

SỞ Y TẾ TP. HCM
CTY TNHH SHINE PHARMA

Cộng Hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15/-07- 2016

MẪU HỘP 3 vỉ x 10 viên

Viên nén bao phim DAGROC

Công thức

Dutasteride 0.5 mg

Tá dược vỏ 1 viên nén bao phim

SĐK:

CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG, CHỐNG

CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

Số lot SX:
Ngày SX:
Hạn dùng:
Tài liệu kèm theo: TCCS

R_x Thuốc bán theo đơn

DAGROC
Dutasteride 0.5 mg

Công ty đăng ký:

Công ty TNHH SHINE PHARMA

Số 3/38/40 Thành Thái, phường 14, quận 10, thành phố Hồ Chí Minh

Công ty sản xuất:

Công ty Cổ phần Dược Phẩm MEDISUN

521 An Lợi, Hòa Lợi, Bến Cát, Bình Dương, Việt Nam

"ĐỂ XA TÀM TAY CỦA

TRẺ EM - ĐỌC KỸ

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

TRƯỚC KHI DÙNG"

Không dùng quá liều chỉ định



Hộp 3 vỉ x 10 viên

Mã vạch

Dutasteride 0.5 mg

DAGROC
R_x Thuốc bán theo đơn

R_x Thuốc bán theo đơn
DAGROC
Dutasteride 0.5 mg

Tỉ lệ 60%

Ngày tháng năm

Giám đốc



GIÁM ĐỐC
Trà Thanh Phúc

MẪU VỈ 10 viên
Viên nén bao phim DAGROC



Tỉ lệ 100%

Ngày tháng năm
Giám đốc



GIÁM ĐỐC
Trà Thanh Phúc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.

Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc.

DAGROC

DAGROC

Thuốc bán theo đơn

TRÌNH BÀY:

DAGROC, viên nang mềm hình olong, màu vàng nhạt, bên trong chứa dịch thuốc trong, không màu, mùi thơm, đồng nhất. Mỗi viên nang dùng đường uống chứa 0,5 mg dutasteride.

Tá dược: Ethanol tuyệt đối, Macrogolglycerol hydroxystearat 20, Sorbitan oleat, Polyetylen glycol 300, Gelatin, Glycerin, Nước cất, Kali sorbat, Titan dioxyd, ethanol 96%, Màu iron oxide yellow.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ:

Dược lực học

Dutasteride là 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 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 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.

Dược 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 (C_{ss}) 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 3,4 nanogram/mL (0,4 đến 14 nanogram/mL). Dutasteride từ huyết thanh đi vào tinh dịch trung bình là 11,5%.

Chuyển hóa

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-dihydroxydutasteride, 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 của chuột lớn, tuy nhiên vẫn chưa biết được 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 chuyển hóa vào phân dưới dạng 4 chất chuyển hóa chính với tỷ lệ lần lượt là 39%, 21%, 7% và 7% 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.

Người cao tuổi

Dược 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 dutasterid. Nồng độ toàn thân của dutasteride, thể hiện bằng AUC và Cmax, không khác biệt và 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 từ 50 đến 69 tuổi so với nhóm người trên 70 tuổi, 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 dược 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 dược động học của dutasteride (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*).

CHỈ ĐỊNH:

Dutasteride 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 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 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 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.

dutasteride có thể uống trong hay ngoài bữa ăn.

Liều đề nghị của dutasteride 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 thể đáp ứng điều trị mong muốn hay không.

Để điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, dutasteride 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*)

0310
C
RÁCH N
SHINE
10-T

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định dùng dutasteride 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 dutasteride cho phụ nữ và trẻ em.

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. 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 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 Tamsulosin với 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 dutasteride 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 thể lập được mối liên quan nhân quả nào của dutasteride (đơn trị liệu hay phối hợp 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 Atigen) 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 sử dụng 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.

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

Bệnh nhân dùng dutasteride nên có một giá trị PSA cơ bản mới, được thiết lập sau 6 tháng điều trị với dutasteride. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên giá trị PSA sau đó. Bất kỳ sự tăng PSA nào cũng được xác nhận từ sự tăng PSA thấp nhất trong khi đang dùng dutasteride 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 dutasteride 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 (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*). Để đánh giá giá trị PSA ở bệnh nhân dùng dutasteride, nên tìm các giá trị PSA trước đó để so sánh.

Điều trị với dutasteride không gây ảnh hưởng đến việc sử dụng PSA như một công cụ chuẩn 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 dutasteride. Nếu bác sĩ muốn sử dụng phần 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 tỉ lệ này.

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

Trong nghiên cứu kéo dài 4 năm trên 8.000 người 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 được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Tỉ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 8-10 ở nhóm dùng dutasteride (n=29, 0,9%) cao hơn so với nhóm dùng giả dược (n=19, 0,6%). Không tăng tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt có Gleason 5-6 hoặc 7-10. Không thiết lập được mối liên hệ nhân quả giữa dutasteride 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 dutasteride nên được đánh giá thường xuyên về nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt kể cả thử nghiệm PSA.

TƯƠNG TÁC

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 và 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 enzym chuyển hóa thuốc của cytochrome P450 ở người thử nghiệm *in vitro*, cũng như không gây cảm ứng các isoenzym 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 chỏ wafarin, diazepam hay phenytoin trong liên kết protein huyết tương, các loại hợp chất này cũng không thay thế dutasteride. Các hợp chất này được tiến hành thử nghiệm về tương tác thuốc ở người bao gồm tamsulosin, terazosin, wafarin, digoxin và cholestaramine và không quan sát thấy những tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Mặc dù chưa tiến hành nghiên cứu các tương tác đặc hiệu với các hợp chất khác nhưng khoảng 90% đối tượng trong nghiên cứu lớn giai đoạn II 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 khi dùng dutasteride đồng thời với tamsulosin hay terazosin trong 2 tuần không thấy có bằng chứng về tương tác được động học hay dược lực học.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ ĐANG CHO CON BÚ

Không sử dụng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú

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:

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 rậm lông tóc

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

QUÁ LIỀU

Trong những nghiên cứu trên người tình nguyện, những đơn liều dutasteride lên đến 40 mg/ngày (cao gấp 80 lần điều trị) trong 7 ngày không thấy quan ngại đáng kể nào về tính an toàn.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, khi cho bệnh nhân dùng liều 5mg 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.

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. Nếu có tiếp xúc với viên nang vỡ, nên rửa vùng tiếp xúc với xà phòng và nước.

BẢO QUẢN : Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng., nhiệt độ không quá 30°C

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TRÌNH BÀY : Hộp 03 vỉ, vỉ 10 viên nang mềm.

TIÊU CHUẨN : TCCS

*ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN CỦA THẦY THUỐC
KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN SỬ DỤNG GHI TRÊN HỘP*

Sản xuất tại nhà máy:

Tên cơ sở sản xuất: **Công Ty Cổ Phần Dược phẩm MEDISUN**

Địa chỉ: 521, An Lợi , Hòa Lợi, Bến Cát, Bình Dương, Việt Nam.

Số điện thoại: 0650. 3589 036 Fax: 0650. 3589 297

Phân phối bởi:

Công ty TNHH SHINE PHARMA (Shine Pharma Co.,Ltd)

Địa chỉ: 3/38/40 Thành Thái, P.14, Q.10, TPHCM, Việt Nam

Số điện thoại: 08.38688168 Fax: 08.38688169

TP.HCM, ngày tháng năm

GIÁM ĐỐC



GIÁM ĐỐC

Trà Thanh Phúc

**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng**