

14/12/12

NA9

Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

# THÔNG TIN SẢN PHẨM

Thuốc bán theo đơn

## Avodart™

dutasteride



Thuốc bán theo đơn  
**TRÌNH BÀY**

AVODART, viên nang gelatin mềm, thuôn dài, đục, màu vàng, được khắc chữ GX CE2. Mỗi viên nang dùng đường uống chứa 0,5 mg dutasteride.

**Tá dược:** monodiglyceride của acid caprylic/capric, butylated hydroxytoluene, gelatin, glycerol, titanium dioxide (E171, CI 77891) và iron oxide yellow (E172, CI 77492).

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

### CHỈ ĐỊNH

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

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

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

**Người lớn (gồm cả người cao tuổi)**

Nên nuốt nguyên viên nang, không nên nhai hoặc mở nang ra vì tiếp xúc với chất chứa trong nang có thể gây nên kích ứng niêm mạc miệng – hầu họng.

AVODART có thể uống trong hay ngoài bữa ăn.

Liều đề nghị của AVODART là một viên nang (0,5 mg) uống một lần mỗi ngày.

Dù có thể thấy đáp ứng sớm nhưng có thể cần điều trị ít nhất 6 tháng để có thể đánh giá một cách khách quan liệu có đạt được đáp ứng điều trị mong muốn hay không.

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

### Suy thận

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

### Suy gan

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasteride (xem phần *Cảnh báo* và *Thận trọng* và phần *Dược động học*).

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng AVODART cho bệnh nhân được biết quá mẫn với dutasteride, với các chất ức chế 5-alpha-reductase khác hay với bất cứ thành phần nào của chế phẩm (Xem phần *Tá dược*).

Chống chỉ định dùng AVODART cho phụ nữ và trẻ em (xem phần *Thai kỳ* và *cho con bú*).

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Dutasteride được hấp thu qua da nên phụ nữ và trẻ em phải tránh tiếp xúc với viên nang vỡ (xem phần *Thai kỳ* và *cho con bú*). Nếu tiếp xúc với viên nang vỡ, nên rửa vùng tiếp xúc với xà phòng và nước ngay lập tức.

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasteride. Nên sử dụng dutasteride thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan do dutasteride được chuyển hóa rộng rãi và có thời gian bán thải từ 3 đến 5 tuần (xem phần *Liều lượng* và *cách dùng* và phần *Dược động học*).

### Điều trị phối hợp với Tamsulosin và suy tim

Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, tỉ lệ mắc 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 AVODART và một thuốc chẹn alpha, chủ yếu là tamsulosin, cao hơn so với những bệnh nhân không dùng liệu pháp phối hợp.

Trong hai thử nghiệm này, tỉ lệ mắc suy tim thấp ( $\leq 1\%$ ) và khác nhau giữa các nghiên cứu. Không quan sát thấy sự mất cân bằng trong tỉ lệ mắc các biến cố bất lợi về tim mạch nói chung trong cả hai thử nghiệm. Không thiết lập được mối liên quan nhân quả nào giữa AVODART (đơn trị liệu hay phối hợp với thuốc chẹn alpha) và suy tim (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*).

### Ảnh hưởng đến kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA-Prostate Specific Antigen) và phát hiện ung thư tuyến tiền liệt

Nên thăm khám trực tràng bằng ngón tay cũng như tiến hành các đánh giá khác để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt trước khi dùng dutasteride và sau đó nên kiểm tra định kỳ.

Nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt trong huyết thanh (PSA) là một thành phần quan trọng trong quá trình sàng lọc để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt.

AVODART gây giảm lượng PSA trung bình trong huyết thanh khoảng 50% sau 6 tháng điều trị.

Bệnh nhân dùng AVODART nên có một giá trị PSA cơ bản mới, được thiết lập sau 6 tháng điều trị với AVODART. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên giá trị PSA sau đó.

Bất kỳ sự tăng PSA nào được xác nhận từ mức PSA thấp nhất trong khi đang dùng AVODART có thể là dấu hiệu sự hiện diện của ung thư tuyến tiền liệt (đặc biệt ung thư mức độ cao) hoặc sự không tuân thủ điều trị với AVODART và nên được đánh giá cẩn thận, thậm chí cả khi các giá trị này vẫn nằm trong giới hạn bình thường của nam giới không dùng chất ức chế 5 $\alpha$ -reductase (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*). Để đánh giá được giá trị PSA ở bệnh nhân dùng AVODART, nên tìm các giá trị PSA trước đó để so sánh.

Điều trị với AVODART không gây ảnh hưởng đến việc sử dụng PSA như một công cụ giúp chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt sau khi giá trị cơ bản mới đã được thiết lập (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*).

Tổng lượng PSA huyết thanh trở về giá trị cơ bản trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc.

Tỷ lệ giữa lượng PSA tự do và PSA toàn phần vẫn hằng định ngay cả dưới tác động của AVODART. Nếu các bác sĩ muốn sử dụng hàm trăm PSA tự do như biện pháp bổ sung để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới đang dùng dutasteride thì không cần điều chỉnh giá trị của tỷ lệ này.

### Ung thư tuyến tiền liệt và các ung thư cấp độ cao

Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm trên hơn 8.000 nam giới tuổi từ 50 đến 75, với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và giá trị PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL (nghiên cứu REDUCE), 1.517 nam giới đã được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Tỉ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8-10 ở nhóm dùng AVODART (n=29; 0,9%) cao hơn so với nhóm dùng giả dược (n=19; 0,6%). Không tăng tỉ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 5-6 hoặc 7-10. Không thiết lập được mối liên hệ nhân quả giữa AVODART và ung thư tuyến tiền liệt mức độ cao. Vẫn chưa biết tầm quan trọng trên lâm sàng của sự mất cân bằng về số lượng. Nam giới dùng AVODART nên được đánh giá thường xuyên về nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt kể cả thử nghiệm PSA (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*).

### TƯƠNG TÁC

Các nghiên cứu chuyển hóa thuốc *in vitro* cho thấy dutasteride được chuyển hóa bởi isoenzyme CYP3A4 của cytochrome P450 ở người. Do đó nồng độ dutasteride trong máu có thể tăng lên khi có sự hiện diện của các chất ức chế CYP3A4.

Số liệu nghiên cứu giai đoạn II cho thấy giảm thanh thải dutasteride khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 như verapamil (37%) và diltiazem (44%). Ngược lại, không thấy giảm thanh thải khi dùng đồng thời dutasteride với amlodipine hay chất đối kháng kênh calcium khác. Giảm thanh thải và từ đó tăng nồng độ toàn thân với dutasteride khi có sự hiện diện của các chất ức chế CYP3A4 thường không có ý nghĩa lâm sàng do phạm vi an toàn rộng (bệnh nhân đã được sử dụng đến gấp 10 lần liều khuyến dùng trong 6 tháng), do đó không cần điều chỉnh liều.

*In vitro*, dutasteride không được chuyển hóa bởi các isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6 của cytochrome P450 ở người.

Dutasteride không ức chế các enzyme chuyển hóa thuốc của cytochrome P450 ở người trong thử nghiệm *in vitro* cũng như không gây cảm ứng các isoenzyme CYP1A, CYP2B và CYP3A của cytochrome P450 ở chuột lớn và chó trên thử nghiệm *in vivo*.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng dutasteride không thể chẹn warfarin, diazepam hay phenytoin trong liên kết với protein huyết tương, các hợp chất loại này cũng không thay thế dutasteride. Các hợp chất đã được tiến hành thử nghiệm về tương tác thuốc ở người bao gồm tamsulosin, terazosin, warfarin, digoxin và cholestyramine và không quan sát thấy những tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Mặc dù chưa tiến hành nghiên cứu tương tác đặc hiệu với các hợp chất khác nhưng khoảng 90% đối tượng trong các nghiên cứu lớn giai đoạn III đã uống dutasteride đồng thời với các thuốc khác. Không quan sát thấy các tương tác bất lợi có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong các thử nghiệm lâm sàng khi dutasteride được dùng đồng thời với các thuốc giảm lipid máu, các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), các chất chẹn beta-adrenergic, các thuốc chẹn kênh calcium, các corticosteroid, các thuốc lợi tiểu, các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), các thuốc ức chế phosphodiesterase type V và các kháng sinh nhóm quinolone.

Một nghiên cứu về tương tác thuốc khi dùng AVODART đồng thời với tamsulosin hay terazosin trong 2 tuần không thấy có bằng chứng về tương tác dược động học hay dược lực học.

### THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

#### Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của dutasteride 0,5 mg/ngày trên các đặc điểm của tinh dịch đã được đánh giá trên người tình nguyện khỏe mạnh tuổi từ 18 đến 52 (n=27 với dutasteride, n=23 với giả dược) trong suốt 52 tuần điều trị và 24 tuần theo dõi sau điều trị. Vào tuần thứ 52, tỉ lệ giảm trung bình so với ban đầu ở nhóm dùng dutasteride đối với các thông số tổng số lượng tinh trùng, thể tích tinh dịch và độ di động của tinh trùng lần lượt là 23%, 26% và 18%, kết quả này đã được hiệu chỉnh với những thay

đổi so với ban đầu của nhóm giả dược. Nồng độ và hình dạng tinh trùng không bị ảnh hưởng. Sau 24 tuần theo dõi, nhóm dutasteride có tỉ lệ phần trăm trung bình số lượng tinh trùng vẫn thấp hơn 23% so với ban đầu. Trong khi giá trị trung bình của tất cả các thông số về tinh dịch ở mọi thời điểm đều duy trì trong khoảng bình thường và không chạm đến mức tiêu chuẩn định trước về thay đổi có ý nghĩa lâm sàng (30%), có 2 bệnh nhân trong nhóm dutasteride có số lượng tinh trùng giảm hơn 90% so với ban đầu sau 52 tuần, có hồi phục một phần sau 24 tuần theo dõi. Chưa biết rõ ý nghĩa lâm sàng của tác động của dutasteride trên các đặc điểm của tinh dịch đối với khả năng sinh sản của từng cá nhân người bệnh.

**Thai kỳ**

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

**Thời kỳ cho con bú**

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

**ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

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

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

**Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng**

**AVODART đơn trị liệu đối với BPH**

Trong 3 nghiên cứu giai đoạn III có đối chứng với giả dược, các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc theo đánh giá của nghiên cứu viên (với tỷ lệ ≥1%) được ghi nhận xảy ra phổ biến hơn khi dùng AVODART so với dùng giả dược:

Tác dụng không mong muốn	Tỷ lệ gặp trong năm điều trị thứ nhất		Tỷ lệ gặp trong năm điều trị thứ hai	
	Giả dược (n= 2158)	AVODART (n= 2167)	Giả dược (n= 1736)	AVODART (n= 1744)
Bất lực	3%	6%	1%	2%
Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục	2%	4%	<1%	<1%
Rối loạn phóng tinh	<1%	2%	<1%	<1%
Các rối loạn về vú ở nam giới (*)	<1%	1%	<1%	1%

(\*) Bao gồm nhạy đau vú và vú to.

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

**Điều trị phối hợp AVODART và Tamsulosin đối với BPH**

Các tác dụng không mong muốn có liên quan đến thuốc (với tỷ lệ mắc tích lũy ≥ 1%) theo đánh giá của nghiên cứu viên được báo cáo trong nghiên cứu CombAT (Combination of AVODART and Tamsulosin), một nghiên cứu so sánh đơn trị liệu và phối hợp trị liệu của AVODART 0,5 mg và Tamsulosin 0,4 mg dùng một lần/ngày trong 4 năm.

Tác dụng không mong muốn	Tỉ lệ mắc trong thời gian điều trị			
	Năm 1 (n=1610)	Năm 2 (n=1428)	Năm 3 (n=1283)	Năm 4 (n=1200)
<b>Phối hợp<sup>a</sup> (n)</b>	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Dutasteride	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Tamsulosin				
<b>Bất lực</b>				
Phối hợp <sup>a</sup>	6%	2%	<1%	<1%
Dutasteride	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	1%	<1%	1%
<b>Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục</b>				
Phối hợp <sup>a</sup>	5%	<1%	<1%	0%
Dutasteride	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosin	2%	<1%	<1%	<1%
<b>Rối loạn phóng tinh</b>				
Phối hợp <sup>a</sup>	9%	1%	<1%	<1%
Dutasteride	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	<1%	<1%	<1%
<b>Rối loạn về vú ở nam giới<sup>b</sup></b>				
Phối hợp <sup>a</sup>	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosin	<1%	<1%	<1%	0%
<b>Chóng mặt</b>				
Phối hợp <sup>a</sup>	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	1%	<1%	<1%	0%

<sup>a</sup> Phối hợp = dutasteride 0,5 mg x 1 lần/ngày + tamsulosin 0,4 mg x 1 lần/ngày

<sup>b</sup> Bao gồm nhạy đau vú và vú to.

**Dữ liệu hậu lưu hành thuốc**

Các tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê dưới đây theo phân loại hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được định nghĩa như sau: rất phổ biến (≥1/10), phổ biến (≥1/100 đến <1/10), không phổ biến (≥1/1000 đến <1/100), hiếm (≥1/10.000 đến <1/1000) và rất hiếm (<1/10.000), kể cả các báo cáo riêng lẻ. Các loại tần suất xác định từ dữ liệu hậu lưu hành thuốc được xem như tỷ lệ báo cáo hơn là tần suất thật sự.

**Rối loạn hệ miễn dịch**

Rất hiếm: phản ứng dị ứng, bao gồm phát ban, ngứa, mề đay, phù khu trú và phù mạch.

**Rối loạn da và mô dưới da**

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

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

**QUẢ LIỀU**

Trong những nghiên cứu trên người tình nguyện, những đơn liều dutasteride lên đến 40 mg/ngày (cao gấp 80 lần liều điều trị) trong 7 ngày không cho thấy quai 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 dutasteride 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.

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

**Được lực học**

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

**Hiệu quả trên DHT/Testosterone**

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

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

**Được động học**

**Hấp thu**

Viên nang mềm gelatin dutasteride được dùng đường uống. Sau khi uống liều đơn 0,5 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của dutasteride xuất hiện sau 1 đến 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối ở người khoảng 60% sau 2 giờ truyền tĩnh mạch. Sinh khả dụng của dutasteride không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

**Phân bố**

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

Sau khi uống liều hàng ngày, nồng độ dutasteride 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 nanogram/mL đạt được sau 6 tháng dùng thuốc với liều 0,5 mg một lần mỗi ngày. Tương tự như trong huyết thanh, nồng độ dutasteride trong tinh dịch đạt được trạng thái ổn định sau 6 tháng. Sau 52 tuần điều trị, nồng độ dutasteride trong tinh dịch trung bình là 3,4 nanogram/mL (0,4 đến 14 nanogram/mL). Dutasteride từ huyết thanh đi vào tinh dịch trung bình là 11,5%.

**Biến đổi sinh học**

Trên *in vitro*, dutasteride được chuyển hóa bởi isoenzyme CYP3A4 của cytochrome P450 ở người thành 2 chất chuyển hóa phụ dạng monohydroxylate, nhưng không bị chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 hay CYP2D6.

Trong huyết thanh người, sau những liều để đạt được sự ổn định, đánh giá bằng phương pháp khối phổ đã phát hiện được dutasteride dưới dạng không biến đổi, 3 chất chuyển hóa chính (4'-hydroxydutasteride, 1,2- dihydrodutasteride và 6- hydroxy-dutasteride) và 2 chất chuyển hóa phụ (6,4'- dihydroxydutasteride và 15-hydroxydutasteride). Cũng phát hiện được 5 chất chuyển hóa của dutasteride trong huyết thanh người ở huyết thanh chuột lớn, tuy nhiên vẫn chưa biết hóa học lập thể của nhóm hydroxyl gắn tại vị trí 6 và 15 trong chất chuyển hóa ở người và chuột.

**Thải trừ**

Dutasteride được chuyển hóa rộng rãi. Sau khi uống dutasteride 0,5 mg/ngày để đạt được nồng độ ổn định ở người, 1,0% đến 15,4% (trung bình 5,4%) liều uống được bài tiết vào phân dưới dạng dutasteride. Phần còn lại được bài tiết vào phân dưới dạng 4 chất chuyển hóa chính với tỷ lệ lần lượt là 39%, 21%, 7% và 7% và 6 chất chuyển hóa phụ (dưới 5% mỗi chất).

Chỉ một lượng rất nhỏ dutasteride không đổi (dưới 0,1% liều dùng) được tìm thấy trong nước tiểu người.

Với nồng độ điều trị, thời gian bán thải sau cùng của dutasteride là 3 đến 5 tuần.

Vẫn xác định được nồng độ dutasteride trong huyết thanh (lớn hơn 0,1 ng/mL) đến tận 4-6 tháng sau khi ngừng điều trị.

**Tuyến tính/không tuyến tính**

Được động học của dutasteride có thể được mô tả như là quá trình hấp thu bậc 1 và hai con đường thải trừ song song, một con đường bão hòa (phụ thuộc nồng độ) và một không bão hòa (không phụ thuộc vào nồng độ).

Với nồng độ thấp trong huyết thanh (dưới 3 nanogram/mL), dutasteride nhanh chóng được thải trừ bằng cả 2 con đường phụ thuộc nồng độ và không phụ thuộc nồng độ. Những liều đơn 5 mg hay thấp hơn cho thấy bằng chứng thải trừ nhanh và thời gian bán thải ngắn từ 3 đến 9 ngày.

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

**Người cao tuổi**

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

**Suy thận**

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

**Suy gan**

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến được động học của dutasteride (xem phần Cảnh báo và Thận trọng).

**Các nghiên cứu lâm sàng**

**Liệu pháp đơn trị liệu AVODART đối với BPH**

Dutasteride 0,5 mg/ngày hoặc giả dược đã được đánh giá trên 4325 bệnh nhân nam bị phì đại tuyến tiền liệt (thể tích lớn hơn 30cc) trong ba nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược, đa trung tâm kéo dài 2 năm về hiệu quả ban đầu.

Trên bệnh nhân nam bị BPH, AVODART điều trị và ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh bằng cách làm giảm cả hai nguy cơ là bí tiểu cấp tính (AUR) và nhu cầu can thiệp bằng phẫu thuật (SI) và bằng cách cải thiện có ý nghĩa thống kê các triệu chứng đường niệu dưới (LUTS-Lower Urinary Tract System), lưu lượng nước tiểu tối đa (Qmax) và thể tích tuyến tiền liệt so với giả dược. Những cải thiện về LUTS, Qmax và thể tích tuyến tiền liệt đã được ghi nhận trong suốt 24 tháng, và LUTS và Qmax vẫn tiếp tục được cải thiện trong 2 năm tiếp theo trong các nghiên cứu mở nhãn mở rộng. Ngoài ra, sự giảm thể tích tuyến tiền liệt cũng được duy trì liên tục trong hơn 2 năm trong các nghiên cứu mở nhãn mở rộng.

**Liệu pháp phối hợp AVODART và tamsulosin đối với BPH**

AVODART 0,5 mg/ngày, tamsulosin 0,4 mg/ngày hoặc kết hợp của AVODART 0,5 mg với tamsulosin 0,4 mg được đánh giá trên 4844 đối tượng nghiên cứu nam giới bị phì đại tuyến tiền liệt (thể tích lớn hơn hoặc bằng 30cc) trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, nhóm song song kéo dài hơn 4 năm. Tiêu chí chính về hiệu quả tại thời điểm sau 2 năm điều trị là mức độ cải thiện so với ban đầu trong thang điểm chứng tỏ tuyến tiền liệt quốc tế (IPSS). Sau 2 năm điều trị, liệu pháp phối hợp đã cho thấy sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh có ý nghĩa thống kê so với ban đầu trong thang điểm triệu chứng là -6,2 đơn vị. Mức cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh của thang điểm triệu chứng được quan sát trên từng trị liệu là -4,9 đơn vị với AVODART và -4,3 đơn vị với tamsulosin. Mức độ cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh của lưu lượng nước tiểu so với ban đầu là 2,4 ml/giây với liệu pháp phối hợp, 1,9 ml/giây với AVODART và 0,9 ml/giây với tamsulosin. Mức độ cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh của các chỉ số ảnh hưởng BPH so với ban đầu là -2,1 với liệu pháp phối hợp, -1,7 với AVODART và -1,5 với tamsulosin.

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

Tiêu chí hiệu quả chính tại thời điểm sau 4 năm điều trị là thời gian đến biến cố đầu tiên của bí tiểu cấp tính (AUR) hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH. Sau 4 năm điều trị, liệu pháp phối hợp làm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH (giảm 65,8% nguy cơ, p<0,001 [95% CI 54,7% đến 74,1%]) so với đơn trị liệu tamsulosin. Tỷ lệ mắc bí tiểu cấp tính hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH ở Năm thứ 4 là 4,2% đối với liệu pháp phối hợp và 11,9% đối với tamsulosin (p<0,001). So với AVODART đơn trị liệu, liệu pháp phối hợp làm giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH khoảng 19,6%; sự khác biệt giữa các nhóm điều trị không đáng kể (p=0,18 [95% CI -10,9% đến 41,7%]). Tỷ lệ mắc bí tiểu cấp tính hoặc phẫu thuật liên quan đến BPH ở Năm thứ 4 là 4,2% đối với liệu pháp phối hợp và 5,2% đối với AVODART.

Sự tiến triển trên lâm sàng được định nghĩa là một tổ hợp các triệu chứng xấu đi, (IPSS), và các biến cố liên quan đến BPH của bí tiểu cấp tính, tiểu không tự chủ, nhiễm khuẩn niệu (UTI), và suy thận. Sau 4 năm, liệu pháp phối hợp có liên quan đến tốc độ chậm tiến triển trên lâm sàng đáng kể có ý nghĩa thống kê so với tamsulosin (p<0,001 ; 44,1% giảm nguy cơ [95% CI : 33,6% đến 53,0%]). Tốc độ tiến triển trên lâm sàng đối với liệu pháp phối hợp, tamsulosin, và AVODART lần lượt là 12,6%; 21,5% và 17,8%.

Sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh có ý nghĩa thống kê trong thang điểm triệu chứng (IPSS) so với ban đầu được duy trì từ năm 2 đến năm 4. Tại thời điểm 4 năm, sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong thang điểm triệu chứng là -6,3 đơn vị đối với liệu pháp phối hợp, -5,3 đơn vị đối với AVODART đơn trị liệu và -3,8 đơn vị đối với tamsulosin đơn trị liệu.

Sau 4 năm điều trị, sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong tốc độ dòng tiểu (Qmax) so với ban đầu là 2,4 ml/giây đối với liệu pháp phối hợp, 2,0 ml/giây đối với AVODART đơn trị liệu và 0,7 ml/giây đối với tamsulosin đơn trị liệu. Cứ mỗi 6 tháng đánh giá một lần, từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 48 thì liệu pháp phối hợp cho sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong Qmax so với ban đầu lớn hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê (p<0,001) so với tamsulosin. So với AVODART thì khi dùng liệu pháp phối hợp, sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong Qmax so với ban đầu không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,050 ở tháng thứ 48).

Đối với sự cải thiện các thông số đưa ra BII và Tình trạng sức khỏe liên quan đến BPH tại 4 năm, liệu pháp phối hợp tốt hơn đáng kể (p<0,001) so với tamsulosin đơn trị liệu và AVODART đơn trị liệu. Sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong BII so với ban đầu là -2,2 đơn vị đối với liệu pháp phối hợp, -1,8 đơn vị đối với AVODART và -1,2 đơn vị đối với tamsulosin. Sự cải thiện trung bình đã hiệu chỉnh trong Tình trạng sức khỏe liên quan đến BPH so với ban đầu là -1,5 đơn vị đối với liệu pháp phối hợp, -1,3 đơn vị đối với AVODART và -1,1 đơn vị đối với tamsulosin.

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

**Suy tim**

Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm so sánh AVODART dùng đồng thời với tamsulosin và dutasteride đơn trị liệu hoặc tamsulosin đơn trị liệu ở nam giới bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (nguyên nhân CombAT), tỷ lệ mắc suy tim ở nhóm dùng liệu pháp phối hợp (14/1610, 0,9%) cao hơn cả hai nhóm dùng đơn trị liệu:

AVODART, 4/1623 (0,2%) và tamsulosin, 10/1611 (0,6%). Ước tính nguy cơ tương đối đối với thời gian đến khi có biến cố suy tim đầu tiên là 3,57 [95% CI 1,17 ; 10,8] đối với liệu pháp phối hợp so với đơn trị liệu AVODART và 1,36 [95% CI 0,61 ; 3,07] so với đơn trị liệu tamsulosin. Không thiết lập được mối liên quan nhân quả giữa AVODART (dùng đơn độc hay phối hợp với chất chẹn alpha) và suy tim (xem phần Cảnh báo và Thận trọng).

Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm so sánh giả dược và AVODART ở 8231 nam giới tuổi từ 50 đến 75 với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL (nghiên cứu REDUCE), tỷ lệ mắc suy tim cao hơn ở những đối tượng dùng AVODART (30/4105 ; 0,7%) so với giả dược (16/4126 ; 0,4%) đối với ước tính nguy cơ tương đối cho thời điểm của biến cố suy tim đầu tiên 1,91 [95% CI 1,04 ; 3,50]. Trong một phân tích post-hoc sử dụng thuốc chẹn alpha đồng thời, tỷ lệ mắc suy tim cao hơn ở những đối tượng dùng AVODART và thuốc chẹn alpha đồng thời (12/1152 ; 1,0%) so với những đối tượng dùng AVODART và thuốc chẹn alpha đồng thời : AVODART và không dùng thuốc chẹn alpha (18/2953 ; 0,6%), giả dược và thuốc chẹn alpha (1/1399 ; < 0,1%), giả dược và không dùng thuốc chẹn alpha (15/2727 ; 0,6%). Vẫn chưa thiết lập được mối liên hệ nhân quả nào giữa AVODART (đơn trị liệu hay phối hợp với thuốc chẹn alpha) và suy tim (xem Cảnh báo và Thận trọng).

**Ung thư tuyến tiền liệt và ung thư mức độ cao**

Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm so sánh giả dược và AVODART ở 8231 nam giới tuổi từ 50 đến 75, với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL (nghiên cứu REDUCE), 6.706 đối tượng có sẵn dữ liệu sinh thiết tuyến tiền liệt bằng kim cho phân tích xác định điểm Gleason. Có 1517 đối tượng được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt trong nghiên cứu. Phần lớn ung thư tuyến tiền liệt phát hiện bằng sinh thiết ở cả 2 nhóm được chẩn đoán là mức độ thấp (Gleason 5-6). Không có khác biệt trong tỷ lệ mắc ung thư có Gleason 7-10 (p=0,81).

Tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8-10 cao hơn ở nhóm dùng AVODART (n=29 ; 0,9%) so với nhóm dùng giả dược (n=19 ; 0,6%) (p=0,15). Trong Năm 1-2, số đối tượng bị ung thư Gleason 8-10 ở nhóm dùng AVODART (n=17 ; 0,5%) là tương tự ở nhóm dùng giả dược (n=18 ; 0,5%). Trong Năm 3-4, số đối tượng được chẩn đoán ung thư Gleason 8-10 ở nhóm dùng AVODART (n=12 ; 0,5%) nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược (n=1 ; <0,1%) (p=0,0035). Không có sẵn dữ liệu về hiệu quả của AVODART ngoài dữ liệu 4 năm ở nam giới có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ phần trăm đối tượng được chẩn đoán ung thư Gleason 8-10 là thấp nhất trong khoảng thời gian nghiên cứu (Năm 1-2 và Năm 3-4) ở nhóm dùng AVODART (0,5% ở mỗi khoảng thời gian), trong khi ở nhóm dùng giả dược, tỷ lệ phần trăm đối tượng được chẩn đoán ung thư Gleason 8-10 là thấp hơn trong Năm 3-4 (<0,1%) so với 0,5% ở Năm 1-2). Trong một nghiên cứu BPH kéo dài 4 năm (CombAT) không có sinh thiết bắt buộc theo protocol và tất cả chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt đều dựa trên sinh thiết để tìm nguyên nhân, tỷ lệ ung thư có Gleason 8-10 là (n=8 ; 0,5%) đối với AVODART, (n=11 ; 0,7%) đối với tamsulosin và (n=5 ; 0,3%) đối với liệu pháp phối hợp (xem Cảnh báo và Thận trọng).

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

Trong một nghiên cứu 4 năm so sánh giả dược và dutasteride ở 8231 nam giới tuổi từ 50 đến 75, với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL (nghiên cứu REDUCE), điều trị với AVODART làm giảm PSA huyết thanh trung bình khoảng 50% sau 6 tháng với biến thiên lớn (độ lệch chuẩn 30%) giữa các bệnh nhân. Sự giảm PSA quan sát thấy tại thời điểm 6 tháng là tương tự ở nam giới có hoặc không phát hiện ung thư tuyến tiền liệt phát hiện được bằng sinh thiết trong suốt nghiên cứu (xem Cảnh báo và Thận trọng).

**Tỷ lệ mắc ung thư vú**

Trong các nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu BPH, cho 3374 bệnh nhân-năm tiếp xúc với AVODART, có 2 trường hợp bị ung thư vú được báo cáo trong nhóm bệnh nhân điều trị với AVODART, 1 trường hợp sau 10 tuần, 1 trường hợp sau 11 tháng điều trị và có 1 trường hợp ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo đối với BPH và 8231 nam giới tuổi từ 50 đến 75, với kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt âm tính trước đó và PSA ban đầu trong khoảng 2,5 ng/mL và 10,0 ng/mL, cho 17489 bệnh nhân-năm tiếp xúc với AVODART và 5027 bệnh nhân-năm tiếp xúc với liệu pháp phối hợp AVODART và tamsulosin, không có thêm trường hợp nào trong cả 2 nhóm điều trị. Vẫn chưa biết mối liên hệ giữa sử dụng lâu dài dutasteride và ung thư vú ở nam.

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/ XỬ LÝ**

Dutasteride được hấp thu qua da, do đó, phụ nữ và trẻ em phải tránh tiếp xúc với các viên nang vỡ (xem phần Cảnh báo và Thận trọng và Thai kỳ và Cho con bú). Nếu có tiếp xúc với viên nang vỡ, nên rửa vùng tiếp xúc ngay với xà phòng và nước.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản không quá 30°C.

**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**

**SẢN XUẤT BỞI:** CATALENT FRANCE BEINHEIM SA. 74 rue Principale. 67930 Beinheim. FRANCE.

**PHÂN PHỐI BỞI:** Công ty Cổ phần Dược liệu TU2 (PhytoPharma). Số 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, TP Hồ Chí Minh

**AVODART là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies.**  
Dựa trên GDS15/IP113, ngày ban hành: 24 tháng 3 năm 2011.  
AVOCAP 0411-13/240311.



Xin vui lòng thông báo các tác dụng ngoại ý của thuốc về văn phòng đại diện của GlaxoSmithKline Pte Ltd. theo thông tin bên dưới:  
Tại TP. Hồ Chí Minh: Cao ốc Metropolitan - Unit 701 - 235 Đống Khôi, Q.1, Tp. HCM - ĐT: 08.3824.8744 - Fax: 08.3824.8722  
Tại Hà Nội: Hà Nội Tower Center - Unit 704 - 49 Hai Bà Trưng, Q. Hoàn Kiếm, Hà Nội - ĐT: 04.3936.2607 - Fax: 04.3936.2608