



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG: (Nội dung gồm 13 trang)

ANOTAR®

VIÊN NANG MỀM

GMP - WHO

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nang mềm chứa:

Thành phần dược chất: Dutasterid..... 0,5 mg

Thành phần tá dược: Glycerol monocaprylocaprate, Butyl hydroxy toluen, Gelatin bloom 150, Glycerin, Titan dioxyd, Oxyd sắt vàng, Vanilin, Lysin hydroclorid, Acid citric khan, Nước tinh khiết.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nang mềm.

Viên nang mềm, hình trứng, màu vàng nhạt. Bên trong chứa dung dịch thuốc không màu đến vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH:

ANOTAR được chỉ định để điều trị và phòng ngừa sự tiến triển của bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH - Benign Prostatic Hyperplasia) thông qua việc làm giảm triệu chứng, giảm kích thước (thể tích) tuyến tiền liệt, cải thiện lưu thông nước tiểu và giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR - Acute Urinary Retention) cũng như giảm nhu cầu phẫu thuật liên quan đến BPH.

Ngoài ra, ANOTAR cũng được kết hợp với tamsulosin là một thuốc chẹn alpha để điều trị và phòng ngừa sự tiến triển của bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH) thông qua việc làm giảm triệu chứng, giảm kích thước tuyến tiền liệt, cải thiện lưu thông nước tiểu và giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) cũng như nhu cầu phẫu thuật liên quan đến BPH.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Người lớn (bao gồm người cao tuổi):

Liều khuyến cáo: 1 viên/ lần x 1 lần/ ngày, trong ít nhất 6 tháng.

Bệnh nhân có thể có đáp ứng sớm hơn, nhưng cần duy trì thời gian sử dụng thuốc theo khuyến cáo để đạt hiệu quả điều trị như mong muốn.

Trong điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, có thể dùng ANOTAR đơn trị liệu hoặc kết hợp với thuốc chẹn alpha tamsulosin (0,4 mg).

Suy thận:

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasterid. Tuy nhiên, không cần chỉnh liều dutasterid ở bệnh nhân suy thận (xem mục *Dược động học*).

Suy gan:

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasterid (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược động học*).



Cách dùng:

Uống nguyên viên thuốc với nước. Không nên nhai hoặc mở nang ra vì tiếp xúc với chất chứa trong nang có thể gây kích ứng niêm mạc miệng - hầu họng. Có thể uống thuốc trong hay ngoài bữa ăn.

- Trường hợp quên uống một liều thuốc: Bỏ qua liều đã quên và tiếp tục sử dụng thuốc theo lịch trình. Không uống liều gấp đôi để bổ sung cho liều đã quên.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

- Dutasterid được hấp thu qua da, do đó phụ nữ và trẻ em nên tránh tiếp xúc với các viên ANOTAR bị rò rỉ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*). Nếu tiếp xúc với viên nang mềm bị rò rỉ nên ngay lập tức rửa vùng da tiếp xúc với xà phòng và nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với dutasterid, các chất ức chế 5-alpha-reductase khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem mục *Thành phần công thức thuốc*).
- Phụ nữ và trẻ em (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Ung thư tuyến tiền liệt:

- Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm trên hơn 8.000 nam giới từ 50 đến 75 tuổi với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt trước đó âm tính và giá trị kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA-Prostate Specific Antigen) ban đầu trong khoảng 2,5 ng/ mL và 10,0 ng/ mL (nghiên cứu REDUCE), 1.517 nam giới đã được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ mắc mới ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8 - 10 ở nhóm dùng thuốc chứa dutasterid 0,5 mg (n = 29; 0,9%) cao hơn so với nhóm dùng giả dược (n = 19; 0,6%). Không tăng tỷ lệ mắc mới ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 5 - 6 hoặc 7 - 10. Không thiết lập được mối liên hệ nhân quả giữa thuốc chứa dutasterid 0,5 mg và ung thư tuyến tiền liệt cấp độ ác tính cao. Vẫn chưa biết tầm quan trọng trên lâm sàng của sự mất cân bằng về số lượng. Nam giới dùng dutasterid nên được đánh giá thường xuyên về nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt kể cả thử nghiệm PSA.
- Trong một nghiên cứu theo dõi bổ sung trong 2 năm trên những bệnh nhân ban đầu từ nghiên cứu hóa dự phòng bằng thuốc dutasterid (REDUCE), một tỷ lệ thấp mắc mới ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán ở nhóm dùng dutasterid (n = 14; 1,2%) và nhóm dùng giả dược (n = 7; 0,7%), trong đó không có trường hợp mới nào được xác định mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8 - 10.
- Theo dõi kết quả của một nghiên cứu hóa dự phòng bằng thuốc ức chế 5-alpha-reductase (5-ARI) khác (finasterid) trong 18 năm cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa finasterid và giả dược về tỷ lệ sống còn toàn bộ (HR 1,02; khoảng tin cậy 95% 0,97 - 1,08) hoặc tỷ lệ sống sót sau khi chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (HR 1,01; khoảng tin cậy 95% 0,85 - 1,20).

Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA-Prostate Specific Antigen):

- Nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh là một thành phần quan trọng trong quá trình sàng lọc để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt.
- Dutasterid gây giảm lượng PSA trung bình trong huyết thanh khoảng 50% sau 6 tháng điều trị.



Bệnh nhân nên đánh giá lại giá trị PSA sau 6 tháng điều trị với dutasterid và theo dõi thường xuyên giá trị này sau đó. Bất kỳ sự tăng PSA nào từ mức PSA thấp nhất được xác nhận trong khi đang dùng dutasterid, có thể là dấu hiệu của ung thư tuyến tiền liệt hoặc sự không tuân thủ điều trị với dutasterid và nên được đánh giá cẩn thận, ngay cả khi các giá trị này vẫn nằm trong giới hạn bình thường của nam giới không dùng chất 5-ARI. Để đánh giá được giá trị PSA ở bệnh nhân dùng dutasterid, nên tìm các giá trị PSA trước đó để so sánh.

- Điều trị với dutasterid không gây ảnh hưởng đến việc sử dụng PSA như một công cụ giúp chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt sau khi giá trị cơ bản mới đã được thiết lập.
- Mức PSA huyết thanh toàn phần trở về giá trị cơ bản trong vòng 6 tháng sau khi ngừng điều trị.
- Tỷ lệ giữa PSA tự do và PSA toàn phần vẫn hằng định ngay cả dưới tác động của dutasterid. Nếu các bác sĩ muốn sử dụng phần trăm PSA tự do như một biện pháp hỗ trợ để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới đang dùng liệu pháp ANOTAR thì không cần điều chỉnh giá trị này.
- Nên thăm khám trực tràng bằng ngón tay cũng như tiến hành các đánh giá khác để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt trước khi dùng dutasterid và sau đó nên kiểm tra định kỳ.

Các biến cố bất lợi về tim mạch:

- Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, tỉ lệ mắc mới suy tim (một thuật ngữ tổ hợp của các biến cố đã được báo cáo, chủ yếu gồm suy tim và suy tim sung huyết) ở những bệnh nhân dùng phối hợp thuốc chứa dutasterid 0,5 mg và một thuốc chẹn alpha, chủ yếu là tamsulosin, cao hơn so với những bệnh nhân không dùng liệu pháp phối hợp. Trong hai thử nghiệm này, tỉ lệ mắc mới suy tim thấp ($\leq 1\%$) và khác nhau giữa các nghiên cứu. Không quan sát thấy sự mất cân bằng trong tỉ lệ mắc mới các biến cố bất lợi về tim mạch nói chung trong cả hai thử nghiệm. Không thiết lập được mối liên hệ nhân quả nào giữa thuốc chứa dutasterid 0,5 mg (đơn trị liệu hay phối hợp với một thuốc chẹn alpha) và suy tim.
- Trong một phân tích tổng hợp của 12 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược hoặc với thuốc so sánh ($n = 18.802$) nhằm đánh giá các nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi về tim mạch khi sử dụng thuốc chứa dutasterid 0,5 mg (bằng cách so sánh với các nhóm đối chứng), phát hiện thấy sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nhưng không nhất quán về nguy cơ suy tim (RR 1,05; khoảng tin cậy 95% 0,71 - 1,57), nhồi máu cơ tim cấp (RR 1,00; khoảng tin cậy 95% 0,77 - 1,30) hoặc đột quỵ (RR 1,20; khoảng tin cậy 95% 0,88 - 1,64).

Ung thư vú:

- Hiếm có báo cáo về ung thư vú ở nam giới trên những bệnh nhân đang dùng thuốc chứa 0,5 mg dutasterid trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ cho thấy không gia tăng nguy cơ phát triển ung thư vú ở nam giới khi sử dụng những chất 5-ARI. Bác sĩ cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo kịp thời bất kỳ thay đổi nào ở mô tuyến vú như khối u hoặc núm vú tiết dịch.

Viên nang bị rò rỉ:

- Dutasterid được hấp thu qua da, do đó phụ nữ và trẻ em nên tránh tiếp xúc với các viên ANOTAR bị rò rỉ (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*). Nếu tiếp xúc với viên nang mềm bị rò rỉ nên rửa vùng da tiếp xúc với xà phòng và nước ngay lập tức.



Suy gan:

Ảnh hưởng của suy gan đối với dược động học của dutasterid chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng ANOTAR cho các bệnh nhân mắc bệnh gan vì dutasterid được chuyển hóa rộng rãi và có thời gian bán thải từ 3 đến 5 tuần (xem mục *Liều dùng - Cách dùng và Dược động học*).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Khả năng sinh sản:

Ảnh hưởng của dutasterid 0,5 mg/ ngày trên các đặc điểm của tinh dịch đã được đánh giá trên người tình nguyện khỏe mạnh tuổi từ 18 đến 52 (n = 27 với dutasterid, n = 23 với giả dược) trong suốt 52 tuần điều trị và 24 tuần theo dõi sau điều trị. Vào tuần thứ 52, tỉ lệ giảm trung bình so với ban đầu ở nhóm dùng dutasterid đối với các thông số về tổng số lượng tinh trùng, thể tích tinh dịch và độ di động của tinh trùng lần lượt là 23%, 26% và 18%, kết quả này đã được hiệu chỉnh với những thay đổi so với ban đầu của nhóm giả dược. Nồng độ và hình dạng tinh trùng không bị ảnh hưởng. Sau 24 tuần theo dõi, nhóm dutasterid có tỉ lệ phần trăm trung bình số lượng tinh trùng vẫn thấp hơn 23% so với ban đầu. Trong khi giá trị trung bình của tất cả các thông số về tinh dịch ở mọi thời điểm đều duy trì trong khoảng bình thường và không chạm đến mức tiêu chuẩn định trước về thay đổi có ý nghĩa lâm sàng (30%), có 2 bệnh nhân trong nhóm dutasterid có số lượng tinh trùng giảm hơn 90% so với ban đầu sau 52 tuần, có hồi phục một phần sau 24 tuần theo dõi. Chưa biết rõ ý nghĩa lâm sàng tác động của dutasterid trên các đặc điểm của tinh dịch đối với khả năng sinh sản của từng người bệnh.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chống chỉ định dùng dutasterid cho phụ nữ. Không tiến hành nghiên cứu dutasterid ở phụ nữ do số liệu tiền lâm sàng gợi ý rằng sự ức chế lượng dihydrotestosteron tuần hoàn có thể ức chế sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài ở bào thai con trai khi người mẹ phơi nhiễm với dutasterid.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa biết dutasterid có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Dựa vào các đặc tính dược động học và dược lực học của dutasterid thì việc điều trị bằng dutasterid không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

- Các nghiên cứu chuyển hóa thuốc *in vitro* cho thấy dutasterid được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 ở người. Do đó, nồng độ dutasterid trong máu có thể tăng lên khi có sự hiện diện của các chất ức chế CYP3A4.
- Số liệu nghiên cứu giai đoạn II cho thấy giảm thanh thải dutasterid khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 như verapamil (37%) và diltiazem (44%). Ngược lại, không thấy giảm thanh thải khi dùng đồng thời dutasterid với amlodipin hay chất đối kháng kênh canxi khác. Giảm thanh thải và dẫn đến tăng phơi nhiễm với dutasterid khi có sự hiện diện của các chất ức chế CYP3A4 thường không có ý nghĩa lâm sàng do phạm vi an toàn rộng (bệnh nhân đã được sử dụng liều gấp 10 lần liều khuyến cáo trong 6 tháng), do đó không cần điều chỉnh liều.
- Trong thử nghiệm *in vitro*, dutasterid không được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP1A2,



- CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 và CYP2D6 của cytochrom P450 ở người.
- Dutasterid không ức chế các enzym chuyển hóa thuốc của cytochrom P450 ở người trong thử nghiệm *in vitro* cũng như không gây cảm ứng các isoenzym CYP1A, CYP2B và CYP3A của cytochrom P450 ở chuột cống và chó trên thử nghiệm *in vivo*.
 - Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng dutasterid không thể chỗi warfarin, diazepam, acenocoumarol, phenprocoumon hay phenytoin trong liên kết với protein huyết tương, các hợp chất loại này cũng không thay thế dutasterid. Kết quả thử nghiệm về tương tác thuốc ở người với các hợp chất bao gồm tamsulosin, terazosin, warfarin, digoxin và cholestyramin cho thấy không có những tương tác có ý nghĩa lâm sàng về dược lực học và dược động học.
 - Mặc dù chưa tiến hành nghiên cứu tương tác đặc hiệu với các hợp chất khác nhưng khoảng 90% đối tượng trong các nghiên cứu lớn giai đoạn III đã uống dutasterid đồng thời với các thuốc khác. Không có các tương tác bất lợi có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong các thử nghiệm lâm sàng khi dutasterid được dùng đồng thời với các thuốc giảm lipid máu, các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), các chất chẹn beta-adrenergic, các thuốc chẹn kênh canxi, các corticosteroid, các thuốc lợi tiểu, các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), các thuốc ức chế phosphodiesterase loại V và các kháng sinh nhóm quinolon.

Tương kỵ của thuốc:

Do chưa có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng:

Dutasterid 0,5 mg dùng đơn trị liệu đối với BPH:

Trong 3 nghiên cứu giai đoạn III, có đối chứng với giả dược, các tác dụng không mong muốn có liên quan đến thuốc theo đánh giá của nghiên cứu viên (với tỷ lệ $\geq 1\%$) xảy ra phổ biến hơn khi dùng dutasterid so với dùng giả dược.

Tác dụng không mong muốn của thuốc	Tỷ lệ gặp trong năm điều trị thứ nhất		Tỷ lệ gặp trong năm điều trị thứ hai	
	Giả dược (n = 2.158)	Dutasterid 0,5 mg (n = 2.167)	Giả dược (n = 1.736)	Dutasterid 0,5 mg (n = 1.744)
Bất lực ¹	3%	6%	1%	2%
Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục ¹	2%	4%	<1%	<1%
Rối loạn phóng tinh ¹	<1%	2%	<1%	<1%
Các rối loạn về vú ở nam giới ²	<1%	1%	<1%	1%

¹ Những tác dụng không mong muốn về tình dục liên quan đến việc điều trị với dutasterid (kể cả đơn trị liệu và phối hợp với tamsulosin). Các tác dụng không mong muốn này có thể kéo dài sau khi ngừng điều trị. Chưa biết vai trò của dutasterid trong việc kéo dài các tác dụng không mong muốn này.

² Bao gồm nhạy đau vú và vú to.



Không có sự thay đổi rõ ràng về hồ sơ tác dụng không mong muốn của thuốc trong các nghiên cứu mở nhãn mở rộng sau 2 năm.

Điều trị phối hợp dutasterid 0,5 mg và tamsulosin 0,4 mg đối với BPH:

Các tác dụng không mong muốn có liên quan đến thuốc theo đánh giá của nghiên cứu viên (với tỷ lệ mắc tích lũy $\geq 1\%$) trong một nghiên cứu so sánh đơn trị liệu và phối hợp trị liệu của Dutasterid 0,5 mg và Tamsulosin 0,4 mg dùng một lần/ ngày trong 4 năm được ghi nhận như sau:

Tác dụng không mong muốn của thuốc	Tỷ lệ mắc trong thời gian điều trị			
	Năm 1	Năm 2	Năm 3	Năm 4
Phối hợp ³ (n)	(n = 1.610)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)
Dutasterid	(n = 1.623)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
Tamsulosin	(n = 1.611)	(n = 1.468)	(n = 1.281)	(n = 1.112)
Bất lực ⁴				
Phối hợp ³	6%	2%	<1%	<1%
Dutasterid	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	1%	<1%	1%
Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục ⁴				
Phối hợp ³	5%	<1%	<1%	0%
Dutasterid	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosin	2%	<1%	<1%	<1%
Rối loạn phóng tinh ⁴				
Phối hợp ³	9%	1%	<1%	<1%
Dutasterid	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	<1%	<1%	<1%
Rối loạn về vú ở nam giới ⁵				
Phối hợp ³	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasterid	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosin	<1%	<1%	<1%	0%
Chóng mặt				
Phối hợp ³	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasterid	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	1%	<1%	<1%	0%

³ Phối hợp = Dutasterid 0,5 mg x 1 lần/ ngày + Tamsulosin 0,4 mg x 1 lần/ ngày.

⁴ Những tác dụng không mong muốn về tình dục liên quan đến việc điều trị với dutasterid (kể cả đơn trị liệu và phối hợp với tamsulosin). Các tác dụng không mong muốn này có thể kéo dài sau khi ngừng điều trị. Chưa biết vai trò của dutasterid trong việc kéo dài các tác dụng không mong muốn này.

⁵ Bao gồm nhạy đau vú và vú to.

Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc:

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR - Adverse drug reaction) liệt kê dưới đây được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: Rất phổ biến



(ADR > 1/10), phổ biến ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), không phổ biến ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$), kể cả các báo cáo riêng lẻ. Các loại tần suất xác định từ dữ liệu sau khi lưu hành thuốc được xem như tỷ lệ báo cáo hơn là tần suất thật sự.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Rất hiếm gặp: Phản ứng dị ứng, bao gồm phát ban, ngứa, mày đay, phù khu trú và phù mạch.

Rối loạn tâm thần:

Rất hiếm gặp: Trạng thái trầm cảm.

Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: Rụng lông (chủ yếu rụng lông trên cơ thể), chứng rụng lông tóc.

Rối loạn trên hệ sinh sản và vú:

Rất hiếm gặp: Đau tinh hoàn và sưng tinh hoàn.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Những nghiên cứu trên người tình nguyện sử dụng các liều đơn dutasterid lên đến 40 mg/ ngày (gấp 80 lần liều điều trị) trong 7 ngày cho thấy không có nguy cơ đáng kể về tính an toàn. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khi cho bệnh nhân dùng liều 5 mg mỗi ngày trong 6 tháng, không thấy có thêm tác dụng không mong muốn nào ngoài những tác dụng không mong muốn đã gặp ở liều điều trị 0,5 mg.

Cách xử trí:

Do không có thuốc giải độc đặc hiệu cho dutasterid nên trong trường hợp nghi ngờ quá liều thì nên tiến hành điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế testosterone-5-alpha-reductase.

Mã ATC: G04CB02.

Dutasterid là chất ức chế kép 5-alpha-reductase. Dutasterid ức chế isoenzym 5-alpha-reductase cả loại 1 và loại 2, là những enzym chịu trách nhiệm biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT). DHT là androgen đóng vai trò chính trong sự tăng sản mô tuyến tiền liệt.

Hiệu quả trên DHT/ Testosterone:

Khi dùng dutasterid 0,5 mg hàng ngày, tác dụng tối đa làm giảm DHT phụ thuộc vào liều dùng và được quan sát thấy trong 1 - 2 tuần dùng thuốc. Sau 1 tuần và 2 tuần dùng dutasterid 0,5 mg với liều 0,5 mg mỗi ngày, trung vị nồng độ của DHT trong huyết thanh giảm tương ứng khoảng 85% và 90%.

Những bệnh nhân BPH dùng dutasterid mỗi ngày 0,5 mg thì trung vị giảm của DHT là 94% ở 1 năm và 93% ở 2 năm, trung vị tăng của lượng testosterone trong huyết thanh là 19% ở cả 1 và 2 năm. Điều này là hệ quả được dự đoán trước của tác dụng ức chế 5-alpha-reductase và không gây ra bất kỳ tác dụng không mong muốn đã biết nào.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

- Viên nang mềm dutasterid được dùng đường uống. Sau khi uống liều đơn 0,5 mg, nồng độ đỉnh



trong huyết tương của dutasterid đạt được sau 1 đến 3 giờ.

Sinh khả dụng tuyệt đối ở người khoảng 60% so với truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Sinh khả dụng của dutasterid không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố:

Số liệu dược động học sau khi uống liều đơn và liều nhắc lại cho thấy dutasterid có thể tích phân bố lớn (300 đến 500 L). Dutasterid liên kết cao với protein huyết tương (> 99,5%).

- Sau khi uống liều hàng ngày, nồng độ dutasterid trong huyết thanh đạt được 65% nồng độ ổn định sau 1 tháng và khoảng 90% sau 3 tháng. Nồng độ ổn định trong huyết thanh (C_{ss}) khoảng 40 nanogram/ mL đạt được sau 6 tháng dùng thuốc với liều 0,5 mg một lần mỗi ngày. Tương tự như trong huyết thanh, nồng độ dutasterid trong tinh dịch đạt được trạng thái ổn định sau 6 tháng. Sau 52 tuần điều trị, nồng độ dutasterid trong tinh dịch trung bình là 3,4 nanogram/ mL (0,4 đến 14 nanogram/ mL). Dutasterid từ huyết thanh đi vào tinh dịch trung bình là 11,5%.

Biến đổi sinh học:

- *In vitro*, dutasterid được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 ở người thành 2 chất chuyển hóa phụ dạng monohydroxylat, nhưng không bị chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 hay CYP2D6.
- Trong huyết thanh người, sau những liều để đạt được sự ổn định, đánh giá bằng phương pháp khối phổ đã phát hiện được dutasterid dưới dạng không biến đổi, 3 chất chuyển hóa chính (4'-hydroxydutasterid, 1,2-dihydrodutasterid và 6-hydroxydutasterid) và 2 chất chuyển hóa phụ (6,4'-dihydroxydutasterid và 15-hydroxydutasterid). Cũng phát hiện được 5 chất chuyển hóa của dutasterid trong huyết thanh người ở huyết thanh chuột cống, tuy nhiên vẫn chưa biết hóa học lập thể của nhóm hydroxyl gắn tại vị trí 6 và 15 trong chất chuyển hóa ở người và chuột cống.

Thải trừ:

- Dutasterid được chuyển hóa rộng rãi. Sau khi uống dutasterid 0,5 mg/ ngày để đạt được nồng độ ổn định ở người, 1,0% đến 15,4% (trung bình 5,4%) liều uống được bài tiết vào phân dưới dạng dutasterid. Phần còn lại của liều được bài tiết vào phân dưới dạng 4 chất chuyển hóa chính với tỷ lệ là 39%, 21%, 7% và 7% đối với mỗi chất liên quan đến thuốc và 6 chất chuyển hóa phụ (dưới 5% mỗi chất).
- Chỉ một lượng rất nhỏ dutasterid không biến đổi (dưới 0,1% liều dùng) được tìm thấy trong nước tiểu người.
- Với nồng độ điều trị, thời gian bán thải sau cùng của dutasterid là 3 đến 5 tuần.
- Vẫn xác định được nồng độ dutasterid trong huyết thanh (lớn hơn 0,1 ng/ mL) đến tận 4 - 6 tháng sau khi ngừng điều trị.

Tuyến tính/ không tuyến tính:

- Dược động học của dutasterid có thể được mô tả như là quá trình hấp thu bậc 1 và hai đường thải trừ song song, một đường bão hòa (phụ thuộc nồng độ) và một không bão hòa (không phụ thuộc vào nồng độ).
- Với nồng độ thấp trong huyết thanh (dưới 3 nanogram/ mL), dutasterid nhanh chóng được thải trừ bằng cả đường phụ thuộc nồng độ và không phụ thuộc nồng độ. Những liều đơn 5 mg hay thấp hơn cho thấy bằng chứng thải trừ nhanh và thời gian bán thải ngắn từ 3 đến 9 ngày.
- Với nồng độ trong huyết thanh cao hơn 3 nanogram/ mL, dutasterid được thải trừ chậm



(0,35 đến 0,58 L/ giờ) chủ yếu bằng thải trừ tuyến tính, không bão hòa với thời gian bán thải sau cùng 3 đến 5 tuần. Ở nồng độ điều trị, sau khi dùng liều nhắc lại 0,5 mg/ ngày, thanh thải chậm hơn chiếm ưu thế và thanh thải toàn thân là tuyến tính và không phụ thuộc nồng độ.

Người cao tuổi:

- Dược động học và dược lực học của dutasterid đã được đánh giá trên 36 người đàn ông khỏe mạnh ở độ tuổi từ 24 đến 87 sử dụng đơn liều 5 mg dutasterid. Phơi nhiễm của dutasterid, thể hiện bằng AUC và C_{max} , không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các nhóm tuổi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian bán thải ở nhóm người 50 đến 69 tuổi so với nhóm người trên 70 tuổi, là độ tuổi thường gặp BPH. Không quan sát thấy khác biệt về hiệu quả của thuốc khi đo lường bởi sự giảm DHT giữa các nhóm tuổi. Kết quả cho thấy không cần điều chỉnh liều dutasterid theo tuổi.

Suy thận:

- Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasterid. Tuy nhiên, đã phát hiện thấy dưới 0,1% liều uống dutasterid 0,5 mg ở trạng thái ổn định trong nước tiểu người, do đó không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan:

- Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasterid (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các nghiên cứu lâm sàng:

Liệu pháp đơn trị liệu dutasterid đối với BPH:

- Dutasterid 0,5 mg/ ngày hoặc giả dược đã được đánh giá trên 4.325 bệnh nhân nam bị phì đại tuyến tiền liệt (thể tích lớn hơn 30 cc) trong ba nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược, đa trung tâm kéo dài 2 năm về hiệu quả chính.
- Trên nam giới bị BPH, dutasterid 0,5 mg điều trị và ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh bằng cách làm giảm cả hai nguy cơ là bí tiểu cấp tính (AUR - Acute Urinary Retention) và nhu cầu can thiệp bằng phẫu thuật (SI - Surgical intervention) và bằng cách cải thiện có ý nghĩa thống kê các triệu chứng đường tiết niệu dưới (LUTS - Lower Urinary Tract Syptome), lưu lượng dòng tiểu tối đa (Q_{max}) và thể tích tuyến tiền liệt so với giả dược. Những cải thiện về LUTS, Q_{max} và thể tích tuyến tiền liệt đã được ghi nhận trong suốt 24 tháng, và LUTS và Q_{max} vẫn tiếp tục được cải thiện trong 2 năm tiếp theo trong các nghiên cứu mở nhãn mở rộng. Ngoài ra, sự giảm thể tích tuyến tiền liệt cũng được duy trì liên tục trong hơn 2 năm ở các nghiên cứu mở nhãn mở rộng.

Liệu pháp phối hợp dutasterid và tamsulosin đối với BPH:

- Dutasterid 0,5 mg/ ngày, tamsulosin 0,4 mg/ ngày hoặc kết hợp dutasterid 0,5 mg với tamsulosin 0,4 mg được đánh giá trên 4.844 đối tượng nghiên cứu nam giới bị phì đại tuyến tiền liệt (thể tích lớn hơn hoặc bằng 30 cc) trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, nhóm song song kéo dài hơn 4 năm. Tiêu chí chính về hiệu quả tại thời điểm sau 2 năm điều trị là mức độ cải thiện so với ban đầu trong thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế (IPSS - International Prostate Symptom Score).
- Sau 2 năm điều trị, liệu pháp phối hợp đã cho thấy sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh có ý nghĩa thống kê so với ban đầu trong thang điểm triệu chứng là -6,2 đơn vị. Mức độ cải thiện trung bình đã được hiệu chỉnh của thang điểm triệu chứng được quan sát trên từng trị liệu là -4,9



- đơn vị với dutasterid 0,5 mg và -4,3 đơn vị với tamsulosin. Mức độ cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh của lưu lượng dòng tiểu so với ban đầu là 2,4 mL/ giây với liệu pháp phối hợp, 1,9 mL/ giây với dutasterid 0,5 mg và 0,9 mL/ giây với tamsulosin. Mức độ cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh của các chỉ số ảnh hưởng BPH so với ban đầu là -2,1 với liệu pháp phối hợp, -1,7 với dutasterid 0,5 mg và -1,5 với tamsulosin.
- Sự giảm thể tích tuyến tiền liệt toàn bộ và thể tích vùng chuyển tiếp sau 2 năm điều trị bằng liệu pháp phối hợp là có ý nghĩa thống kê so với đơn trị liệu tamsulosin.
 - Tiêu chí chính về hiệu quả tại thời điểm sau 4 năm điều trị là thời gian cho đến khi xảy ra biến cố đầu tiên của bí tiểu cấp tính (AUR) hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH. Sau 4 năm điều trị, liệu pháp phối hợp làm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH (giảm 65,8% nguy cơ, $p < 0,001$ [95% CI 54,7% đến 74,1%]) so với đơn trị liệu tamsulosin. Tỷ lệ mắc bí tiểu cấp tính hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH ở năm thứ 4 là 4,2% đối với liệu pháp phối hợp và 11,9% đối với tamsulosin ($p < 0,001$). So với dutasterid 0,5 mg đơn trị liệu, liệu pháp phối hợp làm giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH khoảng 19,6%; sự khác biệt giữa các nhóm điều trị không đáng kể ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% đến 41,7%]). Tỷ lệ mắc bí tiểu cấp tính hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH ở năm thứ 4 là 4,2% đối với liệu pháp phối hợp và 5,2% đối với dutasterid 0,5 mg.
 - Sự tiến triển trên lâm sàng được định nghĩa là một tổ hợp các triệu chứng xấu đi (IPSS) và các biến cố liên quan đến BPH của bí tiểu cấp tính, tiểu không tự chủ, nhiễm khuẩn niệu (UTI) và suy thận. Sau 4 năm, liệu pháp phối hợp có liên quan đến tốc độ chậm tiến triển trên lâm sàng đáng kể có ý nghĩa thống kê so với tamsulosin ($p < 0,001$; 44,1% giảm nguy cơ [95% CI: 33,6% đến 53,0%]). Tốc độ tiến triển trên lâm sàng đối với liệu pháp phối hợp, tamsulosin và dutasterid 0,5 mg lần lượt là 12,6%; 21,5% và 17,8%.
 - Sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh có ý nghĩa thống kê trong thang điểm triệu chứng (IPSS) so với ban đầu được duy trì từ năm 2 đến năm 4. Tại thời điểm 4 năm, sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong thang điểm triệu chứng là -6,3 đơn vị đối với liệu pháp phối hợp, -5,3 đơn vị đối với dutasterid 0,5 mg đơn trị liệu và -3,8 đơn vị đối với tamsulosin đơn trị liệu.
 - Sau 4 năm điều trị, sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong lưu lượng dòng tiểu (Q_{max}) so với ban đầu là 2,4 mL/ giây đối với liệu pháp phối hợp, 2,0 mL/ giây đối với dutasterid 0,5 mg đơn trị liệu và 0,7 mL/ giây đối với tamsulosin đơn trị liệu. Cứ mỗi 6 tháng đánh giá một lần, từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 48 thì liệu pháp phối hợp cho sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong Q_{max} so với ban đầu lớn hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với tamsulosin. So với dutasterid 0,5 mg thì khi dùng liệu pháp phối hợp, sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong Q_{max} so với ban đầu không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,050$ ở tháng 48).
 - Đối với sự cải thiện các thông số về sức khỏe BII và Tình trạng sức khỏe liên quan đến BPH (BPH-related Health Status, BHS) tại 4 năm, liệu pháp phối hợp tốt hơn đáng kể ($p < 0,001$) so với tamsulosin đơn trị liệu và dutasterid 0,5 mg đơn trị liệu. Sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong BII so với ban đầu là -2,2 đơn vị đối với liệu pháp phối hợp, -1,8 đơn vị đối với dutasterid 0,5 mg và -1,2 đơn vị đối với tamsulosin. Sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong Tình trạng sức khỏe liên quan đến BPH so với ban đầu là -1,5 đơn vị đối với liệu pháp phối hợp, -1,3 đơn vị đối với dutasterid 0,5 mg và -1,1 đơn vị đối với tamsulosin.



Đối với thể tích tuyến tiền liệt toàn bộ và thể tích vùng chuyển tiếp sau 4 năm điều trị, liệu pháp phối hợp làm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê so với tamsulosin đơn trị liệu.

Suy tim:

Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm so sánh dutasterid 0,5 mg dùng đồng thời với tamsulosin và dutasterid đơn trị liệu hoặc tamsulosin đơn trị liệu ở nam giới bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (nghiên cứu CombAT), tỉ lệ mắc suy tim ở nhóm dùng liệu pháp phối hợp (14/1.610, 0,9%) cao hơn cả hai nhóm dùng đơn trị liệu: Dutasterid 0,5 mg, 4/1.623 (0,2%) và tamsulosin, 10/1.611 (0,6%). Ước tính nguy cơ tương đối đối với thời gian đến khi có biến cố suy tim đầu tiên là 3,57 [95% CI 1,17; 10,8] đối với liệu pháp phối hợp so với đơn trị liệu dutasterid 0,5 mg và 1,36 [95% CI 0,61; 3,07] so với đơn trị liệu tamsulosin.

- Trong một nghiên cứu hóa dự phòng kéo dài 4 năm so sánh giả dược và dutasterid 0,5 mg ở 8.231 nam giới tuổi từ 50 đến 75 với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL (nghiên cứu REDUCE), tỉ lệ mắc suy tim cao hơn ở những đối tượng dùng dutasterid 0,5 mg (30/4.105; 0,7%) so với giả dược (16/4.126; 0,4%) đối với ước tính nguy cơ tương đối cho thời điểm xảy ra biến cố suy tim đầu tiên là 1,91 [95% CI 1,04; 3,50]. Trong một phân tích post-hoc sử dụng thuốc chẹn alpha đồng thời, tỉ lệ mắc suy tim cao hơn ở những đối tượng dùng dutasterid 0,5 mg và thuốc chẹn alpha đồng thời (12/1.152; 1,0%) so với những đối tượng không dùng dutasterid 0,5 mg và thuốc chẹn alpha đồng thời: Dutasterid 0,5 mg và không dùng thuốc chẹn alpha (18/2.953; 0,6%), giả dược và thuốc chẹn alpha (1/1.399; < 0,1%), giả dược và không dùng thuốc chẹn alpha (15/2.727; 0,6%). Vẫn chưa thiết lập được mối liên hệ nhân quả nào giữa dutasterid 0,5 mg (đơn trị liệu hay phối hợp với thuốc chẹn alpha) và suy tim (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Ung thư tuyến tiền liệt và khối u cấp độ cao (high grade tumor):

- Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm so sánh giả dược và dutasterid 0,5 mg ở 8.231 nam giới tuổi từ 50 đến 75, với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL (nghiên cứu REDUCE), 6.706 đối tượng có sẵn dữ liệu sinh thiết tuyến tiền liệt bằng kim cho phân tích xác định điểm Gleason. Có 1.517 đối tượng được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt trong nghiên cứu. Phần lớn ung thư tuyến tiền liệt phát hiện bằng sinh thiết ở cả 2 nhóm được chẩn đoán là mức độ thấp (Gleason 5 - 6). Không có khác biệt trong tỉ lệ mắc ung thư có Gleason 7 - 10 ($p = 0,81$).
- Tỉ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8 - 10 cao hơn ở nhóm dùng dutasterid 0,5 mg ($n = 29$; 0,9%) so với nhóm dùng giả dược ($n = 19$; 0,6%) ($p = 0,15$). Trong năm 1 - 2, số đối tượng bị ung thư Gleason 8 - 10 ở nhóm dùng dutasterid 0,5 mg ($n = 17$; 0,5%) là tương tự ở nhóm dùng giả dược ($n = 18$; 0,5%). Trong năm 3 - 4, số đối tượng được chẩn đoán ung thư Gleason 8 - 10 ở nhóm dùng dutasterid 0,5 mg ($n = 12$; 0,5%) nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược ($n = 1$; <0,1%) ($p = 0,0035$). Không có sẵn dữ liệu về hiệu quả của dutasterid 0,5 mg tiếp theo sau 4 năm ở nam giới có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt. Tỉ lệ phần trăm đối tượng được chẩn đoán ung thư Gleason 8 - 10 là nhất quán trong khoảng thời gian nghiên cứu (năm 1 - 2 và năm 3 - 4) ở nhóm dùng dutasterid 0,5 mg (0,5% ở mỗi khoảng thời gian), trong khi ở nhóm dùng giả dược, tỉ lệ phần trăm đối tượng được chẩn đoán ung thư Gleason 8 - 10 là thấp hơn trong năm 3 - 4 (<0,1%) so với 0,5% ở năm 1 - 2. Trong một nghiên cứu BPH kéo dài 4 năm



(CombAT) không có sinh thiết bắt buộc theo đề cương và tất cả chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt đều dựa trên sinh thiết để tìm nguyên nhân, tỉ lệ ung thư có Gleason 8 - 10 là (n = 8; 0,5%) đối với dutasterid 0,5 mg, (n = 11; 0,7%) đối với tamsulosin và (n = 5; 0,3%) đối với liệu pháp phối hợp (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- Các kết quả của một nghiên cứu dịch tễ học dựa trên quy mô dân số (n = 174.895) về các kiểu hình thực hành cộng đồng cho thấy việc sử dụng các thuốc 5-ARI để điều trị BPH/LUTS không liên quan đến nguy cơ tăng tử vong do ung thư tuyến tiền liệt (tỷ số nguy cơ đã hiệu chỉnh so với các nguy cơ cạnh tranh: 0,85; 95% CI 0,72; 1,01) khi so sánh với việc sử dụng các thuốc chẹn alpha. Các kết quả tương tự đã được báo cáo trong một nghiên cứu dịch tễ học (n = 13.892) ở nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt ở Anh (tỷ số nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt đã hiệu chỉnh đối với những người sử dụng thuốc 5-ARI so với những người không dùng thuốc: 0,86; 95% CI 0,69; 1,06). Một nghiên cứu tiền cứu đoàn hệ, nghiên cứu theo dõi của chuyên gia y tế (n = 38.058) cũng cho thấy việc sử dụng thuốc 5-ARI không liên quan đến tử vong do ung thư tuyến tiền liệt gây ra (tỷ lệ nguy cơ đã hiệu chỉnh: 0,99; 95% CI 0,58; 1,69).

Ảnh hưởng lên kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) và phát hiện ung thư tuyến tiền liệt:

- Trong nghiên cứu REDUCE, các bệnh nhân có kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/ mL và 10,0 ng/ mL, điều trị với dutasterid 0,5 mg làm giảm PSA huyết thanh trung bình khoảng 50% sau 6 tháng với một sự biến thiên lớn (độ lệch chuẩn 30%) giữa các bệnh nhân. Sự sụt giảm PSA quan sát thấy tại thời điểm 6 tháng là tương tự ở nam giới có hoặc không phát triển ung thư tuyến tiền liệt phát hiện được bằng sinh thiết trong suốt nghiên cứu (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tỉ lệ ung thư vú:

- Trong các nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu BPH, cho 3.374 bệnh nhân nhiều năm phơi nhiễm với dutasterid 0,5 mg, có 2 trường hợp bị ung thư vú ở nam giới được báo cáo trong nhóm bệnh nhân điều trị với dutasterid 0,5 mg, 1 trường hợp sau 10 tuần, 1 trường hợp sau 11 tháng điều trị và có 1 trường hợp ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo đối với BPH và 8.231 nam giới tuổi từ 50 đến 75, với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/ mL và 10,0 ng/ mL, cho 17.489 bệnh nhân nhiều năm phơi nhiễm với dutasterid 0,5 mg và 5.027 bệnh nhân nhiều năm phơi nhiễm với liệu pháp phối hợp dutasterid 0,5 mg và tamsulosin, không có trường hợp ung thư vú nào được báo cáo trong cả 2 nhóm điều trị.
- Hai nghiên cứu bệnh-chứng, dịch tễ học, trong đó một nghiên cứu tiến hành trên một cơ sở dữ liệu y tế ở Mỹ (nhóm bệnh ung thư vú n = 339 và nhóm chứng n = 6.780) và một nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu y tế ở Anh (nhóm bệnh ung thư vú n = 398 và nhóm chứng n = 3.930) đã cho thấy không gia tăng nguy cơ phát triển giới khi sử dụng thuốc 5-ARIs (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Các kết quả từ nghiên cứu đầu tiên cho thấy không có mối liên hệ rõ ràng đối với ung thư vú ở nam giới (nguy cơ tương đối khi sử dụng thuốc ≥ 1 năm so với < 1 năm trước khi chẩn đoán ung thư vú: 0,70; 95% CI 0,34; 1,45). Trong nghiên cứu thứ hai, tỷ số chênh được ước tính đối với ung thư vú có liên quan đến việc sử dụng so với không sử dụng thuốc 5-ARIs là 1,08; 95% CI 0,62; 1,87.
- Mối liên hệ giữa sử dụng lâu dài dutasterid và ung thư vú ở nam giới chưa được xác định.



Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Đã quan sát thấy các tác dụng không đặc hiệu, có hồi phục trên hệ thần kinh khi dùng thuốc ở liều vượt xa liều dùng trên lâm sàng trên chuột (gấp 425 lần) và trên chó (gấp 315 lần).

Những phát hiện về độc tính khác cũng phù hợp với những nghiên cứu dược học về chất ức chế 5-alpha-reductase. Độc tính này bao gồm ảnh hưởng đến cơ quan sinh sản phụ ở chuột và chó đực và giảm có hồi phục khả năng sinh sản ở chuột đực. Những độc tính này được xem như không có liên quan đến lâm sàng do không ảnh hưởng đến sự phát triển, nồng độ và di chuyển của tinh dịch. Đã thấy hiện tượng nữ hóa cơ quan sinh dục ngoài ở bào thai đực của chuột và thỏ cái dùng dutasterid đường uống. Tuy nhiên, không thấy có độc tính trên mẹ và bào thai khi tiêm tĩnh mạch dutasterid ở khi Rhesus mang thai với liều tới 2.010 nanogram/ con/ ngày trong suốt quá trình phát triển phôi bào thai. Liều này tương đương ít nhất 186 lần (nanogram/ kg cân nặng cơ bản) liều hàng ngày có khả năng đạt tối đa ở phụ nữ 50 kg khi tiếp xúc với 5 mL tinh dịch (với giả thiết hấp thụ 100%) từ đàn ông đang trị liệu bằng dutasterid.

- Dutasterid không gây độc tính gen trong nhiều thử nghiệm về biến đổi gen.
- Trong thử nghiệm trên chuột về khả năng gây ung thư, có sự tăng u tế bào kẽ lành tính ở tinh hoàn khi dùng liều cao (gấp 158 lần liều dùng trên lâm sàng). Tuy nhiên, cơ chế nội tiết được xem là nguyên nhân gây ra tăng sản và u tuyến tế bào kẽ ở chuột lại không liên quan ở người. Không thấy có ảnh hưởng trên u bướu trên lâm sàng trong các nghiên cứu trên chuột về khả năng gây ung thư.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang mềm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM IMEXPHARM

Số 4, đường 30/4, phường 1, thành phố Cao Lãnh, tỉnh Đồng Tháp, Việt Nam

Hotline: 1800 555 535 Email: imp@imexpharm.com