

Rx

UROKA

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

THÀNH PHẦN

Thành phần được chất:

Mỗi viên nang mềm chứa: Dutasteride 0,5 mg.

Thành phần tá dược: Capmul Mcm Nf, butylated hydroxytoluene, gelatin, glycerin, nước tinh khiết, titanium dioxide, oxide sắt vàng.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang mềm.

Mô tả sản phẩm: Viên nang mềm màu vàng đục, hình thuôn dài, 10 minim, bên trong chứa dịch dầu không màu.

CHỈ ĐỊNH

UROKA 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, dutasteride 0,5 mg 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.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Người lớn (gồm cả người cao tuổi):

Nên nuốt nguyên viên nang, không nên nhai hoặc mở viên nang vì có thể gây kích ứng niêm mạc miệng – hầu họng do sự tiếp xúc với các thành phần của thuốc chứa trong nang.

Thuốc có thể được uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Liều đề nghị là 1 viên (0,5 mg) uống 1 lần/ngày.

Dù có thể thấy đáp ứng sớm với thuốc, nhưng có thể cần điều trị ít nhất 6 tháng để có thể đánh giá khách quan việc đáp ứng điều trị có đạt được theo mong muốn hay không.

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

Suy thận

Ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. Không cần điều chỉnh liều dutasteride trên bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với dutasteride, các chất ức chế 5-alpha-reductase khác hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Phụ nữ và trẻ em.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ung thư tuyến tiền liệt

Trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm trên hơn 8000 nam giới tuổi từ 50 – 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), 1517 nam giới đã được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ mắc mới ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8-10 ở nhóm dùng thuốc dutasteride 0,5 mg (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 thuốc dutasteride 0,5 mg 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 thuốc dutasteride 0,5 mg nên được đánh giá thường xuyên về nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt kể cả thử nghiệm PSA.

Trong một nghiên cứu theo dõi bổ sung trong 2 năm trên những bệnh nhân ban đầu từ nghiên cứu hóa dự phòng bằng thuốc dutasteride (REDUCE), một tỷ lệ thấp mắc mới ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán ở nhóm dùng dutasteride ($n=14$; 1,2%) và nhóm dùng giả dược ($n=7$; 0,7%), trong đó không có trường hợp mới nào được xác định mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8-10.

Nghiên cứu theo dõi kéo dài (đến 18 năm) của một nghiên cứu hóa dự phòng của một thuốc ức chế 5-alpha-reductase (5-ARI) khác (finasteride) đã cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa finasteride và giả dược về tỷ lệ sống còn toàn bộ (HR 1,02; khoảng tin cậy 95% 0,97 – 1,08) hoặc tỷ lệ sống sót sau khi chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (HR 1,01; khoảng tin cậy 95% 0,85 – 1,20).

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.

Thuốc dutasteride 0,5 mg gây giảm lượng PSA trung bình trong huyết thanh khoảng 50% sau 6 tháng điều trị.

Bệnh nhân dùng thuốc dutasteride 0,5 mg nên có một giá trị PSA cơ bản mới, được thiết lập sau 6 tháng điều trị với thuốc. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên giá trị PSA sau đó. Bất kì sự gia tăng PSA nào được xác nhận từ mức PSA thấp nhất trong khi đang dùng thuốc dutasteride 0,5 mg có thể là dấu hiệu sự hiện diện của ung thư tuyến tiền liệt hoặc sự không tuân thủ điều trị với thuốc dutasteride 0,5 mg 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. Để đánh giá được giá trị PSA ở bệnh nhân dùng thuốc dutasteride 0,5 mg, nên căn cứ các giá trị PSA trước đó để so sánh. Điều trị với thuốc dutasteride 0,5 mg 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.

Tỷ lệ giữa PSA tự do và PSA toàn phần vẫn không đổi ngay cả dưới tác động của thuốc dutasteride. Nếu các bác sĩ chọn sử dụng phần trăm PSA tự do như là biện pháp hỗ trợ để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới đang điều trị với thuốc dutasteride 0,5 mg 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 bắt đầu điều trị bằng dutasteride và định kỳ sau đó.

Các biến cố bất lợi về tim mạch

Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 4 năm, tỉ lệ mắc mới 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 thuốc dutasteride 0,5 mg 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 thuốc dutasteride 0,5 mg (đơn trị liệu hay phối hợp với một thuốc chẹn alpha) và suy tim.

Trong một phân tích tổng hợp của 12 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược hoặc với thuốc so sánh ($n=18802$) nhằm đánh giá các nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi về tim mạch khi sử dụng thuốc dutasteride 0,5 mg (bằng cách so sánh với các nhóm đối chứng), phát hiện thấy sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nhưng không nhất quán về nguy cơ suy tim (RR 1,05; khoảng tin cậy 95% 0,71, 1,57), nhồi máu cơ tim cấp (RR 1,00; khoảng tin cậy 95% 0,77, 1,30) hoặc đột quỵ (RR 1,20; khoảng tin cậy 95% 0,88, 1,64).

Ung thư vú

Đã có một số báo cáo với tần suất hiếm gặp về bệnh ung thư vú ở nam giới dùng dutasteride trong các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu hậu mại. 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. Bác sĩ nên hướng dẫn bệnh nhân của họ báo cáo kịp thời bất kỳ thay đổi nào ở mô tuyến vú của họ như xuất hiện khối u hoặc tiết dịch ở núm vú.

Viên nang bị rò rỉ

Dutasteride được hấp thu 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 đến dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. Vì dutasteride được chuyển hóa rộng rãi và có thời gian bán thải từ 3 – 5 tuần, nên thận trọng khi dùng dutasteride cho bệnh nhân mắc bệnh gan.

SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ MANG THAI 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 – 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 về tác động của dutasteride trên các đặc điểm của tinh dịch đối với khả năng sinh sản của từng cá nhân người bệnh.

Phụ nữ mang thai

Dutasteride chống chỉ định sử dụng ở phụ nữ. Không tiến hành nghiên cứu dutasteride ở phụ nữ do số liệu tiền lâm sàng cho thấy sự ức chế lượng dihydrotestosterone tuần hoàn có thể ức chế sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài của bào thai là bé trai khi người mẹ phơi nhiễm với dutasteride.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ dutasteride có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

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

Dutasteride không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu chuyển hóa thuốc *in vitro* cho thấy dutasteride được chuyển hóa bởi isoenzym 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 amlodipin hay chất đối kháng kênh calcium khác. Giảm thanh thải và 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 cytochrome P450 ở người.

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

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

Mặc dù chưa tiến hành nghiên cứu tương tác đặc hiệu với các 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 nhóm (type) 5 và các kháng sinh nhóm quinolon.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông tin từ các nghiên cứu trên lâm sàng

Dutasteride 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 thuốc dutasteride 0,5 mg 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)	Dutasteride 0,5 mg (n=2167)	Giả dược (n= 1736)	Dutasteride 0,5 mg (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 tình dục 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 mở nhãn mở rộng sau 2 năm.

Dutasteride khi sử dụng phối hợp với thuốc chẹn alpha 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 (phối hợp giữa dutasteride 0,5 mg và tamsulosin), một nghiên cứu so sánh đơn trị liệu và phối hợp trị liệu của thuốc dutasteride 0,5 mg và tamsulosin 0,4 mg dùng 1 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)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Bất lực ^b				
Phối hợp ^a	6%	2%	<1%	<1%
Dutasteride	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	1%	<1%	1%
Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục ^b				
Phối hợp ^a	5%	<1%	<1%	0%
Dutasteride	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosin	2%	<1%	<1%	<1%

PHÒNG
DIỆT
ẢNH
HÍ MI

Rối loạn phóng tinh ^b				
Phối hợp ^a	9%	1%	<1%	<1%
Dutasteride	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	<1%	<1%	<1%
Rối loạn về vú ở nam giới ^c				
Phối hợp ^a	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosin	<1%	<1%	<1%	0%
Chóng mặt				
Phối hợp ^a	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	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 tình dục 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: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10000$), 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 gặp*: phản ứng dị ứng, bao gồm phát ban, ngứa, mề đay, phù khu trú và phù mạch.

- Rối loạn tâm thần: *Rất hiếm gặp*: trạng thái trầm cảm.

- Rối loạn da và mô dưới da: *Hiếm gặp*: 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 ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong những nghiên cứu trên người tình nguyện, những liều đơn dutasteride lên đến 40 mg/ngày (gấp 80 lần liều điều trị) trong 7 ngày không cho thấy lo ngại đáng kể nào về tính an toàn. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều 5 mg mỗi ngày đã được sử dụng cho các đối tượng trong 6 tháng mà không ghi nhận thêm tác dụng không mong muốn nào khác so với các tác dụng không mong muốn đã gặp ở những bệnh nhân dùng liều điều trị 0,5 mg.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho dutasteride, do đó, trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

- **Mã ATC**: G04C B02.

- **Cơ chế tác dụng**:

Dutasteride là chất ức chế kép 5-alpha-reductase. Dutasteride ức chế isoenzyme 5-alpha-reductase cả loại (type) 1 và loại (type) 2 là những enzym 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 dutasteride 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 dutasteride với liều 0,5 mg/ngày, giá trị trung vị nồng độ DHT trong huyết thanh giảm tương ứng khoảng 85% và 90%.

Những bệnh nhân BPH dùng dutasteride 0,5 mg/ngày thì giá trị trung vị DHT giảm 94% sau 1 năm và 93% sau 2 năm, mức tăng trung bình của testosterone huyết thanh là 19% ở cả 1 và 2 năm. Điều

ngày 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống liều đơn 0,5 mg dutasteride, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 1 – 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khoảng 60% so với liều truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Sinh khả dụng của dutasteride không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố:

Dutasteride có thể tích phân bố lớn (300 – 500 lít) và liên kết mạnh với các protein huyết tương (> 99,5%). Sau khi sử dụng liều hàng ngày, nồng độ huyết thanh của dutasteride đạt được 65% nồng độ trạng thái cân bằng sau 1 tháng và khoảng 90% sau 3 tháng. Nồng độ ổn định trong huyết thanh (C_{ss}) khoảng 40 ng/ml đạt được sau 6 tháng dùng thuốc với liều 0,5 mg 1 lần/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 ng/ml (0,4 đến 14 ng/ml). Dutasteride từ huyết thanh đi vào tinh dịch trung bình là 11,5%.

Chuyển hóa:

In vitro, dutasteride được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrome P450 ở người thành 2 chất chuyển hóa phụ dạng monohydroxylate, nhưng không bị chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 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-hydroxydutasteride) 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 cống, 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 cống.

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 của liều được bài tiết vào phân dưới dạng 4 chất chuyển hóa chính với tỷ lệ là 39%, 21%, 7% và 7% đối với mỗi chất liên quan đến thuốc 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 – 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:

Dược động học của dutasteride có thể được mô tả như là quá trình hấp thu bậc 1 và hai đường thải trừ song song, một 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 ng/ml), dutasteride nhanh chóng được thải trừ bằng cả 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 – 9 ngày. Với nồng độ trong huyết thanh cao hơn 3 ng/ml, dutasteride được thải trừ chậm (0,35 – 0,58 lít/giờ) chủ yếu bằng thải trừ tuyến tính, không bão hòa với thời gian bán thải sau cùng 3 – 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.

Dược động học ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:

Người cao tuổi:

Dược động học của dutasteride được đánh giá trên 36 người nam khỏe mạnh trong độ tuổi từ 24 – 87 tuổi khi dùng liều đơn dutasteride 5 mg. Phoi nhiễm của dutasteride, thể hiện bằng AUC và C_{max} , không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các nhóm tuổi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian bán thải ở nhóm người 50 – 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:

Ảnh hưởng của suy thận đối với dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. 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 có sự gia tăng đáng kể nồng độ dutasteride trong huyết tương trên lâm sàng và không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan:

Ảnh hưởng về dược động học của dutasteride ở người suy gan chưa được nghiên cứu (*xem mục Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc*).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô thoáng, tránh ánh nắng trực tiếp.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED

384 Soi 6, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Moo 4, Phraeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan.

MEGA LIFESCIENCES