

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**GIẤY TIẾP NHẬN
HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC**

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc số: **VN/AVO/0001/17**

Của: **VPĐD GlaxoSmithKline Pte. Ltd.**

Địa chỉ: **235 Đồng Khởi, Q.1, TP. HCM**

Điện thoại: **08 38248744**

Đăng ký thông tin thuốc: **Avodart**

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0094/17/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **28/4/2017**

Hà Nội, ngày 16 tháng 5 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt



Avodart[®]
dutasteride



Điều trị và phòng ngừa sự tiến triển của bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ⁽¹⁾



Giảm Triệu Chứng ⁽¹⁾



Giảm kích thước (thể tích) tuyến tiền liệt ⁽¹⁾



Cải thiện lưu thông nước tiểu ⁽¹⁾



Giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính ⁽¹⁾



Giảm nhu cầu phẫu thuật liên quan đến BPH ⁽¹⁾



BPH = Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

Tài liệu tham khảo: (1) Thông tin kê toa sản phẩm

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý dược-Bộ Y tế: xxxx/xx/QLD-TT, ngày xx tháng xx năm xxxx
Ngày xx tháng xx năm xxxx in tài liệu
Tài liệu này có 2 trang. Thông tin chi tiết về sản phẩm xem ở trang 2

Thông tin chi tiết xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng
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 Đồng Khởi, 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

28/4/17
Anz

Thông tin kê toa

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang mềm dùng đường uống chứa 0,5 mg dutasteride. **DANG BAO CHẾ:** Viên nang mềm, tròn dài, màu vàng đục, được khắc chữ GX CE2. **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên nang mềm. **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. **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 được động học của dutasteride. Tuy nhiên, không cần chỉnh liều dutasteride ở bệnh nhân suy thận. **Suy gan:** Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến được động học của dutasteride. **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. Chống chỉ định dùng AVODART cho phụ nữ và trẻ em. **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** **Viên nang bị rò rỉ:** Dutasteride được hấp thụ 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. **Suy gan:** Ảnh hưởng của suy gan đối với được động học của Dutasteride chưa được nghiên cứu. Vì dutasteride được chuyển hóa rộng rãi và có thời gian bán thải từ 3 đến 5 tuần nên thận trọng khi dùng dutasteride cho các bệnh nhân mắc bệnh gan. **Điều trị phối hợp với Tamsulosin và Suy tim:** Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, tỉ lệ mắc mới suy tim (mặt 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 mới suy tim thấp ($\leq 1\%$) và khác nhau giữa các nghiên cứu. Không quan sát thấy sự mất cân bằng trong tỉ lệ mắc mới các biến cố bất lợi về tim mạch nói chung trong cả hai thử nghiệm. Không thiết lập được mối liên hệ nhân quả nào giữa AVODART (đơn trị liệu hay phối hợp với một thuốc chẹn alpha) và suy tim. **Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA-Prostate Specific Antigen):** Nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh 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 kì 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 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 α -reductase. 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. Mức PSA huyết thanh toàn phần trở về giá trị cơ bản trong vòng 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Tỉ lệ giữa PSA tự do và PSA toàn phần vẫn hằng định ngay cả dưới tác động của AVODART. Nếu các bác sĩ muốn sử dụng phần trăm PSA tự do như một biện pháp hỗ trợ để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới đang dùng liệu pháp AVODART 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 trước khi dùng dutasteride và sau đó nên kiểm tra định kỳ. **Ung thư tuyến tiền liệt:** Trong một nghiên cứu 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 mới 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 mới 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 cấp độ ác tính 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. **Ung thư vú ở nam giới:** Đã có báo cáo về ung thư vú ở nam giới dùng dutasteride trong các thử nghiệm lâm sàng (xem mục Nghiên cứu lâm sàng) và trong quá trình sau khi lưu hành thuốc. Bác sĩ cần hướng dẫn bệnh nhân của mình báo cáo kịp thời bất kỳ thay đổi nào ở các mô vú của họ như khối u hoặc núm vú tiết dịch. Chưa rõ có mối quan hệ nhân quả giữa sự xuất hiện bệnh ung thư vú ở nam giới và việc sử dụng lâu dài dutasteride hay không. **TƯƠNG TÁC:** Các nghiên cứu chuyển hóa thuốc *in vitro* cho thấy dutasteride được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom 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 amlodipin hay chất đối kháng kênh calcium khác. Giảm thanh thải và từ đó tăng phơi nhiễm 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. Trong thử nghiệm *in vitro*, dutasteride không được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 và CYP2D6 của cytochrom P450 ở người. Dutasteride không ức chế các enzym chuyển hóa thuốc của cytochrom P450 ở người trong thử nghiệm *in vitro* cũng như không gây cảm ứng các isoenzym CYP1A, CYP2B và CYP3A của cytochrom P450 ở chuột cống và chó trên thử nghiệm *in vivo*. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng dutasteride không thể chỏ warfarin, diazepam, acenocoumrol, phenprocoumon 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

Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

cholestyramin và không quan sát thấy những tương tác có ý nghĩa lâm sàng về được lực học và được động học. 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 loại V và các kháng sinh nhóm quinolon. **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 về 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:** Chống 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 dihydrotestosteron tuần hoàn có thể ức chế sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài ở bào thai con trai khi người mẹ phơi nhiễm với 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 được động học và được 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 $\geq 1\%$) 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%

* Những tác dụng không mong muốn về tinh dịch này liên quan đến việc điều trị với dutasteride (kể cả đơn trị liệu và phối hợp với tamsulosin). Các tác dụng không mong muốn này có thể tiếp diễn sau khi ngừng điều trị. Chưa biết vai trò của dutasteride với việc tiếp diễn các tác dụng không mong muốn này. (+) 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 mô nhân mô 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 tỉ lệ mắc tích lũy $\geq 1\%$) 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	Năm 2	Năm 3	Năm 4
	Phối hợp ^a (n=1610) Dutasteride Tamsulosin (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Bất lực*	6% 5% 3%	2% 2% 1%	<1% 1% 1%	<1% 1% 1%
Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục*	5% 4% 2%	<1% 1% 1%	<1% 1% 1%	0% 0% 1%
Rối loạn phóng tinh*	9% 1% 3%	1% 1% 1%	<1% 1% 1%	<1% 1% 1%
Rối loạn về vú ở nam giới*	2% 2% 1%	<1% 1% 1%	<1% 1% 1%	<1% 1% 0%
Chóng mặt	1% 1% 1%	<1% 1% 1%	<1% 1% 1%	<1% 1% 0%

a Phối hợp = dutasteride 0,5 mg x 1 lần/ngày + tamsulosin 0,4 mg x 1 lần/ngày
b Những tác dụng không mong muốn về tinh dịch này liên quan đến việc điều trị với dutasteride (kể cả đơn trị liệu và phối hợp với tamsulosin). Các tác dụng không mong muốn này có thể tiếp diễn sau khi ngừng điều trị. Chưa biết vai trò của dutasteride với việc tiếp diễn các tác dụng không mong muốn này.
c Bao gồm nhạy đau vú và vú to.

Dữ liệu sau khi 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 ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$ 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 sau khi 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 tâm thần:** Rất hiếm: trạng thái trầm cảm. **Rối loạn da và mô dưới da:** Hiếm: Rụng lông (chủ yếu rụng lông trên cơ thể), chứng rụng lông tóc. **Rối loạn trên hệ sinh sản và vú:** Rất hiếm: đau tinh hoàn và sưng tinh hoàn. **Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc. SẢN XUẤT BỞI:** GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA, 189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznań, Ba Lan. **PHÂN PHỐI BỞI:** Công ty Cổ phần Dược liệu TU2 (Phytopharma). Số 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, TP HCM. AVODART là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies. Dựa trên GDS18/PI16, ngày ban hành: 13 tháng 3 năm 2013. AVOCAP 0316-16*/130313.