lần. Không có bằng chứng về việc phụ thuộc vào thời gian hay liều dùng của các chỉ số dược động học của anastrozol.

Dược động học của anastrozol không phụ thuộc vào tuổi của phụ nữ mãn kinh.

Phân bố

Anastrozol chỉ gắn với protein huyết tương 40%.

Thải trừ

Anastrozol bị thải trừ chậm với thời gian bán hủy từ 40 đến 50 giờ. Anastrozol chuyển hóa mạnh ở phụ nữ mãn kinh với chưa đến 10% liều dùng được thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi trong

vòng 72 giờ sau khi dùng thuốc. Chuyển hóa anastrozol xảy ra do khử alky hóa N, hydroxyl hóa và glucuronat hóa. Các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Triazol, chất chuyển hóa chính trong huyết tương, không gây ức chế aromatase.

Suy thận hoặc suy gan

Độ thanh thải (CL/F) của anastrozol, sau khi uống, thường thấp hơn khoảng 30% ở những tình nguyện viên thử nghiệm có độ xơ gan ổn định so với những người đối chứng (Nghiên cứu 1033IL/0014). Tuy nhiên, nồng độ huyết tương anastrozol ở những tình nguyện viên bị xơ gan nằm trong khoảng quan sát thấy ở những đối tượng bình thường trong các thử nghiệm khác. Trong các thử nghiệm đánh giá hiệu quả dài hạn, kết quả cho thấy nồng độ huyết tương anastrozol ở bệnh nhân suy gan nằm trong khoảng nồng độ huyết tương anastrozol ở các bệnh nhân không bị suy gan.

Độ thanh thải (CL/F) của anastrozol, sau khi uống, không thay đổi ở các tình nguyện viên thử nghiệm bị tổn thương thận nặng (GFR <30ml/phút) trong Nghiên cứu 1033IL/0018, phù hợp với thực tế là anastrozol bị thải trừ chủ yếu do chuyển hóa. Trong các thử nghiệm đánh giá hiệu quả dài hạn, kết quả cho thấy nồng độ huyết tương anastrozol ở bệnh nhân suy thận nằm trong khoảng nồng độ huyết tương anastrozol ở các bệnh nhân không bị suy thận. Ở bệnh nhân bị suy thận nặng, việc sử dụng anastrozol cần thận trọng (xem mục Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Bệnh nhân nhi

Ở trẻ nam tuổi dậy thì tuyến vú (10-17 tuổi), anastrozol hấp thu nhanh, phân bố rộng, và thải trừ chậm với thời gian bán hủy khoảng 2 ngày. Độ thanh thải anastrozol thấp hơn ở bé gái (3-10 tuổi) so với các bé trai lớn tuổi hơn và phơi nhiễm cao hơn. Ở bé gái anastrozol được phân bố rộng và chậm thải trừ.

Quy cách đóng gói

Hộp carton chứa 3 vỉ x 10 viên.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng. Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Tiêu chuẩn cơ sở sản xuất.

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

M/s. Hetero Labs Limited, Unit-VI, Sy.No.410 & 411, TSIIC Formulation SEZ, Pollepally Village, Jadcherla Mandal, Mahabubnagar District, Telangana, Ấn-độ.

