

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

(Ngày 19 tháng 09 năm 2025)

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BIDINAZOL 1MG

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THUỐC ĐỘC

1. Thành phần công thức thuốc:

- Thành phần hoạt chất: Anastrozole 1 mg
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, povidone K30, sodium starch glycolate, magnesium stearate, macrogol 4000 (polyethylene glycol 4000), hypromellose, titanium dioxide.

2. Dạng bào chế:

- 2.1. Dạng bào chế: Viên nén bao phim
- 2.2. Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lảnh

3. Chỉ định:

Viên nén bao phim anastrozole 1mg được chỉ định sử dụng trong:

- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể estrogen dương tính.
- Điều trị ung thư vú tiến triển ở phụ nữ sau mãn kinh. Ở những bệnh nhân có thụ thể estrogen âm tính, hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trừ khi các bệnh nhân này đã có đáp ứng tích cực trên lâm sàng với tamoxifen trước đó.
- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể estrogen dương tính, là những bệnh nhân đã được điều trị bằng tamoxifen trong 2 đến 3 năm.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

- Người lớn, kể cả người cao tuổi: 1 viên 1 mg uống ngày 1 lần.
- Trẻ em: không được khuyến cáo dùng (xem mục 12).
- Tổn thương chức năng thận: Không cần thay đổi liều lượng ở bệnh nhân có tổn thương chức năng thận nhẹ hoặc trung bình.
- Tổn thương chức năng gan: Không cần thay đổi liều lượng ở bệnh nhân có bệnh lý gan nhẹ. Đối với bệnh ở giai đoạn sớm, thời gian điều trị được khuyến cáo là 5 năm.

4.2. Cách dùng

- Dùng đường uống.

5. Chống chỉ định

Viên nén bao phim anastrozole 1mg chống chỉ định sử dụng trong những trường hợp:

- Bệnh nhân tiền mãn kinh.

- Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.
- Bệnh nhân có tổn thương chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin $< 30\text{ml/ phút}$)
- Bệnh nhân có bệnh lý gan trung bình hoặc nặng.
- Bệnh nhân quá mẫn với anastrozole hoặc với bất kỳ tá dược nào được ghi trong mục thành phần tá dược.
- Không điều trị đồng thời tamoxifen hoặc các trị liệu có chứa estrogen với anastrozole vì chúng có thể làm mất tác dụng dược lý của thuốc (xem mục 9).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Không nên dùng anastrozole cho trẻ em vì chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả ở nhóm bệnh nhân này (xem mục 12).

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của anastrozole 1mg ở bệnh nhân có tổn thương gan trung bình hoặc nặng hoặc ở những bệnh nhân tổn thương chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin $< 30\text{ml/ phút}$).

Phụ nữ bị loãng xương hoặc có nguy cơ loãng xương nên được đánh giá chính thức mật độ xương bằng máy đo mật độ xương, như là máy quét DEXA, trước khi bắt đầu điều trị bằng anastrozole 1mg và định kỳ sau đó. Việc điều trị hoặc dự phòng bệnh loãng xương nên được bắt đầu khi thích hợp và theo dõi cẩn thận.

Chưa có dữ liệu về việc dùng anastrozole với chất có cấu trúc tương tự LHRH. Kết hợp này không nên thực hiện ngoại trừ sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng.

Vì anastrozole làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ khoáng của xương với hậu quả có thể làm tăng nguy cơ gãy xương. Sử dụng các bisphosphonat có thể làm ngưng sự mất chất khoáng của xương do anastrozole ở phụ nữ sau mãn kinh và có thể xem xét áp dụng.

Sản phẩm này có chứa lactose. Không nên dùng cho bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose.

Hàm lượng natri: Mỗi viên có chứa dưới 1mmol natri (23mg), tức là về cơ bản là “không có natri”.

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

7.1. Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng sản phẩm chứa anastrozole 1mg ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản (xem nội dung *Dữ liệu tiền lâm sàng dành cho bác sĩ kê toa* trong mục 12). Sản phẩm bị chống chỉ định sử dụng trong thai kỳ (xem mục 5).

7.2. Phụ nữ cho con bú

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng sản phẩm chứa anastrozole 1mg ở phụ nữ cho con bú. Sản phẩm bị chống chỉ định sử dụng trong suốt thời gian cho con bú (xem mục 5).

7.3. Sự sinh sản

Tác dụng của sản phẩm chứa anastrozole 1mg trên sự sinh sản ở người chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Anastrozole 1mg không làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân. Tuy nhiên, suy nhược và buồn ngủ đã được ghi nhận khi sử dụng anastrozole 1mg và cần phải thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc trong khi vẫn còn các triệu chứng trên.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc

Những nghiên cứu về tương tác thuốc trên lâm sàng với antipyrin và cimetidin cho thấy rằng sử dụng chung anastrozole 1mg với các thuốc khác không gây ra các tương tác thuốc, qua trung gian cytochrom P450, đáng kể trên lâm sàng.

Cơ sở dữ liệu về tính an toàn trong các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy có bằng chứng nào về tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng anastrozole 1mg đã sử dụng các thuốc thường được kê toa khác. Chưa có tương tác đáng kể nào trên lâm sàng với các bisphosphonat (xem mục 12.1).

Không điều trị đồng thời tamoxifen hoặc các trị liệu có chứa estrogen với anastrozole 1mg vì chúng có thể làm mất tác dụng dược lý của thuốc (xem mục 5).

9.2. Tương kỵ của thuốc

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:

Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp ($\geq 10\%$);

Thường gặp ($\geq 1\% - <10\%$);

Ít gặp ($\geq 0,1\% - <1\%$);

Hiếm gặp ($\geq 0,01\% - <0,1\%$);

Rất hiếm gặp ($< 0,01\%$).

Tần suất	Hệ cơ quan	Phản ứng ngoại ý
Rất thường gặp	Mạch máu	Cơn bốc hỏa, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
	Toàn thân	Suy nhược, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
	Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Đau khớp/ cứng khớp Viêm khớp Loãng xương
	Rối loạn tâm thần	Trầm cảm
	Hệ thần kinh	Nhức đầu, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
	Hệ tiêu hóa	Buồn nôn, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
	Da và mô dưới da	Nổi mẩn, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
Thường gặp	Hệ sinh sản và tuyến vú	Khô âm đạo, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình.
		Xuất huyết âm đạo, thường ở mức độ nhẹ hoặc

<i>Tần suất</i>	<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Phản ứng ngoại ý</i>
		trung bình*
	<i>Da và mô dưới da</i>	Tóc thưa (rụng tóc), thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Phản ứng dị ứng.
	<i>Hệ tiêu hóa</i>	Tiêu chảy, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình Nôn mửa, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
	<i>Hệ thần kinh</i>	Ngủ gà, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình Hội chứng ống cổ tay ** Rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm, mất vị giác và loạn vị giác)
	<i>Các rối loạn gan mật</i>	Tăng alkaline phosphatase, alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase.
	<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	Biếng ăn, thường ở mức độ nhẹ. Tăng cholesterol huyết, thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình
	<i>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</i>	Đau nhức xương, đau cơ.
Ít gặp	<i>Da và mô dưới da</i>	Nổi mề đay
	<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	Tăng calci huyết (có hoặc không kèm theo tăng hormon cận giáp)
	<i>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</i>	Ngón tay cò súng
	<i>Các rối loạn gan mật</i>	Tăng γ-GT và bilirubin. Viêm gan
Hiếm gặp	<i>Da và mô dưới da</i>	Hồng ban đa dạng Phản ứng dạng phản vệ Viêm mao mạch da (bao gồm một số báo cáo ban xuất huyết dạng thấp Henoch-Schönlein)
Rất hiếm gặp	<i>Da và mô dưới da</i>	Hội chứng Stevens-Johnson Phù mạch

Ghi chú:

*: Xuất huyết âm đạo thường được ghi nhận, chủ yếu ở bệnh nhân ung thư vú tiến triển trong vài tuần đầu tiên sau khi chuyển từ liệu pháp nội tiết tố sang điều trị bằng anastrozole 1mg. Cần đánh giá thêm nếu hiện tượng xuất huyết vẫn còn.

** : Trong các nghiên cứu lâm sàng, hội chứng ống cổ tay đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với anastrozole 1mg nhiều hơn so với những bệnh nhân điều trị với tamoxifen. Tuy nhiên, phần lớn triệu chứng này phát triển ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ rõ rệt để phát triển bệnh.

Vì anastrozole 1mg làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ khoáng của xương làm cho một số bệnh nhân có nguy cơ cao bị gãy xương (xem mục 6).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1 Triệu chứng:

Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy do vô ý sử dụng thuốc quá liều còn giới hạn. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy anastrozole ít có độc tính cấp. Các nghiên cứu lâm sàng thực hiện với các liều khác nhau của anastrozole 1mg, lên tới 60mg liều duy nhất cho nam giới tình nguyện khỏe mạnh và lên đến 10mg mỗi ngày cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển, cho thấy các liều này đều được dung nạp tốt. Chưa ghi nhận ở một liều đơn nào của anastrozole có thể gây ra triệu chứng đe dọa tính mạng bệnh nhân.

11.2 Cách xử trí:

Không có chất giải độc đặc hiệu nào trong trường hợp dùng quá liều anastrozole 1mg và thường xử trí là điều trị triệu chứng.

Khi xử trí một trường hợp quá liều, cần xem xét đến khả năng có thể đã sử dụng đa trị liệu. Có thể gây nôn nếu bệnh nhân còn tỉnh. Thẩm phân có thể hữu ích vì anastrozole không gắn kết mạnh với protein huyết tương. Cần chăm sóc hỗ trợ bệnh nhân toàn diện, kể cả theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn và theo dõi sát bệnh nhân.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Ức chế aromatase

Mã ATC: L02BG03

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Anastrozole là một thuốc ức chế men aromatase thuộc nhóm không steroid, có tính chọn lọc cao và tác dụng mạnh. Ở phụ nữ sau mãn kinh, estradiol được sản xuất chủ yếu sự chuyển đổi androstenedion sang estron nhờ phức hợp men aromatase ở các mô ngoại vi. Sau đó estron chuyển thành estradiol. Sự giảm lượng estradiol trong máu đã được chứng minh mang lại tác dụng có lợi cho bệnh nhân ung thư vú. Bằng cách sử dụng một xét nghiệm có độ nhạy cảm cao, người ta nhận thấy anastrozole với liều 1mg hằng ngày đã làm giảm trên 80% lượng estradiol ở bệnh nhân sau mãn kinh.

Anastrozole 1mg không có các hoạt tính kiểu progesteron, androgen hay estrogen.

Liều dùng hàng ngày của anastrozole lên tới 10mg cũng không gây bất kỳ ảnh hưởng nào đến bài tiết cortisol hay aldosteron, được đo trước hoặc sau nghiệm pháp kích thích ACTH tiêu chuẩn. Do đó không cần phải cung cấp thêm corticoid.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm ngay từ đầu

Trong một nghiên cứu lớn pha III trên 9.366 phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú có thể phẫu thuật đã được dùng thuốc trong 5 năm, anastrozole 1mg đã chứng tỏ tốt hơn về mặt thống kê so với tamoxifen về thời gian sống còn không bệnh. Anastrozole đã được ghi nhận cho lợi ích

nhiều hơn so với tamoxifen đối với thời gian sống còn không bệnh ở nhóm bệnh nhân đã được xác định trước nghiên cứu là có thụ thể nội tiết dương tính.

Anastrozole 1mg tốt hơn hẳn về mặt thống kê so với tamoxifen về thời gian đến khi tái phát bệnh. Sự khác biệt về thời gian đến khi tái phát bệnh có ý nghĩa so với thời gian sống còn không bệnh ở cả nhóm bệnh nhân được phân tích theo ý định điều trị (Intention to treat-ITT) và nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính.

Anastrozole 1mg vượt trội hơn về mặt thống kê so với tamoxifen về thời gian đến khi tái phát di căn xa. Số lượng bệnh nhân dùng anastrozole 1mg cũng kéo dài thời gian sống còn không di căn xa hơn so với bệnh nhân dùng tamoxifen.

Lợi ích về sống còn toàn bộ của tamoxifen vẫn được duy trì khi dùng anastrozole 1mg. Một phân tích thêm về thời gian đến khi tử vong sau khi bệnh nhân tái phát đã cho thấy số lượng bệnh nhân dùng anastrozole 1mg kéo dài thời gian sống đến khi tử vong nhiều hơn hẳn so với tamoxifen.

Nói chung, anastrozole 1mg dung nạp tốt. Các biến cố ngoại ý sau đã được báo cáo dù cho có liên hệ nhân quả với thuốc hay không. Bệnh nhân đang dùng anastrozole 1mg ít bị đỏ bừng mặt, xuất huyết âm đạo, xuất tiết âm đạo, ung thư nội mạc tử cung, biến cố huyết khối tĩnh mạch và biến cố thiếu máu não cục bộ hơn so với bệnh nhân dùng tamoxifen. Bệnh nhân dùng anastrozole có sự gia tăng rối loạn khớp (kể cả viêm khớp, thoái hóa khớp và đau khớp) và gãy xương nhiều hơn so với bệnh nhân dùng tamoxifen.

Khi dùng phối hợp anastrozole và tamoxifen, hiệu quả và tính an toàn cũng tương tự khi dùng tamoxifen đơn lẻ bất luận tình trạng thụ thể nội tiết. Cơ chế chính xác của điều này vẫn chưa rõ. Người ta không nghĩ rằng điều này là do kết quả giảm khả năng ức chế estradiol của anastrozole 1mg.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm cho bệnh nhân đang điều trị hỗ trợ với tamoxifen

Một thử nghiệm pha III trên phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể estrogen dương tính đang điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen cho thấy bệnh nhân được chuyển sang điều trị với anastrozole có thời gian sống không bệnh kéo dài vượt trội hơn so với những bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng tamoxifen.

Thời gian đến khi tái phát bệnh, thời gian đến khi tái phát tại chỗ hoặc di căn xa và thời gian tái phát di căn xa đều chứng tỏ anastrozole tốt hơn hẳn về mặt thống kê, phù hợp với kết quả về thời gian sống không bệnh. Tần suất xảy ra ung thư vú đối bên rất thấp ở cả 2 nhánh điều trị, với thuận lợi nghiêng về bệnh nhân dùng anastrozole 1mg. Tỷ lệ sống còn toàn bộ tương tự như nhau ở hai nhóm điều trị.

Hai thử nghiệm tương tự khác (GABG/ARNO 95 và ITA) với anastrozole 1mg, cũng như phân tích kết hợp ABCSG 8 và GABG/ARNO95, đều hỗ trợ cho kết quả này.

Tính an toàn của anastrozole 1mg trong 3 nghiên cứu này đều phù hợp với tính an toàn trên phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể dương tính đã biết trước đây.

Nghiên cứu phối hợp anastrozole với bisphosphate risedronat (SABRE)

Mật độ khoáng của xương (BMD)

Trong nghiên cứu SABRE của pha III/IV, các phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể estrogen dương tính điều trị bằng anastrozole 1mg/ ngày được phân loại thành các nhóm có nguy cơ thấp, trung bình và cao dựa theo nguy cơ dễ gãy xương hiện có. Chỉ số hình thể để đánh giá hiệu quả là mật độ xương sống thắt lưng được phân tích bằng máy quét DEXA. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị với vitamin D và canxi. Bệnh nhân ở nhóm có nguy cơ thấp được đơn trị bằng anastrozole 1mg, bệnh nhân ở nhóm có nguy cơ trung bình được điều trị ngẫu nhiên bằng anastrozole 1mg phối hợp với risedronat 35mg/ lần/ tuần hoặc anastrozole phối hợp với giả dược và nhóm bệnh nhân ở nhóm có nguy cơ cao được điều trị bằng anastrozole 1mg phối hợp với risedronat 35mg/ lần/ tuần. Tiêu chí nghiên cứu chính là sự thay đổi mật độ xương sống thắt lưng trong thời điểm tháng điều trị thứ 12 so với giá trị ban đầu. Phân tích chủ yếu trong 12 tháng cho thấy bệnh nhân ở nhóm có nguy cơ dễ gãy xương từ trung bình đến cao được điều trị bằng anastrozole 1mg/ngày phối hợp với risedronat 35mg/lần/tuần không có sự giảm mật độ xương (được đánh giá bằng mật độ khoáng xương sống thắt lưng qua máy quét DEXA). Hơn nữa, không ghi nhận được sự giảm BDM có ý nghĩa thống kê ở nhóm có nguy cơ thấp được đơn trị liệu bằng anastrozole 1mg/ngày. Biến số hiệu lực thứ cấp là sự thay đổi mật độ khoáng toàn phần xương hông ở tháng thứ 12 so với ban đầu cũng cho cùng một kết quả.

Nghiên cứu này cung cấp những bằng chứng cho thấy nên xem xét sử dụng bisphosphonate để kiểm soát sự mất chất khoáng của xương có thể xảy ra ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm được điều trị bằng anastrozole 1mg.

Lipid

Trong nghiên cứu SABRE, những bệnh nhân điều trị bằng anastrozole 1mg phối hợp với risedronat chịu tác động trung tính đối với lipid huyết tương.

Nhi khoa

3 thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trên bệnh nhi (2 thử nghiệm trên bệnh nhi nam ở tuổi dậy thì bị chứng nữ nhũ hóa và 1 thử nghiệm trên bệnh nhi nữ bị hội chứng McCune-Albright).

Các nghiên cứu về chứng nữ nhũ hóa

+ Thử nghiệm 0006 là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm trên 82 bệnh nhi nam ở tuổi dậy thì (từ 11 đến 18 tuổi) bị chứng nữ nhũ hóa hơn 12 tháng được điều trị bằng anastrozole 1mg/ ngày hoặc giả dược hằng ngày trong 6 tháng. Không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa về số bệnh nhân có thể tích vú toàn phần giảm 50% hoặc nhiều hơn sau 6 tháng điều trị giữa nhóm được điều trị bằng anastrozole 1mg và nhóm giả dược.

+ Thử nghiệm 0001 là nghiên cứu được động học nhãn mở, đa liều dùng anastrozole 1mg trên 36 bệnh nhi nam ở tuổi dậy thì bị chứng nữ nhũ hóa ít hơn 12 tháng. Mục tiêu thứ cấp là đánh giá tỉ lệ bệnh nhân có sự giảm thể tích trên cả 2 vú ít nhất 50% so với giá trị ban đầu giữa ngày thứ nhất và sau 6 tháng điều trị và tính an toàn cũng như khả năng dung nạp của bệnh nhân. Một phân nhóm được lựa chọn học gồm 25 bệnh nhi nam được chọn lọc từ nghiên cứu để khảo sát lợi ích tiềm năng của anastrozole. Đã ghi nhận thể tích vú toàn phần giảm $\geq 50\%$ sau 6 tháng

trên 55,6% bệnh nhi (được đo bằng siêu âm) và 77,8% bệnh nhi (được đo bằng compa đo lường) (đây là các kết quả ghi nhận từ dữ liệu, không thực hiện phân tích thống kê).

Nghiên cứu hội chứng McCune-Albright

Thử nghiệm được thực hiện là thử nghiệm thăm dò quốc tế, đa trung tâm, nhãn mở của anastrozole trên 28 bệnh nhi nữ (từ 2 đến ≤ 10 tuổi) bị hội chứng McCune-Albright (MAS). Mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn và hiệu quả của anastrozole 1mg/ ngày trên bệnh nhân bị MAS. Hiệu quả của điều trị trong nghiên cứu dựa trên tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn đề ra liên quan đến xuất huyết âm đạo, mật độ xương theo lứa tuổi và tốc độ phát triển.

Không ghi nhận thay đổi có ý nghĩa thống kê đối với tần suất số ngày xuất huyết âm đạo trong điều trị. Không có thay đổi có ý nghĩa trên lâm sàng đối với mức độ phân loại theo Tanner, thể tích trung bình của buồng trứng hoặc thể tích trung bình của tử cung. Không ghi nhận thay đổi có ý nghĩa thống kê về độ tăng mật độ xương theo tuổi trong điều trị so với trước khi điều trị. Tốc độ phát triển (cm/năm) giảm có ý nghĩa ($p < 0,05$) từ giai đoạn tiền điều trị so với giai đoạn điều trị từ tháng đầu tiên đến tháng 12 và từ giai đoạn tiền điều trị so với 6 tháng cuối (tháng 7 đến tháng 12). Trong số bệnh nhân bị xuất huyết âm đạo trước khi điều trị, có 28% bệnh nhân giảm $\geq 50\%$ tần suất số ngày xuất hiện xuất huyết trong điều trị. 40% bệnh nhân ngưng xuất huyết trên 6 tháng và 12% bệnh nhân ngưng xuất huyết trên 12 tháng.

Đánh giá tổng quan của các biến cố ngoại ý ở trẻ em dưới 18 tuổi cho thấy không có mối quan ngại nào về tính an toàn và khả năng dung nạp.

12.2 Đặc tính dược động học:

Anastrozole được hấp thu nhanh và thường đạt nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 2 giờ sau khi uống (khi đói). Anastrozole được thải trừ chậm với thời gian bán thải là 40 – 50 giờ. Thức ăn có thể làm giảm tốc độ hấp thu chứ không làm giảm mức độ hấp thu của thuốc. Sự thay đổi nhỏ của tốc độ hấp thu không gây ra sự thay đổi đáng kể nào về mật độ lâm sàng trên nồng độ thuốc ở pha ổn định trong huyết tương khi dùng liều anastrozole duy nhất trong ngày. Khoảng 90-95% nồng độ của anastrozole ở pha ổn định trong huyết tương đạt được sau 7 ngày với liều duy nhất trong ngày. Không có bằng chứng nào cho thấy các tham số về dược động học của anastrozole phụ thuộc vào liều dùng hoặc thời gian sử dụng.

Dược động học của anastrozole cũng không phụ thuộc vào độ tuổi của phụ nữ sau mãn kinh. Anastrozole chỉ gắn kết 40% với protein huyết tương.

Ở bệnh nhi nam bị chứng nữ nhũ hóa ở tuổi dậy thì, anastrozole được hấp thu nhanh, phân bố rộng rãi và thải trừ chậm với thời gian bán thải xấp xỉ 2 ngày. Ở bệnh nhi nữ, độ thanh thải của anastrozole thấp hơn bệnh nhi nam nhưng nồng độ và thời gian tiếp xúc cao hơn. Ở bệnh nhi nữ, anastrozole được phân bố rộng rãi và thải trừ chậm với thời gian bán thải ước lượng xấp xỉ 0,8 ngày.

Ở các bệnh nhân nữ sau mãn kinh, anastrozole được chuyển hóa mạnh, ít hơn 10% liều được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 72 giờ sau khi uống. Anastrozole được chuyển hóa bằng cách N-dealkyl hóa, hydroxyl hóa, và glucuronic hóa. Sản phẩm chuyển hóa

được bài tiết chủ yếu ra nước tiểu. Triazol, sản phẩm chuyển hóa chính trong huyết tương, không có hiệu quả ức chế men aromatase.

Độ thanh thải biểu kiến của anastrozole sau khi uống ở người tình nguyện bị xơ gan ổn định hay tổn thương thận thì tương tự với độ thanh thải ở người tình nguyện khỏe mạnh.

*** Dữ liệu tiền lâm sàng dành cho bác sỹ kê toa**

Độc tính cấp

Các nghiên cứu độc tính cấp ở loài gặm nhấm cho thấy liều gây chết trung bình của anastrozole lớn hơn 100 mg/kg/ngày qua đường uống và lớn hơn 50 mg/kg/ngày qua đường tiêm trong phúc mạc. Nghiên cứu độc tính cấp đường uống ở chó cho thấy liều gây chết trung bình lớn hơn 45 mg/kg/ngày.

Độc tính mãn

Những nghiên cứu độc tính khi dùng đa liều đã được thực hiện trên chó và chuột. Trong những nghiên cứu về độc tính, anastrozole đã chứng tỏ là không có những nồng độ thuốc không có ảnh hưởng, nhưng những ảnh hưởng này, được quan sát thấy ở liều thấp (1 mg/kg/ngày) và liều trung bình (chó: 3 mg/kg/ngày, chuột: 5 mg/kg/ngày) thì liên quan đến đặc tính dược lý hoặc đặc tính gây cảm ứng men của anastrozole và không đi kèm với những thay đổi độc tính hay thoái biến đáng kể.

Tính gây đột biến

Những nghiên cứu độc tính về di truyền cho thấy anastrozole không phải là tác nhân gây đột biến hay phân đoạn nhiễm sắc thể.

Độc tính lên sự sinh sản

Ở chuột cái, liều uống anastrozole 1 mg/kg/ngày gây ra tần suất vô sinh cao và làm gia tăng sự mất phôi trước khi làm tổ ở liều 0,02 mg/kg/ngày. Những ảnh hưởng này xảy ra tương ứng trên lâm sàng. Không thể loại trừ ảnh hưởng trên người. Những ảnh hưởng này liên quan đến tác dụng dược lý của hợp chất này và mất đi hoàn toàn sau 5 tuần ngưng điều trị.

Ở chuột và thỏ đang mang thai, liều uống anastrozole tương ứng lên tới 1,0 và 0,2 mg/kg/ngày không gây ra quái thai. Những ảnh hưởng mà người ta có thể thấy được (phì đại nhau ở chuột, suy thai ở thỏ) đều liên quan đến dược lý của hợp chất này.

Khả năng sống sót giảm ở những lứa chuột được sinh ra bởi những chuột mẹ dùng anastrozole ở liều $\geq 0,02$ mg/kg/ngày (kể từ ngày 17 của thai kỳ đến ngày 22 sau khi sanh). Những tác động này liên quan đến tác động dược lý của hợp chất này lên quá trình sinh sản. Không có tác dụng ngoại ý nào trên hành vi và trên khả năng sinh sản của thế hệ con đầu tiên có mẹ được điều trị bằng anastrozole.

Tính gây ung thư

Nghiên cứu về tính gây ung thư ở chuột lớn 2 tuổi cho thấy chỉ ở liều cao (25 mg/kg/ngày), anastrozole mới gây tăng tần suất u gan và polyp ở tử cung chuột cái và u tuyến giáp ở chuột đực. Các thay đổi này xảy ra ở liều gấp 100 lần liều điều trị ở người và không có mối liên hệ lâm sàng với việc điều trị bằng anastrozole.

Nghiên cứu về tính gây ung thư ở chuột nhắt 2 tuổi cho thấy anastrozole gây u buồng trứng lành tính và thay đổi về tần suất u mô lưới hạch bạch huyết (sacôm mô bào ở chuột cái ít hơn và chết do u bạch huyết nhiều hơn là kết quả của tình trạng u bạch huyết). Các thay đổi này được xem là các tác động đặc trưng đối với chuột nhắt do sự ức chế men aromatase và không có mối liên quan về mặt lâm sàng với việc điều trị bằng anastrozole.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: USP

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

Tên: Chi nhánh Công ty cổ phần Dược - Trang thiết bị Y tế Bình Định (BIDIPHAR) – Nhà máy công nghệ cao Nhơn Hội

Địa chỉ: Lô A3.01 - A3.02 - A3.03, Khu A Khu kinh tế Nhơn Hội, phường Quy Nhơn Đông, tỉnh Gia Lai, Việt Nam

Điện thoại: 0256.3846500 – 0256.3846040