https://trungtamthuoc.com/

AUROBINDO PHARMA LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Rx

DUTABIT PLUS 0.5/0.4

Viên nang dutasterid 0,5mg và tamsulosin HCl 0,4mg

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

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

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Dutasterid 0,5 mg và tamsulosin HCl 0,4mg.

Thành phần tá dược: Glycerol monocaprylocaprate (type 1) (Capmul MCM), butylhydroxytoluene, gelatin (160 Bloom), glycerol (refined glycerin 99,7% min.), titanium dioxide, ferric oxide (NFDC yellow iron oxide 2190), opacode WB black NS-78-17821, microcrystalline cellulose (PH 101), talc, methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30 percent (eudragit L 30 D-55), triacetin (glyeryl triacetate), calcium stearate.

Thành phần vỏ nang:

+Nắp vỏ: Hypromellose, carrageenan, potassium chloride, water, titanium dioxide (E171), sunset yellow FCF (FD&C Yellow 6) (E110), iron oxide red (E172).

+ Thân vỏ: Hypromellose, carrageenan, potassium chloride, water, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nang cứng cỡ '00' có nắp màu cam đục in chữ 'DTT' bằng mực đen và phần thân màu nâu đục in chữ '0,5/0,4' bằng mực đen, chứa một viên nang gelatin mềm dutasterid và các hạt tamsulosin hydrochlorid màu trắng đến trắng ngà.

3. Chỉ định

DUTABIT PLUS được chỉ định để điều trị bệnh phì đại lành tính tiền liệt tuyến có mức độ triệu chứng từ vừa đến nặng.

Thuốc làm giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính và phẫu thuật ở bệnh nhân phì đại lành tính tiền liệt tuyến có triệu chứng mức độ vừa đến nặng.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Nam giới trưởng thành (gồm cả người cao tuổi)

Liều khuyến cáo của DUTABIT PLUS là một viên nang (0,5 mg/ 0,4 mg) ngày 1 lần.

Khi thích hợp, có thể sử dụng DUTABIT PLUS thay thế cho liệu pháp kép dùng đồng thời dutasterid và tamsulosin hydrochlorid để đơn giản hóa việc điều trị.

Khi phù hợp về mặt lâm sàng, có thể xem xét thay đổi trực tiếp từ đơn trị liệu dutasterid hoặc tamsulosin hydrochlorid sang DUTABIT PLUS.

Suy thận

Ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasterid-tamsulosin chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, dữ liệu cho thấy không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (xem phần Dược động học).

https://trungtamthuoc.com/

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasterid-tamsulosin chưa được nghiên cứu, do đó cần thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Chống chỉ định dùng thuốc DUTABIT PLUS cho những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Trẻ em

Chống chỉ định dùng dutasterid-tamsulosin ở trẻ em (dưới 18 tuổi).

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên nuốt nguyên viên nang, khoảng 30 phút sau cùng bữa ăn mỗi ngày. Không nên nhai hoặc mở nang ra. Tiếp xúc với thành phần của viên nang dutasterid trong vỏ nang cứng có thể gây nên kích ứng niêm mạc miệng - hầu họng.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng DUTABIT PLUS ở các đối tượng sau:

+ phụ nữ, trẻ em và thanh thiếu niên.
+ bệnh nhân đã được biết quá mẫn với dutasterid, với các chất ức chế 5-alpha-reductase khác, tamsulosin hydrochlorid (bao gồm phù mạch do tamsulosin) hay với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
+ bệnh nhân có tiền sử tụt huyết áp tư thế.
+ bệnh nhân suy gan nặng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Liệu pháp phối hợp nên được chỉ định sau khi đánh giá cẩn thận về rủi ro-lợi ích do tăng nguy cơ tiềm ẩn các tác dụng không mong muốn (bao gồm suy tim) và sau khi cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế bao gồm đơn trị liệu.

Ung thư tuyến tiền liệt và các khối u mức độ cao

Nghiên cứu REDUCE, kéo dài 4 năm, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đã đánh giá tác dụng của dutasterid 0,5 mg mỗi ngày trên những bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư tuyến tiền liệt (bao gồm nam giới tuổi từ 50 đến 75, có giá trị PSA trong khoảng 2,5 - 10,0 ng/mL và kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính 6 tháng trước khi bắt đầu nghiên cứu) so với giả dược. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8 - 10 ở nam giới được điều trị bằng dutasterid (n = 29, 0,9%) cao hơn so với giả dược (n = 19, 0,6%). Mối liên hệ giữa dutasterid và ung thư tuyến tiền liệt mức độ Gleason 8 - 10 là không rõ ràng. Vì vậy, nam giới dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid nên được đánh giá thường xuyên về ung thư tuyến tiền liệt.

Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA)

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

Bệnh nhân dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid nên đạt một giá trị PSA cơ bản mới, được thiết lập sau 6 tháng điều trị với dutasterid/tamsulosin hydrochlorid. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên giá trị PSA sau đó. Bất kì sự tăng PSA nào được xác nhận từ mức PSA thấp nhất trong khi đang dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid có thể là dấu hiệu hiện diện của ung thư tuyến tiền liệt hoặc của việc không tuân thủ điều trị với dutasterid/tamsulosin hydrochlorid và nên được đánh giá cẩn thận, thậm chí cả khi các giá trị này vẫn nằm trong giới hạn bình thường đối với nam giới không dùng chất ức chế 5-ARI. Để đánh giá được giá trị PSA ở bệnh nhân dùng dutasterid, nên chọn các giá trị PSA trước

https://trungtamthuoc.com/

đó để so sánh. Điều trị với dutasterid/tamsulosin hydrochlorid không gây ảnh hưởng đến việc sử dụng PSA - một công cụ giúp chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt sau khi đã thiết lập giá trị cơ bản mới.

Mức PSA huyết thanh toàn phần trở về giá trị cơ bản trong vòng 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Tỷ số giữa PSA tự do và PSA toàn phần vẫn hằng định ngay cả dưới tác động của dutasterid/tamsulosin hydrochlorid. Nếu các bác sĩ lâm sàng muốn sử dụng phần trăm PSA tự do như biện pháp hỗ trợ để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới đang dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid 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 trên bệnh nhân BPH (Benign Prostatic Hyperplasia: phì đại lành tính tuyến tiền liệt) trước khi dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid và nên kiểm tra định kỳ sau đó.

Các biến cố bất lợi về tim mạch

Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, tỉ lệ mắc mới về 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 dutasterid với một thuốc chẹn alpha, chủ yếu là tamsulosin, cao hơn so với những bệnh nhân không dùng liệu pháp phối hợp. Tuy nhiên, tỷ lệ suy tim trong các thử nghiệm này thấp hơn ở tất cả các nhóm được điều trị tích cực so với nhóm giả dược, và các dữ liệu khác sẵn có về dutasterid hoặc chất đối kháng alpha$_1$-adrenoceptor không hỗ trợ kết luận về việc tăng nguy cơ tim mạch.

Ung thư vú

Hiếm có báo cáo về ung thư vú ở nam giới trên những bệnh nhân đang dùng dutasterid trong các thử nghiệm lâm sàng và trong giai đoạn sau khi lưu hành thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ đã chỉ ra rằng không có sự tăng nguy cơ phát triển ung thư vú ở nam giới với việc sử dụng chất ức chế 5-ARI. Bác sỹ cần hướng dẫn bệnh nhân của mình báo cáo kịp thời bất kỳ thay đổi nào ở mô tuyến vú của họ như khối u hoặc núm vú tiết dịch.

Suy thận

Cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 mL/phút) vì những bệnh nhân này chưa được nghiên cứu.

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp thế đứng: Cũng như các thuốc chẹn alpha-1 adrenergic khác, hạ huyết áp thế đứng có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị với tamsulosin, trong một số hiếm trường hợp có thể gây ngất. Bệnh nhân bắt đầu điều trị với dutasterid/tamsulosin hydrochlorid nên thận trọng ngồi hoặc nằm xuống khi có những dấu hiệu đầu tiên của hạ huyết áp thế đứng (choáng váng và chóng mặt) cho đến khi hết các triệu chứng.

Để giảm thiểu khả năng phát triển hạ huyết áp tư thế, bệnh nhân nên ổn định huyết động khi dùng thuốc đối kháng thụ thể alpha$_1$ trước khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế PDE5.

Nên thận trọng khi dùng đồng thời thuốc chẹn alpha adrenergic bao gồm tamsulosin với thuốc ức chế PDE5 (như sildenafil, tadalafil, vardenafil). Các thuốc chẹn alpha$_1$ adrenergic và thuốc ức chế PDE5 đều là thuốc giãn mạch mà có thể làm hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời hai nhóm thuốc này có nguy cơ gây hạ huyết áp có triệu chứng.

Hội chứng Mống Mắt Mềm trong khi phẫu thuật (Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS)

Đã quan sát thấy hội chứng Mống Mắt Mềm trong khi phẫu thuật (IFIS, một biến thể của hội

https://trungtamthuoc.com/

chứng đồng tử nhỏ) trong quá trình phẫu thuật đục thủy tinh thể ở một số bệnh nhân đang hoặc đã điều trị bằng tamsulosin trước đó. IFIS có thể làm tăng nguy cơ biến chứng mắt trong và sau khi phẫu thuật. Do đó, không nên bắt đầu điều trị bằng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid ở những bệnh nhân đã lên lịch phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Trong quá trình đánh giá tiền phẫu, bác sỹ phẫu thuật đục thủy tinh thể và đội ngũ nhãn khoa nên xem xét liệu bệnh nhân được xếp lịch phẫu thuật đục thủy tinh thể có đang hoặc từng điều trị với dutasterid/ tamsulosin hydrochlorid hay không để đảm bảo rằng đã có sẵn các biện pháp thích hợp để xử lý IFIS nếu điều này xảy ra trong quá trình phẫu thuật.

Ngừng tamsulosin 1-2 tuần trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể được coi là hữu ích, nhưng lợi ích và thời gian ngừng điều trị trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể vẫn chưa được xác định.

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 nang bị rò rỉ. Nếu tiếp xúc với viên nang bị rò rỉ nên rửa vùng da tiếp xúc ngay lập tức với xà phòng và nước.

Các chất ức chế CYP3A4 và CYP2D6

Dùng phối hợp tamsulosin hydrochlorid với các chất ức chế mạnh của CYP3A4 (ví dụ ketoconazol), hoặc với các chất ức chế mạnh của CYP2D6 với một phạm vi hẹp hơn, (ví dụ paroxetin) có thể tăng phơi nhiễm của tamsulosin. Do đó, tamsulosin hydrochlorid không được khuyến cáo cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế CYP3A4 trung bình, thuốc ức chế CYP2D6 mạnh hoặc trung bình, thuốc phối hợp cả chất ức chế CYP3A4 và CYP2D6, hoặc ở những bệnh nhân được biết là kém chuyển hóa CYP2D6.

Suy gan

Dutasterid/tamsulosin hydrochlorid chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân bị bệnh gan. Thận trọng khi dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

DUTABIT PLUS chứa chất tạo màu Sunset Yellow (E110)

Sản phẩm thuốc này có chứa chất tạo màu Sunset Yellow (E110), có thể gây phản ứng dị ứng.

7. **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

DUTABIT PLUS chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ. Chưa có nghiên cứu nào đánh giá ảnh hưởng của dutasterid/ tamsulosin hydrochlorid đối với thời kỳ mang thai, cho con bú và khả năng sinh sản. Các báo cáo sau đây phản ánh thông tin có sẵn đối với từng thành phần riêng lẻ.

Phụ nữ có thai

Cũng như các chất ức chế 5-alpha reductase khác, dutasterid ức chế sự chuyển đổi testosteron thành dihydrotestosteron và nếu dùng cho phụ nữ mang thai bé trai, có thể ức chế sự phát triển của cơ quan sinh dục ngoài của thai nhi. Một lượng nhỏ dutasterid đã được t2m thấy từ tinh dịch ở những đối tượng dùng dutasterid. Người ta không biết liệu thai nhi giới tính nam có bị ảnh hưởng xấu hay không nếu mẹ tiếp xúc với tinh dịch của bệnh nhân đang điều trị bằng dutasterid (nguy cơ cao nhất là trong 16 tuần đầu của thai kỳ).

Như với tất cả chất ức chế 5-alpha reductase, khi bạn tình của bệnh nhân đang hoặc có thể có thai, bệnh nhân nên tránh để bạn tình tiếp xúc với tinh dịch bằng cách sử dụng bao cao su.

https://trungtamthuoc.com/

Sử dụng tamsulosin hydrochlorid cho chuột và thỏ cái đang mang thai không cho thấy có bằng chứng về tác hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Dutasterid đã được báo cáo là ảnh hưởng đến các đặc tính của tinh dịch (giảm số lượng tinh trùng, khối lượng tinh dịch và khả năng di chuyển của tinh trùng) ở nam giới khỏe mạnh. Không thể loại trừ khả năng giảm khả năng sinh sản của nam giới.

Chưa có đánh giá về ảnh hưởng của tamsulosin hydrochlorid lên số lượng tinh trùng hoặc chức năng của tinh trùng.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của dutasterid/tamsulosin hydrochlorid lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Tuy nhiên, nên thông báo cho bệnh nhân về khả năng có thể xảy ra các triệu chứng liên quan đến hạ huyết áp tư thế như choáng váng khi dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc với dutasterid/tamsulosin hydrochlorid. Các mục sau phản ánh thông tin có sẵn đối với các thành phần riêng lẻ.

Dutasterid

Thông tin về việc giảm nồng độ PSA huyết thanh trong khi điều trị bằng dutasterid và hướng dẫn liên quan đến phát hiện ung thư tuyến tiền liệt.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của dutasterid

Dutasterid được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy dutasterid được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 và CYP3A5. Không có nghiên cứu tương tác chính thức nào được thực hiện với các chất ức chế CYP3A4 mạnh. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu dược động học trên quần thể, nồng độ dutasterid trong huyết thanh ở một số ít bệnh nhân được điều trị đồng thời với verapamil hoặc diltiazem cao hơn mức trung bình tương ứng 1,6 đến 1,8 lần (chất ức chế vừa phải CYP3A4 và chất ức chế P-glycoprotein) so với những bệnh nhân khác.

Kết hợp lâu dài dutasterid với các thuốc ức chế mạnh enzym CYP3A4 (ví dụ như ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol dùng đường uống) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của dutasterid. Không có khả năng ức chế thêm 5-alpha reductase khi tiếp xúc với dutasterid. Tuy nhiên, việc giảm tần suất dùng thuốc dutasterid có thể được xem xét nếu ghi nhận các tác dụng không mong muốn. Cần lưu ý rằng trong trường hợp ức chế enzym, thời gian bán thải dài có thể kéo dài hơn nữa và có thể mất hơn 6 tháng điều trị đồng thời trước khi đạt được trạng thái ổn định mới.

Dùng 1g cholestyramin một giờ sau khi dùng 5 mg dutasterid liều duy nhất không ảnh hưởng đến dược động học của dutasterid.

Ảnh hưởng của dutasterid đến dược động học của các loại thuốc khác

Trong một nghiên cứu nhỏ (n = 24) kéo dài 2 tuần ở nam giới khỏe mạnh, dutasterid (0,5 mg mỗi ngày) không ảnh hưởng đến dược động học của tamsulosin hoặc terazosin. Cũng không có dấu hiệu về tương tác dược lực học trong nghiên cứu này.

Dutasterid không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin hoặc digoxin. Điều này chỉ ra rằng dutasterid không ức chế/cảm ứng CYP2C9 hoặc chất vận chuyển P-glycoprotein. Các

https://trungtamthuoc.com/

nghiên cứu tương tác *in vitro* chỉ ra rằng dutasterid không ức chế các enzym CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP3A4.

Tamsulosin

Dùng đồng thời tamsulosin hydrochlorid với các thuốc có thể làm giảm huyết áp, bao gồm thuốc gây mê, chất ức chế PDE5 và các chất đối kháng alpha$_1$- adrenoceptor khác có thể dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp. Không nên sử dụng dutasterid-tamsulosin kết hợp với các chất đối kháng alpha$_1$- adrenoceptor khác.

Dùng đồng thời tamsulosin hydrochlorid và ketoconazol (một chất ức chế mạnh CYP3A4) làm tăng Cmax và AUC của tamsulosin hydrochlorid tương ứng là 2,2 và 2,8 lần. Dùng đồng thời tamsulosin hydrochlorid và paroxetin (một chất ức chế mạnh CYP2D6) làm tăng Cmax và AUC của tamsulosin hydrochlorid tương ứng là 1,3 và 1,6 lần. Sự gia tăng phơi nhiễm tương tự được dự kiến ở những người chuyển hóa kém CYP2D6 so với những người chuyển hóa rộng rãi CYP2D6 khi dùng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4. Ảnh hưởng của việc dùng đồng thời cả hai chất ức chế CYP3A4 và CYP2D6 với tamsulosin hydrochlorid chưa được đánh giá trên lâm sàng, tuy nhiên có khả năng tăng phơi nhiễm đáng kể với tamsulosin.

Dùng đồng thời tamsulosin hydrochloride (0,4 mg) và cimetidin (400 mg mỗi 6 giờ trong 6 ngày) làm giảm thanh thải (26%) và tăng AUC (44%) của tamsulosin hydrochlorid. Nên thận trọng khi sử dụng dutasterid-tamsulosin kết hợp với cimetidin.

Chưa có nghiên cứu xác định về tương tác thuốc - thuốc giữa tamsulosin hydrochlorid và warfarin. Kết quả từ các nghiên cứu hạn chế *in vitro* và *in vivo* không đủ để kết luận. Tuy nhiên, diclofenac và warfarin có thể làm tăng tỷ lệ thải trừ của tamsulosin. Nên thận trọng khi dùng đồng thời warfarin và tamsulosin hydrochlorid.

Không có tương tác nào được ghi nhận khi dùng đồng thời tamsulosin hydrochlorid với atenolol, enalapril, nifedipin hoặc theophyllin. Furosemid dùng đồng thời làm giảm nồng độ tamsulosin trong huyết tương, nhưng không cần điều chỉnh mức độ vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

In vitro, không phải diazepam hay propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitryptylin, diclofenac, glibenclamid và simvastatin làm thay đổi phần tamsulosin tự do trong huyết tương người. Tamsulosin cũng không thay đổi các phân đoạn tự do của diazepam, propranolol, trichlormethiazid và chlormadinon.

Tương kỵ:

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Dữ liệu được trình bày ở đây liên quan đến việc sử dụng đồng thời dutasterid và tamsulosin từ phân tích 4 năm của nghiên cứu CombAT (Sự kết hợp của dutasterid và tamsulosin), so sánh giữa dutasterid 0,5mg và tamsulosin 0,4mg một lần mỗi ngày trong 4 năm dưới dạng phối hợp hoặc đơn trị liệu

Thông tin về hồ sơ tác dụng không mong muốn của các thành phần riêng lẻ (dutasterid và tamsulosin) cũng được cung cấp. Lưu ý rằng không phải tất cả các tác dụng không mong muốn được báo cáo với các thành phần riêng lẻ là được báo cáo với dutasterid/tamsulosin hydrochlorid và chúng được bao gồm là để làm thông tin cho người kê đơn.

https://trungtamthuoc.com/

Dữ liệu từ nghiên cứu CombAT 4 năm đã chỉ ra rằng tỷ lệ xảy ra bất kỳ tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc được đánh giá trong năm điều trị đầu tiên, thứ hai, thứ ba và thứ tư lần lượt là 22% 6%, 4% và 2% đối với liệu pháp phối hợp dutasterid + tamsulosin, 15%, 6%, 3% và 2% đối với đơn trị liệu dutasterid và 13%, 5%, 2% và 2% đối với đơn trị liệu tamsulosin. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn cao hơn ở nhóm điều trị đồng thời trong năm đầu điều trị là do quan sát thấy tỷ lệ mắc các rối loạn sinh sản, đặc biệt là rối loạn xuất tinh, ở nhóm này cao hơn.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc đã báo cáo được trình bày trong bảng dưới đây với tỷ lệ mắc bệnh lớn hơn hoặc bằng 1% trong năm đầu điều trị trong Nghiên cứu CombAT, nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu BPH và nghiên cứu REDUCE. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn sau đây đối với tamsulosin dựa trên thông tin có sẵn trong phạm vi cộng đồng. Tần suất các tác dụng không mong muốn có thể tăng lên khi sử dụng liệu pháp phối hợp.

Tần suất được định nghĩa như sau: thường gặp (>1/100 đến <1/10), ít gặp (>1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (>1/10.000 đến <1/1000) và rất hiếm gặp (<1/10.000). Trong mỗi nhóm hệ thống cơ quan, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ thống cơ quan	**Tác dụng không mong muốn**	**Dutasterid+ tamsulosin[a]**	**Dutasterid**	**Tamsulosin[c]**
Rối loạn hệ thần kinh	Ngất	-	-	Hiếm gặp
	Chóng mặt	Thường gặp	-	Thường gặp
	Đau đầu	-	-	Ít gặp
Rối loạn tim	Suy tim (Thuật ngữ tổng hợp)[1]	Ít gặp	Ít gặp[d]	-
	Đánh trống ngực	-	-	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp thế đứng	-	-	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Viêm mũi	-	-	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón	-	-	Ít gặp
	Bệnh tiêu chảy	-	-	Ít gặp
	Buồn nôn	-	-	Ít gặp
	Nôn mửa	-	-	Ít gặp
Rối loạn da và	Phù mạch	-	-	Hiếm gặp

https://trungtamthuoc.com/

mô dưới da	Hội chứng Stevens-Johnson	-	-	Rất hiếm gặp
	Mày đay	-	-	Ít gặp
	Phát ban	-	-	Ít gặp
	Ngứa	-	-	Ít gặp
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú	Hội chứng Priapism – cương đau dương vật	-	-	Rất hiếm gặp
	Liệt dương[3]	Thường gặp	Thường gặp[b]	-
	Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục[3]	Thường gặp	Thường gặp[b]	-
	Rối loạn xuất tinh[3] ^	Thường gặp	Thường gặp[b]	Thường gặp
	Rối loạn vú[2]	Thường gặp	Thường gặp[b]	-
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	Suy nhược	-	-	Ít gặp

[a] Dutasterid + tamsulosin: từ nghiên cứu CombAT - tần suất của các tác dụng không mong muốn này giảm dần theo thời gian điều trị, từ năm 1 đến năm 4.
[b] Dutasterid: từ các nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu BPH.
[c] Tamsulosin: từ Hồ sơ An toàn cốt lõi của Liên minh Châu Âu cho tamsulosin.
[d] Nghiên cứu REDUCE.
[1] Thuật ngữ tổng hợp suy tim bao gồm suy tim sung huyết, suy tim, suy thất trái, suy tim cấp, sốc tim, suy thất trái cấp, suy thất phải, suy thất phải cấp, suy thất, suy tim phổi, bệnh cơ tim sung huyết.
[2] Bao gồm căng ngực và nở ngực.
[3] Các tác dụng không mong muốn về tình dục này có liên quan đến việc điều trị bằng dutasterid (bao gồm đơn trị liệu và kết hợp với tamsulosin). Các tác dụng không mong muốn này có thể tồn tại sau khi ngừng điều trị. Vai trò của dutasterid đối với sự tồn tại này vẫn chưa được biết đến.
^ Bao gồm lượng tinh dịch giảm.

DỮ LIỆU KHÁC

Nghiên cứu REDUCE cho thấy tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt mức độ Gleason 8-10 ở những người đàn ông điều trị bằng dutasterid cao hơn so với giả dược. Mặc dù vẫn chưa xác định tác dụng của dutasterid trong việc giảm thể tích tuyến tiền liệt, hoặc nghiên cứu các yếu tố liên quan, có ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu này hay không.

Những điều sau đây đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và sử dụng thuốc sau khi lưu hành: ung thư vú ở nam giới

Dữ liệu sau khi lưu hành

https://trungtamthuoc.com/

Các tác dụng không mong muốn từ trải nghiệm sau khi lưu hành thuốc trên toàn thế giới được xác định từ các báo cáo tự phát; do đó tỷ lệ mắc bệnh thực sự không được biết đến.

Dutasterid

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Chưa biết: Phản ứng dị ứng, bao gồm phát ban, ngứa, mày đay, phù cục bộ và phù mạch.

Rối loạn tâm thần

Chưa biết: Trầm cảm

Rối loạn da và mô dưới da

Không phổ biến: Rụng tóc (chủ yếu là rụng tóc toàn thân), chứng ho nhiều.

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú

Chưa biết: Đau tinh hoàn và sưng tinh hoàn

Tamsulosin

Trong quá trình giám sát sau khi đưa ra thị trường, các báo cáo về hội chứng Mống Mắt Mềm trong phẫu thuật (IFIS), một biến thể của hội chứng đồng tử nhỏ, trong quá trình phẫu thuật đục thủy tinh thể có liên quan đến các chất đối kháng alpha$_1$-adrenoceptor, bao gồm cả tamsulosin.

Ngoài ra, rung nhĩ, rối loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, khó thở, chảy máu cam, mờ mắt, suy giảm thị lực, ban đỏ đa dạng, viêm da tróc vảy, rối loạn xuất tinh, xuất tinh ngược, không xuất tinh và khô miệng đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng tamsulosin. Tần suất của các phản ứng và vai trò của tamsulosin trong nguyên nhân của chúng không thể được xác định một cách đáng tin cậy.

11. Quá liều và cách xử trí

Không có sẵn dữ liệu liên quan đến quá liều dutasterid/tamsulosin hydrochlorid. Các mục sau đây phản ánh thông tin có sẵn đối với các thành phần riêng lẻ.

Dutasterid

Trong những nghiên cứu trên người tình nguyện, những liều đơn dutasterid lên đến 40 mg/ngày (gấp 80 lần liều điều trị) trong 7 ngày không thấy quan ngại đáng kể nào 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. 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.

Tamsulosin

Quá liều cấp tính với 5 mg tamsulosin hydrochlorid đã được báo cáo. Hạ huyết áp cấp tính (huyết áp tâm thu 70 mm Hg), nôn mửa và tiêu chảy, những triệu chứng này được điều trị bù dịch và bệnh nhân có thể xuất viện ngay trong ngày. Trong trường hợp hạ huyết áp cấp tính xảy ra sau khi dùng thuốc hỗ trợ tim mạch quá liều, huyết áp có thể được phục hồi và nhịp tim trở lại bình thường bằng cách cho bệnh nhân nằm xuống. Nếu điều này không giúp ích thì cần tăng thể tích và thuốc vận mạch có thể được sử dụng khi cần thiết. Cần theo dõi chức năng thận và áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Lọc máu khó có thể giúp ích được gì vì tamsulosin liên kết rất mạnh với protein huyết tương.

Các biện pháp, chẳng hạn như gây nôn, có thể được thực hiện để cản trở sự hấp thụ. Khi liên quan đến số lượng lớn, có thể rửa dạ dày và dùng than hoạt và thuốc nhuận tràng thẩm thấu, chẳng hạn như natri sulphat.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Phối hợp thuốc ức chế 5 alpha-reductase và thuốc đối kháng receptor alpha

https://trungtamthuoc.com/

adrenergic

Mã ATC: G04CA52

Cơ chế hoạt động

DUTABIT PLUS là thuốc phối hợp hai thuốc: dutasterid, một chất ức chế kép 5α-reductase (5 ARI) và tamsulosin hydrochlorid, một chất đối kháng thụ thể alpha$_{1a}$-adrenergic. Những loại thuốc này có cơ chế hoạt động bổ sung giúp cải thiện nhanh chóng các triệu chứng, lưu lượng nước tiểu và giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) và nhu cầu phẫu thuật liên quan đến BPH.

Dutasterid là chất ức chế kép 5 alpha-reductase. Dutasterid ức chế isoenzym 5 alpha-reductase cả type 1 và type 2 là những enzym chịu trách nhiệm biến đổi testosteron thành 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT). DHT là androgen đóng vai trò chính trong sự tăng sản mô tuyến tiền liệt. Tamsulosin ức chế các thụ thể α1a và α1d adrenergic ở cơ trơn tuyến tiền liệt và cổ bàng quang. Khoảng 75% thụ thể α1 trong tuyến tiền liệt thuộc loại phụ α1a.

Dùng đồng thời dutasterid với tamsulosin

Các tuyên bố sau đây phản ánh thông tin có sẵn về liệu pháp dùng đồng thời dutasterid và tamsulosin.

Dutasterid 0,5 mg/ngày (n = 1,623), tamsulosin 0,4 mg/ngày (n = 1,611) hoặc dùng đồng thời dutasterid 0,5 mg với tamsulosin 0,4 mg (n = 1,610) được đánh giá ở các đối tượng nam có các triệu chứng BPH từ trung bình đến nặng có thể tích tuyến tiền liệt ≥30mL và giá trị PSA khoảng 1,5 - 10 ng/mL trong một nghiên cứu nhóm song song, đa trung tâm, đa quốc gia, ngẫu nhiên trong 4 năm. Khoảng 53% đối tượng đã từng tiếp xúc với chất ức chế 5-alpha reductase hoặc chất đối kháng alpha$_1$- adrenoceptor trước đó. Tiêu chí chính về hiệu quả trong 2 năm đầu điều trị là sự thay đổi trong IPSS (thang điểm triệu chứng tiền liệt tuyến quốc tế), một công cụ gồm 8 mục dựa trên AUA-SI với một câu hỏi bổ sung về chất lượng cuộc sống. Các tiêu chí hiệu quả thứ cấp sau 2 năm bao gồm tốc độ dòng nước tiểu tối đa (Qmax) và thể tích tuyến tiền liệt. Sự kết hợp đạt được đối với IPSS từ tháng thứ 3 so với dutasterid và từ tháng thứ 9 so với tamsulosin. Đối với sự kết hợp Qmax đạt được từ tháng thứ 6 so với cả dutasterid và tamsulosin.

Sự kết hợp của dutasterid và tamsulosin giúp cải thiện các triệu chứng vượt trội hơn dùng đơn lẻ. Sau 2 năm điều trị, liệu pháp phối hợp cho thấy có sự cải thiện về điểm số triệu chứng so với mức cơ bản là -6,2 đơn vị.

Sự cải thiện trung bình đã điều chỉnh về tốc độ dòng chảy so với mức cơ bản là 2,4 mL/giây đối với liệu pháp kết hợp, 1,9 mL/giây đối với dutasterid và 0,9 mL/giây đối với tamsulosin.

Sự cải thiện trung bình đã điều chỉnh trong chỉ số tác động BPH (BII) so với mức cơ bản là -2,1 đơn vị đối với liệu pháp kết hợp, -1,7 đối với dutasterid và -1,5 đối với tamsulosin. Những cải thiện về tốc độ dòng chảy và BII này có ý nghĩa thống kê đối với liệu pháp kết hợp so với cả hai liệu pháp đơn trị.

Sự giảm tổng thể tích tuyến tiền liệt và thể tích vùng chuyển tiếp sau 2 năm điều trị có ý nghĩa thống kê đối với liệu pháp phối hợp so với đơn trị liệu tamsulosin.

Điểm kết thúc của tiêu chí chính về hiệu quả ở 4 năm điều trị là thời điểm xảy ra cuộc phẫu thuật đầu tiên liên quan đến AUR hoặc BPH. Sau 4 năm điều trị, liệu pháp phối hợp làm giảm đáng kể nguy cơ phẫu thuật liên quan đến AUR hoặc BPH (giảm 65,8% nguy cơ p <0,001 [KTC 95% 54,7% đến 74,1%]) so với đơn trị liệu tamsulosin. Tỷ lệ phẫu thuật liên quan đến AUR hoặc BPH ở năm thứ 4 là 4,2% đối với liệu pháp phối hợp và 11,9% đối với

https://trungtamthuoc.com/

tamsulosin (p <0,001). So với đơn trị liệu dutasterid, liệu pháp phối hợp làm giảm 19,6% nguy cơ phẫu thuật liên quan đến AUR hoặc BPH (p = 0,18 [KTC 95% -10,9% đến 41,7%]). Tỷ lệ phẫu thuật liên quan đến AUR hoặc BPH ở năm thứ 4 là 5,2% đối với dutasterid.

Kết quả của tiêu chí thứ cấp về hiệu quả sau 4 năm điều trị bao gồm thời gian tiến triển lâm sàng (được định nghĩa là tổng hợp của: IPSS suy giảm ≥ 4 điểm, các biến cố liên quan đến BPH của AUR, tiểu không kiểm soát, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (UTI) và suy thận), thay đổi về thang điểm triệu chứng tiền liệt tuyến quốc tế (IPSS), tốc độ dòng nước tiểu tối đa (Qmax) và thể tích tuyến tiền liệt. IPSS là một công cụ gồm 8 mục dựa trên AUA-SI với một câu hỏi bổ sung về chất lượng cuộc sống.

Kết quả sau 4 năm điều trị được trình bày dưới đây: Giá trị cơ bản là giá trị trung bình và những thay đổi so với mức cơ bản là những thay đổi trung bình đã điều chỉnh.

Tham số	Thời điểm	Kết hợp	Dutasterid	Tamsulosin
Phẫu thuật liên quan đến AUR hoặc BPH (%)	Tỷ lệ mắc vào tháng thứ 48	4,2	5,2	11,9a
Tiến triển lâm sàng * (%)	Tháng thứ 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (đơn vị)	[mức cơ bản]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Tháng thứ 48 (Thay đổi so với mức cơ bản)	-6,3	-5,3b	-3,8a
Q_{max} (mL/giây)	[mức cơ bản]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Tháng thứ 48 (Thay đổi so với mức cơ bản)	2,4	2,0	0,7a
Thể tích tuyến tiền liệt (mL)	[mức cơ bản]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Tháng thứ 48 (% Thay đổi so với mức cơ bản)	-27,3	-28,0	+4,6a
Thể tích vùng chuyển tiếp tuyến tiền liệt (mL) #	[mức cơ bản]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Tháng thứ 48 (% Thay đổi so với mức cơ bản)	-17,9	-26,5	18,2a
Chỉ số tác động BPH (BII) (đơn vị)	[mức cơ bản]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	Tháng thứ 48 (Thay đổi so với mức cơ bản)	-2,2	-1,8b	-1,2a
IPSS 8 Câu hỏi	[mức cơ bản]	[3,6]	[3,6]	[3,6]

https://trungtamthuoc.com/

(Tình trạng sức khỏe liên quan đến BPH) (đơn vị)	Tháng thứ 48 (Thay đổi so với mức cơ bản)	-1,5	-1,3b	-1,1a

Giá trị cơ bản là giá trị trung bình và những thay đổi so với mức cơ bản là những thay đổi trung bình đã điều chỉnh.

* Tiến triển lâm sàng được xác định là tổng hợp của: IPSS suy giảm ≥ 4 điểm, các biến cố liên quan đến BPH của AUR, tiểu không kiểm soát, nhiễm khuẩn đường tiểu, và suy thận.

Được đo tại các địa điểm đã chọn (13% bệnh nhân ngẫu nhiên)

a. Sự kết hợp đạt được mức ý nghĩa (p <0,001) so với tamsulosin ở tháng thứ 48

b. Sự kết hợp đạt được mức ý nghĩa (p <0,001) so với dutasterid ở tháng thứ 48

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/ngày hoặc giả dược được đánh giá ở 4325 đối tượng nam có các triệu chứng BPH mức độ trung bình đến nặng, những người có thể tích tuyến tiền liệt ≥30mL và giá trị PSA khoảng 1,5 - 10 ng/mL trong 3 nghiên cứu mù đôi, đa trung tâm, đa quốc gia, đối chứng với giả dược, hiệu quả chính kéo dài 2 năm. Sau đó, các nghiên cứu tiếp tục với việc mở rộng nhãn mở lên 4 năm với tất cả bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu được dùng dutasterid với cùng liều 0,5 mg. 37% bệnh nhân ngẫu nhiên dùng giả dược ban đầu và 40% bệnh nhân ngẫu nhiên dùng dutasterid vẫn tham gia nghiên cứu sau 4 năm. Phần lớn (71%) trong số 2.340 đối tượng trong các nghiên cứu mở rộng nhãn mở đã hoàn thành thêm 2 năm điều trị nhãn mở.

Các thông số quan trọng nhất về hiệu quả lâm sàng là Chỉ số triệu chứng của Hiệp hội Tiết niệu Hoa Kỳ (AUA-SI), lưu lượng nước tiểu tối đa (Qmax) và tỷ lệ bí tiểu cấp tính và phẫu thuật liên quan đến BPH.

AUA-SI là một bảng câu hỏi gồm 7 mục về các triệu chứng liên quan đến BPH với điểm số tối đa là 35. Lúc ban đầu, điểm số trung bình là khoảng 17. Sau 6 tháng, 1 và 2 năm điều trị, nhóm giả dược có mức cải thiện trung bình lần lượt là 2,5, 2,5 và 2,3 điểm trong khi nhóm dutasterid cải thiện lần lượt là 3,2, 3,8 và 4,5 điểm. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê. Sự cải thiện về AUA-SI được thấy trong 2 năm đầu tiên điều trị mù đôi được duy trì trong thêm 2 năm nghiên cứu mở rộng nhãn mở.

Qmax (lưu lượng nước tiểu tối đa)

Qmax trung bình cơ bản cho các nghiên cứu là khoảng 10 mL/giây (Qmax bình thường ≥ 15 mL/giây). Sau 1 và 2 năm điều trị, lưu lượng đã được cải thiện tương ứng 0,8 và 0,9 mL/giây ở nhóm giả dược và 1,7 và 2,0 mL/giây ở nhóm dutasterid. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 24. Sự gia tăng tốc độ dòng nước tiểu tối đa trong 2 năm đầu điều trị chứng mù đôi được duy trì trong 2 năm nghiên cứu mở rộng nhãn mở bổ sung.

Bí tiểu cấp tính(AUR) và can thiệp phẫu thuật

Sau 2 năm điều trị, tỷ lệ mắc AUR là 4,2% ở nhóm dùng giả dược so với 1,8% ở nhóm dutasterid (giảm 57% nguy cơ). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê và có nghĩa là 42 bệnh nhân (95% CI 30-73) cần được điều trị trong hai năm để tránh một trường hợp AUR.

Tỷ lệ phẫu thuật liên quan đến BPH sau 2 năm là 4,1% ở nhóm dùng giả dược và 2,2% ở

https://trungtamthuoc.com/

nhóm dùng dutasterid (giảm 48% nguy cơ). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê và có nghĩa là 51 bệnh nhân (95% CI 33-109) cần được điều trị trong 2 năm để tránh một lần can thiệp phẫu thuật.

Số lượng tóc

Ảnh hưởng của dutasterid đối với sự phân bố của tóc không được nghiên cứu chính thức trong chương trình giai đoạn III, tuy nhiên, chất ức chế 5 alpha-reductase có thể làm giảm rụng tóc và có thể kích thích mọc tóc ở những đối tượng bị rụng tóc kiểu nam (rụng tóc nam androgenetic).

Chức năng tuyến giáp

Chức năng tuyến giáp được đánh giá trong một nghiên cứu kéo dài 1 năm ở nam giới khỏe mạnh. Nồng độ thyroxin tự do ổn định khi điều trị bằng dutasterid nhưng nồng độ TSH tăng nhẹ (0,4 MCIU / mL) so với giả dược vào cuối đợt điều trị một năm. Tuy nhiên, do mức TSH thay đổi, khoảng TSH trung bình (1,4 - 1,9 MCIU / mL) vẫn trong giới hạn bình thường (0,5 - 5/6 MCIU / mL), nồng độ thyroxin tự do ổn định trong giới hạn bình thường và tương tự đối với cả giả dược và dutasterid điều trị, những thay đổi trong TSH không được coi là đáng kể về mặt lâm sàng. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, không có bằng chứng cho thấy dutasterid ảnh hưởng xấu đến chức năng tuyến giáp.

Ung thư vú

Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài 2 năm, cung cấp cho 3374 năm-bệnh nhân dùng dutasterid, và tại thời điểm đăng ký gia hạn nhãn mở 2 năm, có 2 trường hợp ung thư vú nam được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng dutasterid và 1 trường hợp ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong 4 năm thử nghiệm lâm sàng CombAT và REDUCE cung cấp 17489 năm-bệnh nhân dùng dutasterid và 5027 năm-bệnh nhân dùng kết hợp dutasterid và tamsulosin, không có trường hợp ung thư vú nào được báo cáo trong bất kỳ nhóm điều trị.

2 nghiên cứu dịch tễ học đối chứng, một được thực hiện ở Hoa Kỳ (n = 339 trường hợp ung thư vú và n = 6.780 trường hợp chứng) và nghiên cứu còn lại ở Anh (n = 398 trường hợp ung thư vú và n = 3.930 trường hợp chứng), không có sự gia tăng trong nguy cơ phát triển ung thư vú ở nam giới với việc sử dụng 5 ARI. Kết quả từ nghiên cứu đầu tiên không xác định được mối liên quan tích cực đối với ung thư vú ở nam giới (nguy cơ tương đối cho ≥ 1 năm sử dụng trước khi chẩn đoán ung thư vú so với <1 năm sử dụng: 0,70: KTC 95% 0,34, 1,45). Trong nghiên cứu thứ hai, tỷ lệ chênh lệch ước tính đối với ung thư vú liên quan đến việc sử dụng 5 ARI so với không sử dụng là 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Mối liên quan giữa sự xuất hiện của ung thư vú ở nam giới và việc sử dụng dutasterid lâu dài vẫn chưa được thiết lập.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới:

Tác động của dutasterid 0,5 mg/ngày lên đặc điểm tinh dịch được đánh giá ở những người tình nguyện khỏe mạnh tuổi từ 18 đến 52 (n = 27 dutasterid, n = 23 giả dược) trong suốt 52 tuần điều trị và 24 tuần theo dõi sau điều trị. Ở tuần thứ 52, tỷ lệ phần trăm giảm trung bình so với mức cơ bản về tổng số lượng tinh trùng, khối lượng tinh dịch và khả năng di chuyển của tinh trùng lần lượt là 23%, 26% và 18% ở nhóm dutasterid khi được điều chỉnh theo những thay đổi so với mức cơ bản ở nhóm giả dược. Nồng độ tinh trùng và hình thái tinh trùng không bị ảnh hưởng. Sau 24 tuần theo dõi, phần trăm thay đổi trung bình trong tổng số lượng tinh trùng ở nhóm dutasterid vẫn thấp hơn 23% so với ban đầu. Trong khi giá trị trung bình cho tất cả các thông số tại mọi thời điểm vẫn nằm trong phạm vi bình thường và không

https://trungtamthuoc.com/

đáp ứng các tiêu chí xác định trước cho sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng (30%), hai đối tượng trong nhóm dutasterid đã giảm số lượng tinh trùng hơn 90% so với ban đầu ở tuần thứ 52, với sự hồi phục một phần ở lần theo dõi 24 tuần. Không thể loại trừ khả năng giảm khả năng sinh sản của nam giới.

Các tác dụng không mong muốn về tim mạch

Trong một nghiên cứu về BPH trong 4 năm của dutasterid kết hợp với tamsulosin ở 4844 nam giới (nghiên cứu CombAT), tỷ lệ suy tim có thời hạn tổng hợp ở nhóm kết hợp (14/1610, 0,9%) cao hơn so với nhóm đơn trị liệu: dutasterid, (4/1623, 0,2%) và tamsulosin, (10/1611, 0,6%).

Trong một nghiên cứu 4 năm riêng biệt ở 8231 nam giới từ 50 đến 75 tuổi, với sinh thiết âm tính trước đó đối với ung thư tuyến tiền liệt và PSA cơ bản từ 2,5 - 10,0 ng / mL ở nam giới từ 50 đến 60 tuổi, hoặc 3 - 10,0 ng / mL ở nam giới trên 60 tuổi) (nghiên cứu REDUCE), suy tim thời kỳ tổng hợp ở những đối tượng dùng dutasterid 0,5 mg một lần mỗi ngày (30/4105, 0,7%) có tỷ lệ cao hơn so với đối tượng dùng giả dược (16/4126, 0,4%). Một phân tích hậu kỳ của nghiên cứu này cho thấy ở những đối tượng dùng dutasterid đồng thời với một chất đối kháng alpha1- adrenoceptor (12/1152, 1,0%) có tỷ lệ suy tim tổng hợp cao hơn so với những đối tượng dùng dutasterid và không có chất đối kháng alpha1- adrenoceptor (18/2953, 0,6%), giả dược và chất đối kháng alpha1- adrenoceptor (1/1399, <0,1%), hoặc giả dược và không có chất đối kháng alpha1- adrenoceptor (15/2727, 0,6%).

Trong một phân tích tổng hợp của 12 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược hoặc so sánh (n = 18.802) đánh giá nguy cơ phát triển các tác dụng không mong muốn về tim mạch do sử dụng dutasterid (so với đối chứng), không có sự gia tăng nhất quán có ý nghĩa thống kê nguy cơ suy tim (RR 1,05; KTC 95% 0,71, 1,57), nhồi máu cơ tim cấp tính (RR 1,00; KTC 95% 0,77, 1,30) hoặc đột quỵ (RR 1,20; KTC 95% 0,88, 1,64).

Ung thư tuyến tiền liệt và các khối u mức độ cao

Trong một so sánh 4 năm giữa giả dược và dutasterid ở 8231 nam giới từ 50 đến 75 tuổi, với kết quả sinh thiết âm tính trước đó đối với ung thư tuyến tiền liệt và PSA cơ bản giữa 2,5 - 10,0 ng / mL ở nam giới từ 50 đến 60 tuổi , hoặc 3 - 10,0 ng / mL ở nam giới trên 60 tuổi) (nghiên cứu REDUCE), 6.706 đối tượng có dữ liệu sinh thiết kim tuyến tiền liệt (chủ yếu bắt buộc theo quy trình) để phân tích nhằm xác định điểm Gleason. Có 1517 đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt trong nghiên cứu. Phần lớn ung thư tuyến tiền liệt có thể phát hiện bằng sinh thiết ở cả hai nhóm điều trị được chẩn đoán là mức độ thấp (Gleason 5-6, 70%).

Có tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt mức độ Gleason 8-10 ở nhóm dùng dutasterid (n = 29, 0,9%) cao hơn so với nhóm giả dược (n = 19, 0,6%) (p = 0,15). Trong năm 1-2, số đối tượng mắc bệnh ung thư mức Gleason 8-10 tương tự ở nhóm dutasterid (n = 17, 0,5%) và nhóm giả dược (n = 18, 0,5%). Trong năm 3-4, nhiều ca ung thư mức độ Gleason 8-10 được chẩn đoán ở nhóm dutasterid (n = 12, 0,5%) so với nhóm giả dược (n = 1, <0,1%) (p = 0,0035). Không có dữ liệu có sẵn về tác dụng của dutasterid sau 4 năm ở nam giới có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh ung thư mức độ Gleason 8-10 là nhất quán trong các khoảng thời gian nghiên cứu (năm thứ 1-2 và năm thứ 3-4) trong nhóm dutasterid (0,5% trong mỗi khoảng thời gian), trong khi ở nhóm giả dược, tỷ lệ các đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh ung thư mức độ Gleason 8-10 trong năm thứ 3-4 thấp hơn so với năm thứ 1-2 (tương ứng là <0,1% so với 0,5%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc

https://trungtamthuoc.com/

bệnh ung thư mức độ Gleason 7-10 (p = 0,81).

Nghiên cứu tiếp theo trong 2 năm bổ sung của thử nghiệm REDUCE đã không xác định được bất kỳ trường hợp mới mắc ung thư tuyến tiền liệt mức độ Gleason 8–10.

Trong một nghiên cứu BPH (CombAT) 4 năm, nơi không có sinh thiết bắt buộc theo quy trình và tất cả các chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt đều dựa trên sinh thiết xác định nguyên nhân, tỷ lệ ung thư mức độ Gleason 8-10 là (n = 8, 0,5%) đối với dutasterid, (n = 11, 0,7%) đối với tamsulosin và (n = 5, 0,3%) đối với liệu pháp kết hợp.

4 nghiên cứu dịch tễ học dựa trên dân số khác nhau (hai trong số đó dựa trên tổng dân số là 174.895, một nghiên cứu trên dân số 13.892 và một nghiên cứu trên dân số 38.058) cho thấy rằng việc sử dụng chất ức chế 5-alpha reductase không liên quan đến sự xuất hiện của ung thư tuyến tiền liệt cấp cao, cũng như với ung thư tuyến tiền liệt, hoặc tỷ lệ tử vong chung.

Mối liên quan giữa dutasterid và ung thư tuyến tiền liệt cấp cao không rõ ràng.

Ảnh hưởng đến chức năng tình dục:

Ảnh hưởng của dutasterid/tamsulosin hydrochlorid lên chức năng tình dục đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược ở nam giới hoạt động tình dục với BPH (n = 243 dutasterid/tamsulosin hydrochlorid, n = 246 placebo). Điểm số của Bảng câu hỏi sức khỏe tình dục nam giới (MSHQ) có ý nghĩa thống kê (p <0,001) đã được quan sát thấy ở nhóm kết hợp tại thời điểm 12 tháng. Sự giảm sút chủ yếu liên quan đến sự suy giảm của các lĩnh vực xuất tinh và sự hài lòng tổng thể hơn là các lĩnh vực cương cứng. Những tác dụng này không ảnh hưởng đến nhận thức của người tham gia nghiên cứu về dutasterid/ tamsulosin hydrochlorid, được đánh giá với mức độ hài lòng cao hơn có ý nghĩa thống kê trong suốt 12 tháng so với giả dược (p <0,05). Trong nghiên cứu này, các tác dụng không mong muốn về tình dục xảy ra trong 12 tháng điều trị và khoảng một nửa trong số này được giải quyết trong vòng 6 tháng sau khi điều trị.

Phối hợp dutasterid-tamsulosin và đơn trị liệu dutasterid được biết là gây ra các tác dụng không mong muốn đối với chức năng tình dục.

Như quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng khác, bao gồm CombAT và REDUCE, tỷ lệ các biến cố bất lợi liên quan đến chức năng tình dục giảm theo thời gian khi tiếp tục điều trị.

Tamsulosin

Tamsulosin làm tăng tốc độ dòng nước tiểu tối đa. Nó làm giảm tắc nghẽn bằng cách giãn cơ trơn ở tuyến tiền liệt và niệu đạo, do đó cải thiện các triệu chứng trống rỗng. Nó cũng cải thiện các triệu chứng lưu trữ trong đó sự bất ổn của bàng quang đóng một vai trò quan trọng. Những tác động này đối với các triệu chứng lưu trữ và vô hiệu được duy trì trong quá trình điều trị lâu dài. Nhu cầu phẫu thuật hoặc đặt ống thông tiểu được trì hoãn đáng kể.

Thuốc đối kháng α1-adrenoreceptor có thể làm giảm huyết áp bằng cách giảm sức cản ngoại vi. Không thấy giảm huyết áp có ý nghĩa lâm sàng trong các nghiên cứu với tamsulosin.

13. Đặc tính dược động học

Tương đương sinh học được chứng minh giữa dutasterid-tamsulosin và việc dùng đồng thời các viên nang dutasterid và tamsulosin riêng lẻ.

Nghiên cứu tương đương sinh học đơn liều được thực hiện ở cả hai trạng thái đói và no. Đã quan sát thấy sự giảm 30% Cmax đối với thành phần tamsulosin trong viên phối hợp dutasterid-tamsulosin ở trạng thái no so với trạng thái đói. Thức ăn không có ảnh hưởng đến AUC của tamsulosin.

https://trungtamthuoc.com/

Hấp thu

Dutasterid

Dutasterid dùng đường uống với liều đơn 0,5 mg, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của dutasterid đạt được trong vòng 1 đến 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối ở người khoảng 60%. Sinh khả dụng của dutasterid không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Tamsulosin

Tamsulosin được hấp thu từ ruột và có sinh khả dụng gần như hoàn toàn. Cả tốc độ và mức độ hấp thu của tamsulosin đều giảm khi uống trong bữa ăn 30 phút. Tính đồng nhất của sự hấp thu có thể được thúc đẩy bởi bệnh nhân luôn dùng dutasterid/tamsulosin hydrochlorid sau cùng một bữa ăn. Tamsulosin cho thấy liều lượng tiếp xúc với huyết tương.

Sau một liều duy nhất của tamsulosin ở trạng thái no, nồng độ tamsulosin trong huyết tương đạt đỉnh vào khoảng 6 giờ và ở trạng thái ổn định, đạt được vào ngày thứ 5 khi dùng nhiều liều, Cmax ở trạng thái ổn định trung bình ở bệnh nhân cao hơn khoảng 2/3 so với đạt được sau một liều duy nhất. Mặc dù điều này đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân cao tuổi, phát hiện tương tự cũng sẽ được mong đợi ở những bệnh nhân trẻ tuổi.

Phân bố

Dutasterid

Dutasterid có thể tích phân bố lớn (300 đến 500 L) và 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 (Css) khoảng 40 ng/mL đạt được sau 6 tháng dùng thuốc với liều 0,5 mg một lần mỗi ngày. Dutasterid từ huyết thanh phân tán vào tinh dịch trung bình là 11,5%.

Tamsulosin

Ở người, tamsulosin liên kết khoảng 99% với protein huyết tương. Thể tích phân phối nhỏ (khoảng 0,2 L/kg).

Chuyển hóa

Dutasterid

Dutasterid được chuyển hóa rộng rãi *in vivo*. *In vitro*, dutasterid được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 và 3A5 thành ba chất chuyển hóa monohydroxyl hóa và một chất chuyển hóa dihydroxyl hóa.

Sau khi uống dutasterid 0,5 mg / ngày đến trạng thái ổn định, 1,0% đến 15,4% (trung bình là 5,4%) của liều dùng được bài tiết dưới dạng dutasterid không đổi qua phân. Phần còn lại được bài tiết qua phân dưới dạng 4 chất chuyển hóa chính bao gồm 39%, 21%, 7% và 7% mỗi chất liên quan đến thuốc và 6 chất chuyển hóa nhỏ (ít hơn 5% mỗi chất). Chỉ một lượng nhỏ dutasterid không thay đổi (dưới 0,1% liều dùng) được phát hiện trong nước tiểu người.

Tamsulosin

Không có sự biến đổi sinh học đối hình từ tamsulosin hydrochlorid [đồng phân R(-)] thành đồng phân S(+) ở người. Tamsulosin hydrochlorid được chuyển hóa rộng rãi bởi các enzym của cytochrom P450 ở gan và dưới 10% của liều được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không đổi. Tuy nhiên, đặc tính dược động học của các chất chuyển hóa ở người vẫn chưa được thiết lập. Các kết quả *in vitro* cho thấy CYP3A4 và CYP2D6 liên quan đến chuyển hóa của tamsulosin cũng như có sự tham gia nhỏ của các isoenzym CYP khác. Sự ức chế các enzym chuyển hóa thuốc ở gan có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với tamsulosin. Các chất chuyển hóa của tamsulosin hydrochlorid trải qua liên hợp rộng rãi với glucuronid hoặc sulfat trước khi bài tiết qua thận.

Thải trừ

Dutasterid

Việc loại bỏ dutasterid phụ thuộc vào liều lượng và quá trình này dường như được mô tả bằng hai con đường thải trừ song song, một con đường có thể bão hòa ở các nồng độ phù

https://trungtamthuoc.com/

hợp về mặt lâm sàng và một con đường không bão hòa. Ở nồng độ huyết thanh thấp (dưới 3 ng/mL), dutasterid được đào thải nhanh chóng bằng cả hai con đường thải trừ độc lập với nồng độ và phụ thuộc nồng độ. Liều duy nhất từ 5 mg trở xuống cho thấy bằng chứng về sự thanh thải nhanh và thời gian bán thải ngắn từ 3 đến 9 ngày.

Ở nồng độ điều trị, sau khi dùng liều lặp lại 0,5 mg/ngày, con đường thải trừ tuyến tính, chậm hơn đang chiếm ưu thế và thời gian bán thải xấp xỉ 3-5 tuần.

Tamsulosin

Tamsulosin và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết qua nước tiểu với khoảng 9% liều dùng ở dạng hoạt chất không thay đổi.

Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống dạng giải phóng tức thời, thời gian bán thải của tamsulosin trong huyết tương dao động từ 5 đến 7 giờ. Do dược động học kiểm soát tốc độ hấp thu với viên nang phóng thích biến đổi tamsulosin, thời gian bán thải rõ ràng của tamsulosin ở trạng thái no là khoảng 10 giờ và ở trạng thái ổn định là khoảng 13 giờ.

Người cao tuổi

Dutasterid

Dược động học và dược lực học của dutasterid đã được đánh giá trên 36 nam giới khỏe mạnh ở độ tuổi từ 24 đến 87 sử dụng đơn liều 5 mg dutasterid. Không thấy ảnh hưởng đáng kể của tuổi đối với việc tiếp xúc với dutasterid nhưng thời gian bán thải ngắn hơn ở nam giới dưới 50 tuổi. Thời gian bán thải không khác biệt về mặt thống kê khi so sánh nhóm 50-69 tuổi với nhóm trên 70 tuổi.

Tamsulosin

Nghiên cứu bắt chéo so sánh phơi nhiễm toàn bộ (AUC) và thời gian bán thải của tamsulosin hydrochlorid cho thấy khuynh hướng dược động học của tamsulosin hydrochlorid có thể kéo dài chút ít ở nam giới cao tuổi so với nam giới tình nguyện trẻ, khỏe mạnh. Thanh thải thực chất độc lập với tamsulosin hydrochlorid liên kết với AAG, nhưng giảm theo tuổi, làm cho phơi nhiễm toàn thân (AUC) cao hơn 40% ở nhóm tuổi 55 đến 75 so với nhóm tuổi 20 đến 32 tuổi.

Suy thận

Dutasterid

Ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasterid chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, đã phát hiện thấy dưới 0,1% liều uống 0,5 mg dutasterid ở trạng thái ổn định trong nước tiểu người, vì vậy không có sự gia tăng đáng kể nào về mặt lâm sàng của nồng độ dutasterid trong huyết tương đối với bệnh nhân suy thận.

Tamsulosin

Dược động học của tamsulosin hydrochlorid được so sánh ở 6 đối tượng suy thận nhẹ - trung bình ($30 \leq CLcr < 70$ mL/phút/1,73m^2) hoặc trung bình - nặng ($10 \leq CLcr < 30$ mL/phút/1,73m^2) và 6 đối tượng bình thường (CLcr > 90 mL/phút/1,73m^2). Trong khi đã quan sát thấy sự thay đổi nồng độ huyết tương toàn phần của tamsulosin hydrochlorid như là kết quả của sự liên kết với AAG bị thay đổi, nồng độ tamsulosin hydrochlorid không liên kết (có hoạt tính), cũng như thanh thải thực chất, vẫn tương đối hằng định. Do đó, không cần chỉnh liều viên nang tamsulosin hydrochlorid cho bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (CLcr < 10 mL/phút/1,73m^2).

Suy gan

Dutasterid

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasterid. Do dutasterid được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa nên nồng độ dutasterid trong huyết tương được dự đoán sẽ tăng ở những bệnh nhân này và thời gian bán thải của dutasterid sẽ kéo dài.

Tamsulosin

Dược động học của tamsulosin hydrochlorid đã được so sánh ở 8 đối tượng suy gan mức độ

https://trungtamthuoc.com/

trung bình (phân loại Child-Pugh: cấp độ A và B) và 8 đối tượng bình thường. Trong khi đã quan sát thấy sự thay đổi nồng độ huyết tương toàn phần của tamsulosin hydrochlorid như là kết quả của sự liên kết với AAG bị thay đổi, nồng độ tamsulosin hydrochlorid không liên kết (có hoạt tính) thay đổi không đáng kể với sự thay đổi vừa phải (32%) thanh thải thực chất của tamsulosin hydrochlorid không liên kết. Do đó, không cần chỉnh liều tamsulosin hydrochlorid cho bệnh nhân suy gan mức độ trung bình. Tamsulosin hydrochlorid chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng.

14. **Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.
15. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
    - *Điều kiện bảo quản:* Bảo quản dưới 30°C.
    - *Hạn dùng:* 18 tháng kể từ ngày sản xuất.
    - *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.
16. **Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc**

    Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

AUROBINDO

Aurobindo Pharma Ltd.,
Unit VII, SEZ, TSIIC, Plot. No.S1, Survey No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P, Green Industrial Park, Polepally Village, Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana State.