

Rx Anastrozole Denk 1 mg

THUỐC ĐỘC

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

THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- *Thành phần hoạt chất:* Anastrozole 1 mg
 - *Thành phần tá dược:* Lactose monohydrate, povidone K30, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, hypromellose 5 cps*, titanium dioxide*, macrogol 400*, hypromellose 15 cps*.
- * tá dược bao phim*

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Anastrozole Denk 1 mg được chỉ định để:

- Điều trị ung thư vú tiến triển, có thụ thể hormone dương tính ở phụ nữ sau mãn kinh.
- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú xâm lấn giai đoạn sớm, có thụ thể hormone dương tính.
- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú xâm lấn giai đoạn sớm, có thụ thể hormone dương tính, đã được điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen trong 2 đến 3 năm.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo của anastrozole cho người lớn bao gồm người cao tuổi là 1 mg/lần/ngày.

Đối với phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú xâm lấn giai đoạn sớm, có thụ thể hormone dương tính, thời gian điều trị của liệu pháp nội tiết hỗ trợ được khuyến cáo là 5 năm.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Anastrozole không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên do chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Suy thận

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Anastrozole nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng.

Cách dùng

Anastrozole Denk 1 mg được dùng bằng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Anastrozole bị chống chỉ định trong trường hợp:

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

Anastrozole không nên dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh. Mãn kinh nên được xác định bằng các xét nghiệm sinh hóa (nồng độ hormone hoàng thể [LH], nồng độ hormone kích thích nang trứng [FSH] và/hoặc nồng độ oestradiol trong huyết tương) ở tất cả những bệnh nhân chưa rõ về tình trạng mãn kinh. Chưa có dữ liệu nào về việc sử dụng anastrozole với các chất có cấu trúc tương tự LHRH.

Cần tránh sử dụng đồng thời tamoxifen hoặc các thuốc có chứa oestrogen và anastrozole, vì điều này có thể làm giảm tác dụng dược lý của anastrozole.

Ảnh hưởng đến mật độ xương

Vì anastrozole làm giảm nồng độ oestrogen nội sinh trong huyết tương, anastrozole có thể gây giảm mật độ xương và có thể làm gia tăng nguy cơ gãy xương.

Phụ nữ bị loãng xương hoặc gia tăng nguy cơ loãng xương nên kiểm tra mật độ xương khi bắt đầu điều trị và đều đặn định kỳ trong thời gian điều trị. Nếu được chỉ định, việc điều trị hoặc dự phòng loãng xương nên được bắt đầu và theo dõi cẩn thận. Việc sử dụng các phương pháp điều trị đặc hiệu, ví dụ như dùng các bisphosphonate có thể ngăn ngừa tình trạng mất xương do anastrozole gây ra ở phụ nữ sau mãn kinh và có thể được xem xét áp dụng.

Suy gan

Anastrozole chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú bị suy gan mức độ trung bình hoặc nặng. Sự phơi nhiễm với anastrozole có thể tăng lên ở bệnh nhân bị suy gan; cần thận trọng khi sử dụng anastrozole cho bệnh nhân bị suy gan trung bình và nặng. Việc điều trị phải được dựa trên đánh giá về lợi ích-nguy cơ ở từng bệnh nhân.

Suy thận

Anastrozole chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú bị suy thận nặng. Sự phơi nhiễm với anastrozole không tăng ở bệnh nhân bị suy thận nặng (GRF < 30ml/phút); cần thận trọng khi sử dụng anastrozole cho bệnh nhân bị suy thận nặng.

Trẻ em

Anastrozole không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên, vì tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định ở nhóm bệnh nhân này.

Anastrozole không nên được sử dụng cho những bé trai thiếu hormone tăng trưởng đang điều trị bằng bổ sung hormone tăng trưởng. Trong nghiên cứu lâm sàng quan trọng, hiệu quả chưa được chứng minh và tính an toàn cũng chưa được xác định. Vì anastrozole làm giảm nồng độ oestradiol trong huyết tương, không được sử dụng anastrozole cho bé gái bị thiếu hụt hormone tăng trưởng đang điều trị bằng hormone tăng trưởng. Chưa có dữ liệu về tính an toàn dài hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Hệ quả vì lạm dụng cho mục đích doping

Việc sử dụng anastrozole có thể dẫn đến kết quả dương tính trong các xét nghiệm chống doping.

Thuốc này có chứa lactose

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp do không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa natri

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, về cơ bản có thể xem là “không có natri”.

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

Phụ nữ có thai

Cho đến nay, không có dữ liệu về sử dụng anastrozole trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính đối với sinh sản. Anastrozole bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Cho đến nay chưa có dữ liệu về việc sử dụng anastrozole ở phụ nữ đang cho con bú. Anastrozole bị chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của anastrozole lên khả năng sinh sản của người vẫn chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính đối với sinh sản.

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

Anastrozole không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tình trạng suy nhược và buồn ngủ đã được báo cáo khi sử dụng anastrozole, và nếu các triệu chứng này kéo dài, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Anastrozole ức chế CYP1A2, 2C8/9 và 3A4 trên *in vitro*. Các nghiên cứu lâm sàng với phenazone và warfarin đã chỉ ra rằng anastrozole liều 1 mg không ức chế đáng kể sự chuyển hóa của phenazone và R- và S-warfarin. Điều này cho thấy rằng các tương tác thuốc có liên quan về mặt lâm sàng qua trung gian enzyme CYP khó xảy ra khi sử dụng đồng thời anastrozole và các thuốc khác.

Các enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa anastrozole vẫn chưa được xác định. Cimetidine, một chất ức chế yếu, không đặc hiệu của các enzyme CYP, không ảnh hưởng đến nồng độ anastrozole trong huyết tương. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP mạnh vẫn chưa được biết.

Việc xem xét cơ sở dữ liệu an toàn trong thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có dấu hiệu về bất kỳ tương tác đáng kể nào về mặt lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng anastrozole cùng với các loại thuốc kê đơn thông thường khác.

Không có tương tác đáng kể nào về mặt lâm sàng với các bisphosphonate.

Nên tránh sử dụng đồng thời tamoxifen hoặc các thuốc có chứa oestrogen và anastrozole, vì điều này có thể làm giảm tác dụng dược lý của anastrozole.

Tương kỵ

Do không 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

Bảng sau đây cho thấy các tác dụng không mong muốn đã xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng, trong các nghiên cứu sau khi lưu hành sản phẩm hoặc dưới dạng các báo cáo bất thường. Trừ trường hợp đặc biệt, tần suất được tính toán trên cơ sở các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong khuôn khổ một nghiên cứu lớn ở giai đoạn III, được thực hiện trên 9.366 phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú có thể phẫu thuật được điều trị hỗ trợ trong 5 năm (Nghiên cứu sử dụng Arimidex, tamoxifen, đơn trị liệu hoặc phối hợp [ATAC]).

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây đã được sắp xếp theo tần suất và hệ cơ quan (SOC). Các loại tần suất được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Các tác dụng không mong muốn thường được ghi nhận là nhức đầu, nóng bừng, buồn nôn, phát ban, đau/cứng khớp, viêm khớp và suy nhược.

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn theo hệ cơ quan và tần suất

Các tác dụng phụ không mong muốn theo hệ thống cơ quan và tần suất		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Chán ăn Tăng cholesterol máu
	Ít gặp	Tăng calci máu (có hoặc không tăng hormone tuyến cận giáp)
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu
	Thường gặp	Buồn ngủ Hội chứng ống cổ tay*

Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Nóng bừng
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Thường gặp	Tiêu chảy Nôn mửa
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng alkaline phosphatase, alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase
	Ít gặp	Tăng nồng độ gamma-GT và bilirubin Viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban
	Thường gặp	Rụng tóc Phản ứng dị ứng
	Ít gặp	Mày dầy
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng Phản ứng dạng phản vệ Viêm mao mạch da (gồm một số báo cáo về ban xuất huyết Henoch-Schönlein)**
	Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau/cứng khớp Viêm khớp Loãng xương
	Thường gặp	Đau xương Đau cơ
	Ít gặp	Ngón tay lò xo
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Thường gặp	Khô âm đạo Chảy máu âm đạo***
Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc	Rất thường gặp	Suy nhược

* Trong các nghiên cứu lâm sàng, số trường hợp hội chứng ống cổ tay đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng anastrozole cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp này xảy ra ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể nhận diện sự tiến triển của bệnh này.

** Vì viêm mao mạch và ban xuất huyết Henoch-Schönlein không được ghi nhận trong khuôn khổ của nghiên cứu ATAC, nên tần suất của những tác dụng này có thể được coi là "hiếm gặp" ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$), dựa trên giá trị xấu nhất của thang điểm.

*** Chảy máu âm đạo đã được báo cáo với tần suất thường gặp, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị ung thư vú tiến triển trong vài tuần đầu sau khi chuyển từ liệu pháp hormone sang anastrozole. Nếu chảy máu kéo dài, cần cân nhắc tiến hành các đánh giá sau hơn.

Bảng sau đây thể hiện tần suất của các tác dụng không mong muốn được định rõ trước trong nghiên cứu ATAC sau thời gian theo dõi trung bình là 68 tháng, không phân biệt quan hệ nhân quả. Các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận ở bệnh nhân đang trong quá trình điều trị thử nghiệm và lên đến 14 ngày sau khi kết thúc.

Bảng 2. Các tác dụng không được định rõ trước trong nghiên cứu ATAC

Tác dụng không mong muốn	Anastrozole (n=3.092)	Tamoxifen (n=3.094)
Nóng bừng	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Đau/cứng khớp	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Rối loạn tâm trạng	597 (19,3%)	554 (17,9%)

Mệt mỏi/suy nhược	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Buồn nôn và nôn mửa	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Gãy xương	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Gãy xương cột sống, xương hông hoặc gãy xương cổ tay/gãy xương Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Gãy xương cổ tay/gãy xương Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Gãy xương cột sống	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Gãy xương hông	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Đục thủy tinh thể	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Chảy máu âm đạo	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Đau thắt ngực	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Nhồi máu cơ tim	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Bệnh tim mạch vành	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Thiếu máu cơ tim cục bộ	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Tiết dịch âm đạo	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (tổng số)	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu bao gồm thuyên tắc phổi	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Thiếu máu mạch máu não cục bộ	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Ung thư nội mạc tử cung	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Với thời gian theo dõi trung bình là 68 tháng, tỷ lệ gãy xương là 22 trên 1000 bệnh nhân-năm ở nhóm anastrozole và tỷ lệ 15 trên 1000 bệnh nhân-năm ở nhóm tamoxifen. Tỷ lệ gãy xương được ghi nhận đối với anastrozole là tương đương so với bệnh nhân sau mãn kinh cùng độ tuổi được ghi nhận. Tỷ lệ xuất hiện loãng xương là 10,5% ở bệnh nhân được điều trị bằng anastrozole và 7,3% ở bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen.

Chưa xác định được liệu tỷ lệ gãy xương và loãng xương được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng anastrozole trong nghiên cứu ATAC phản ánh tác dụng bảo vệ của tamoxifen, hay là do tác dụng cụ thể của anastrozole, hay cả hai nguyên nhân.

Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải trong quá trình dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Cho đến nay kinh nghiệm lâm sàng về quá liều do vô ý còn hạn chế. Trong các thử nghiệm trên động vật, độc tính cấp tính của anastrozole được chứng minh là thấp. Trong các nghiên cứu lâm sàng với anastrozole ở các liều dùng khác nhau, đối tượng nam giới khỏe mạnh dùng liều đơn lên đến 60 mg và phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển dùng đến 10 mg/ngày; những liều này đã được dung nạp tốt. Chưa xác định được liều đơn của anastrozole dẫn đến các triệu chứng đe dọa tính mạng. Không có chất đối kháng đặc hiệu cho tình trạng quá liều và việc điều trị phải theo triệu chứng.

Trong việc điều trị quá liều, cần xem xét khả năng là một số thuốc có thể đã được sử dụng. Nếu bệnh nhân còn tỉnh, nên tiến hành gây nôn. Thẩm phân có thể hữu ích vì anastrozole không gắn kết cao với protein. Các biện pháp hỗ trợ chung, bao gồm theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ được chỉ định.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất đối kháng hormone và các chất liên quan, chất ức chế aromatase

Mã ATC: L02B G03

Cơ chế tác động và tác dụng dược lực

Anastrozole là một chất ức chế enzyme aromatase thuộc nhóm không steroid, có tác dụng mạnh và tính chọn lọc cao. Ở phụ nữ sau mãn kinh, oestradiol được sản xuất chủ yếu từ việc chuyển đổi androstenedione thành oestrone do phức hợp enzyme aromatase ở mô ngoại vi. Sau đó, oestrone được chuyển thành oestradiol. Ở phụ nữ bị ung thư vú, sự giảm nồng độ oestradiol tuần hoàn trong huyết tương đã được chứng minh mang lại tác dụng có lợi. Bằng cách sử dụng một phương pháp có độ nhạy cao, người ta đã chứng minh liều dùng anastrozole 1 mg hàng ngày làm giảm trên 80% nồng độ oestradiol ở phụ nữ sau mãn kinh.

Anastrozole không có các hoạt tính kiểu progestogen, androgen hoặc oestrogen.

Các phép đo trước và sau khi tiến hành thử nghiệm gây kích thích chuẩn để phát hiện hormone vỏ thượng thận (ACTH) cho thấy liều lên đến 10 mg anastrozole mỗi ngày không ảnh hưởng đến việc tiết cortisol và aldosterone. Do đó không cần bổ sung thêm corticosteroid.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sự hấp thu của anastrozole xảy ra nhanh chóng và nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được trong vòng 2 giờ (khi đói). Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu, nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Tốc độ hấp thu chậm này không gây ra bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào về mặt lâm sàng đối với nồng độ anastrozole trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi uống viên nén bao phim anastrozole, 1 lần/ngày. Khoảng 90 - 95% nồng độ anastrozole ở pha ổn định trong huyết tương đạt được sau 7 ngày và tích lũy gấp 3 đến 4 lần. Không có bằng chứng nào cho thấy các thông số về dược động học của anastrozole phụ thuộc vào thời gian sử dụng hoặc liều dùng.

Dược động học của anastrozole ở phụ nữ sau mãn kinh không phụ thuộc vào tuổi.

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của anastrozole chỉ có 40%.

Thải trừ

Anastrozole được thải trừ chậm với thời gian bán thải trong huyết tương từ 40 đến 50 giờ. Anastrozole được chuyển hóa mạnh ở phụ nữ sau mãn kinh, có ít hơn 10% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 72 giờ. Sự chuyển hóa của anastrozole xảy ra thông qua N-dealkyl hóa, hydroxy hóa và glucuronic hóa. Các chất chuyển hóa chủ yếu được bài tiết qua nước tiểu. Triazole, chất chuyển hóa chính trong huyết tương, không gây ức chế aromatase.

Suy gan hoặc thận

Ở những đối tượng bị xơ gan ổn định, độ thanh thải biểu kiến (CL/F) của anastrozole sau khi uống thấp hơn khoảng 30% so với nhóm đối chứng tương ứng (Nghiên cứu 1033IL/0014). Tuy nhiên, nồng độ anastrozole trong huyết tương ở những đối tượng bị xơ gan nằm trong khoảng nồng độ được quan sát thấy ở những đối tượng khỏe mạnh trong các nghiên cứu khác. Nồng độ anastrozole trong huyết tương được đo ở bệnh nhân suy gan trong nghiên cứu hiệu quả dài hạn, nằm trong khoảng nồng độ anastrozole trong huyết tương được quan sát ở bệnh nhân không bị suy gan.

Ở những đối tượng suy thận nặng (GFR < 30 mL/phút), độ thanh thải biểu kiến (CL/F) của anastrozole trong nghiên cứu 1033IL/0018 không thay đổi sau khi uống thuốc. Điều này phù hợp với thực tế là anastrozole được thải trừ chủ yếu qua quá trình chuyển hóa. Nồng độ anastrozole trong huyết tương được đo ở bệnh nhân suy thận trong nghiên cứu hiệu quả dài hạn, nằm trong khoảng nồng độ anastrozole trong huyết tương được quan sát ở bệnh nhân không bị suy thận. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, nên sử dụng anastrozole một cách thận trọng.

Trẻ em

Ở bé trai bị vú to khi dậy thì (10-17 tuổi), anastrozole được hấp thu nhanh chóng, phân bố rộng rãi toàn thân và được thải trừ chậm với thời gian bán thải khoảng 2 ngày. Độ thanh thải anastrozole ở bé gái (3-10 tuổi) thấp hơn ở bé trai lớn tuổi hơn và phơi nhiễm cao hơn. Ở bé gái, anastrozole cũng phân bố rộng rãi và thải trừ chậm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
Sản xuất tại Đức, bởi **Haupt Pharma Münster GmbH**
Địa chỉ: Schleebrüggenkamp 15, 48159 Münster, Đức.

Đại diện cơ sở đăng ký
(Sign & stamp)



Họ và tên: Philip Graf
Chức danh: Regulatory Affairs Manager
DENK PHARMA GmbH & Co. KG

