

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc kê đơn

OVASTRIX

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC:

Mỗi viên nang mềm chứa:

Thành phần hoạt chất:

Dutasteride0,5 mg.

Thành phần tá dược:

Glycerol monocaprylocaprate, Butylated hydroxytoluene, Gelatin, Sorbitol 70%, Glycerin, Vanillin, Methylparaben, Propylparaben, Titan dioxyd, Sắt oxyd vàng.



DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nang mềm màu vàng, hình oval, bên trong chứa dịch thuốc không màu đến vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị các triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) từ trung bình đến nặng.

Giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) và phẫu thuật ở những bệnh nhân có triệu chứng BPH từ trung bình đến nặng.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Liều dùng:

Dutasteride có thể được dùng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc chẹn alpha tamsulosin (0,4 mg).

Người lớn (kể cả người cao tuổi):

Liều khuyến cáo của dutasteride là một viên nang (0,5 mg) uống mỗi ngày một lần.

Nên nuốt cả viên nang và không được nhai hoặc mở vì tiếp xúc với thành phần bên trong viên nang có thể dẫn đến kích ứng niêm mạc hầu họng. Các viên nang có thể được uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Mặc dù có thể quan sát thấy sự cải thiện ở giai đoạn đầu, nhưng có thể mất đến 6 tháng trước khi có thể đạt được đáp ứng với điều trị. Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy thận:

Ảnh hưởng của suy thận đối với dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. Dự kiến không điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan:

Ảnh hưởng của suy gan đối với dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu nên cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, chống chỉ định sử dụng dutasteride.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Dutasteride chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Phụ nữ, trẻ em và thanh thiếu niên.
- Bệnh nhân quá mẫn cảm với dutasteride, các chất ức chế men khử 5-alpha khác hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Liệu pháp kết hợp nên được chỉ định sau khi đánh giá rủi ro lợi ích cẩn thận do nguy cơ tác dụng phụ tăng lên (bao gồm cả suy tim) và sau khi xem xét các lựa chọn điều trị thay thế bao gồm cả liệu pháp đơn trị liệu.

Ung thư tuyến tiền liệt và các khối u cao cấp

Nghiên cứu REDUCE, một nghiên cứu 4 năm, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đã điều tra tác dụng của dutasteride 0,5 mg mỗi ngày đối với bệnh nhân có nguy cơ cao mắc ung thư tuyến tiền liệt (bao gồm cả nam giới từ 50 đến 75 tuổi có mức PSA 2,5 đến 10 ng/ml và sinh thiết tuyến tiền liệt âm tính 6 tháng trước khi đăng ký nghiên cứu) so với giả dược. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt Glory 8 – 10 ở nam giới được điều trị bằng dutasteride (n=29, 0,9%) cao hơn so

với giả dược (n=19, 0,6%). Mối quan hệ giữa dutasteride và Gleason 8 - 10 ung thư tuyến tiền liệt là không rõ ràng. Vì vậy, nam giới dùng dutasteride 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) trong huyết thanh là một thành phần quan trọng trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Dutasteride làm giảm nồng độ PSA trung bình trong huyết thanh khoảng 50% sau 6 tháng điều trị.

Bệnh nhân dùng dutasteride nên thiết lập đường cơ sở PSA mới sau 6 tháng điều trị bằng dutasteride. Nên theo dõi các giá trị PSA thường xuyên sau đó. Bất kỳ sự gia tăng nào được xác nhận từ mức PSA thấp nhất trong khi dùng dutasteride có thể báo hiệu sự hiện diện của ung thư tuyến tiền liệt hoặc không tuân thủ điều trị bằng dutasteride và cần được đánh giá cẩn thận, ngay cả khi những giá trị đó vẫn nằm trong phạm vi bình thường đối với nam giới không dùng chất ức chế 5 α -reductase. Khi giải thích giá trị PSA cho bệnh nhân dùng dutasteride, nên tìm các giá trị PSA trước đó để so sánh.

Điều trị bằng dutasteride không can thiệp vào việc sử dụng PSA như một công cụ hỗ trợ chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt sau khi đã thiết lập một đường cơ sở mới.

Tổng nồng độ PSA huyết thanh trở lại mức ban đầu trong vòng 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Tỷ lệ PSA tự do trên tổng PSA không đổi ngay cả dưới ảnh hưởng của dutasteride. Nếu các bác sĩ lâm sàng chọn sử dụng phần trăm PSA tự do để hỗ trợ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới đang điều trị bằng dutasteride, thì không cần điều chỉnh giá trị của nó.

Kiểm tra kỹ thuật số trực tràng, cũng như các đánh giá khác về ung thư tuyến tiền liệt, phải được thực hiện trên bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng dutasteride và định kỳ sau đó.

Tai biến tim mạch

Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, tỷ lệ suy tim (thuật ngữ tổng hợp của các biến cố được báo cáo, chủ yếu là suy tim và suy tim sung huyết) ở những đối tượng dùng kết hợp dutasteride và thuốc chẹn alpha, chủ yếu là tamsulosin, cao hơn một chút so với nhóm dùng kết hợp dutasteride và thuốc chẹn alpha. 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 hiện có về dutasteride hoặc thuốc chẹn alpha không hỗ trợ kết luận về nguy cơ tim mạch gia tăng.

Khối u vú

Hiếm có báo cáo về ung thư vú được báo cáo ở nam giới dùng dutasteride trong các thử nghiệm lâm sàng và trong giai đoạn hậu mãi. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ phát triển ung thư vú ở nam giới khi sử dụng các chất ức chế 5-alpha reductase. Các bác sĩ nên hướng dẫn bệnh nhân của họ báo cáo kịp thời bất kỳ thay đổi nào trong mô vú của họ chẳng hạn như khối u hoặc tiết dịch ở núm vú.

Rò rỉ viên nang

Dutasteride được hấp thu qua da, do đó, phụ nữ, trẻ em và thanh thiếu niên phải tránh tiếp xúc với viên nang rò rỉ. Nếu tiếp xúc với viên nang bị rò rỉ, khu vực tiếp xúc phải được rửa ngay bằng xà phòng và nước.

Suy gan

Dutasteride không được nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc bệnh gan. Thận trọng khi sử dụng dutasteride cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

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

Dutasteride chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

Phụ nữ có thai :

Cũng như các chất ức chế 5-alpha reductase khác, dutasteride ức chế quá trình chuyển đổi testosterone thành dihydrotestosterone và nếu dùng cho phụ nữ mang thai bé trai, có thể ức chế sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài của thai nhi. Một lượng nhỏ dutasteride đã được tìm thấy từ tinh dịch ở những đối tượng dùng dutasteride 0,5 mg mỗi ngày. Người ta không biết liệu thai nhi nam có thể bị ảnh hưởng xấu hay không nếu mẹ tiếp xúc với tinh dịch của bệnh nhân đang điều trị bằng dutasteride (nguy cơ cao nhất trong 16 tuần đầu của thai kỳ).

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

Phụ nữ cho con bú :

Không biết liệu dutasteride có được bài tiết qua sữa mẹ hay không

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

Dựa trên các đặc tính dược lực học của dutasteride, việc điều trị bằng dutasteride sẽ không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Để biết thông tin về việc giảm nồng độ PSA huyết thanh trong quá trình điều trị bằng dutasteride và hướng dẫn liên quan đến việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, vui lòng xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

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

Sử dụng cùng với chất ức chế CYP3A4 và/hoặc P-glycoprotein:

Dutasteride được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng quá trình chuyển hóa này được xúc tác bởi CYP3A4 và CYP3A5. Không có nghiên cứu tương tác chính thức nào được thực hiện với các chất ức chế mạnh CYP3A4. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu dược động học dân số, nồng độ trong huyết thanh của dutasteride cao hơn trung bình từ 1,6 đến 1,8 lần, tương ứng, ở một số ít bệnh nhân được điều trị đồng thời với verapamil hoặc diltiazem (chất ức chế trung bình CYP3A4 và chất ức chế P-glycoprotein) so với những bệnh nhân khác.

Sự kết hợp lâu dài của dutasteride với các thuốc ức chế mạnh enzyme CYP3A4 (ví dụ: ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol dùng đường uống) có thể làm tăng nồng độ dutasteride trong huyết thanh. Không có khả năng ức chế thêm 5-alpha reductase khi tăng tiếp xúc với dutasteride. Tuy nhiên, có thể cân nhắc giảm tần suất dùng dutasteride nếu ghi nhận tác dụng phụ. Cần lưu ý rằng trong trường hợp ức chế enzyme, thời gian bán hủy 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 12 g cholestyramine một giờ sau khi dùng liều duy nhất 5 mg dutasteride không ảnh hưởng đến dược động học của dutasteride.

Ảnh hưởng của dutasteride đối với dược động học của các loại thuốc khác

Dutasteride không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin hoặc digoxin. Điều này chỉ ra rằng dutasteride không ức chế/cảm ứng CYP2C9 hoặc chất vận chuyển P-glycoprotein. Các nghiên cứu tương tác *in vitro* chỉ ra rằng dutasteride không ức chế các enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP3A4.

Trong một nghiên cứu nhỏ (N=24) kéo dài hai tuần ở nam giới khỏe mạnh, dutasteride (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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và chưa rõ (tần suất không thể đánh giá được từ các dữ liệu sẵn có).

Hệ thống cơ quan	Phản ứng có hại	Tỷ lệ mắc bệnh từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng	
		Tỷ lệ mắc bệnh trong năm đầu điều trị (n=2167)	Tỷ lệ mắc bệnh trong năm điều trị thứ 2 (n=1744)
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú	Liệt dương	6,0%	1,7%
	Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục	3,7%	0,6%
	Rối loạn xuất tinh	1,8%	0,5%
	Rối loạn vú	1,3%	1,3%
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng dị ứng bao gồm phát ban, ngứa, mày đay, phù cục bộ và phù mạch	Tỷ lệ ước tính từ dữ liệu hậu mãi	
		Chưa rõ	
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Chưa rõ	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc (chủ yếu là rụng lông trên cơ thể), rụng lông	Chưa rõ	
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú	Đau và sưng tinh hoàn	Chưa rõ	

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong các nghiên cứu tình nguyện về dutasteride, liều duy nhất hàng ngày của dutasteride lên đến 40 mg/ngày (gấp 80 lần liều điều trị) đã được dùng trong 7 ngày mà không có lo ngại đáng kể nào về tính an toàn. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều 5 mg mỗi ngày đã được dùng cho các đối tượng trong 6 tháng mà không có tác dụng phụ nào khác so với liều điều trị 0,5 mg.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho dutasteride, do đó, trong trường hợp nghi ngờ quá liều nên tiến hành điều trị hỗ trợ và triệu chứng thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: G04C B02

Dutasteride làm giảm nồng độ dihydrotestosterone (DHT) trong tuần hoàn bằng cách ức chế cả hai loại 1 và loại 2, 5 α -reductase isoenzyme chịu trách nhiệm chuyển đổi testosterone thành DHT.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi uống một liều duy nhất 0,5 mg dutasteride, thời gian để đạt nồng độ đỉnh của dutasteride trong huyết thanh là từ 1 đến 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 60%. Sinh khả dụng của dutasteride không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố

Dutasteride có thể tích phân bố lớn (300 đến 500 L) và gắn kết cao với protein huyết tương (>99,5%). Sau khi dùng liều hàng ngày, nồng độ trong huyết thanh của dutasteride đạt được 65% nồng độ ở trạng thái ổn định sau 1 tháng và khoảng 90% sau 3 tháng.

Nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định (C_{ss}) khoảng 40 ng/mL đạt được sau 6 tháng dùng liều 0,5 mg mỗi ngày một lần. Dutasteride phân chia từ huyết thanh vào tinh dịch trung bình 11,5%.

Chuyển hóa

Dutasteride được chuyển hóa rộng rãi trong cơ thể sống. *In vitro*, dutasteride 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 dutasteride liều 0,5 mg/ngày đến trạng thái ổn định, 1,0% đến 15,4% (trung bình 5,4%) liều dùng được bài tiết dưới dạng dutasteride không đổi trong 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 (dưới 5% mỗi chất). Chỉ một lượng nhỏ dutasteride không đổi (dưới 0,1% liều dùng) được phát hiện trong nước tiểu người.

Thải trừ

Việc loại bỏ dutasteride phụ thuộc vào liều lượng và quá trình này dường như được mô tả bằng hai con đường đào thải song song, một đường có thể bão hòa ở nồng độ phù hợp về mặt lâm sàng và một đường không bão hòa.

Ở nồng độ thấp trong huyết thanh (dưới 3 ng/mL), dutasteride được thải trừ nhanh chóng bằng cả con đường thải trừ phụ thuộc nồng độ và không phụ thuộc nồng độ. Liều đơn 5 mg hoặc ít hơn cho thấy bằng chứng thanh thải nhanh và thời gian bán hủy 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 chiếm ưu thế và thời gian bán thải xấp xỉ 3-5 tuần.

Người cao tuổi

Dược động học của dutasteride đã được đánh giá ở 36 đối tượng nam khỏe mạnh trong độ tuổi từ 24 đến 87 sau khi dùng một liều duy nhất 5 mg dutasteride. Không thấy ảnh hưởng đáng kể của tuổi tác đối với việc tiếp xúc với dutasteride nhưng thời gian bán thải ngắn hơn ở nam giới dưới 50 tuổi. Thời gian bán hủy không khác biệt về mặt thống kê khi so sánh nhóm 50-69 tuổi với nhóm trên 70 tuổi.

Suy thận

Anh hưởng của suy thận đối với dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, dưới 0,1% liều dutasteride 0,5 mg ở trạng thái ổn định được tìm thấy trong nước tiểu người, do đó không có sự gia tăng đáng kể về mặt lâm sàng nào đối với nồng độ dutasteride trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận.



Suy gan

Ảnh hưởng đến động học của dutasteride ở bệnh nhân suy gan chưa được nghiên cứu. Vì dutasteride được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa nên nồng độ dutasteride trong huyết tương dự kiến sẽ tăng lên ở những bệnh nhân này và thời gian bán hủy của dutasteride sẽ kéo dài.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vi 10 viên; hộp 3 vi, hộp 6 vi và hộp 10 vi.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc sản xuất theo TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:



CÔNG TY CỔ PHẦN SX - TM DƯỢC PHẨM ĐÔNG NAM

Lô 2A, Đường 1A - KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân - TP.HCM.

ĐT: (028) 3754.1748, (028) 3754.1749; FAX: (028) 3754.1750.

CTY CỔ PHẦN SX - TM DP ĐÔNG NAM

Tổng Giám Đốc



VÕ TÂN LỘC