

Rx

TENRICY®

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

■ THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang mềm chứa:

Thành phần hoạt chất:

Dutasteride0,5mg

Thành phần tá dược: Imwitor 988 (Mono- and Di-glycerides), Butylated hydroxytoluene, Succinylated gelatin, Glycerin đậm đặc, D-sorbitol 70%, Ethyl vanillin, Titan dioxide, Oxyd sắt đỏ, Oxyd sắt vàng, Nước tinh khiết.

■ DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang mềm hình thoi, màu vàng nhạt, bên trong chứa dịch thuốc không màu, trong suốt

■ CHỈ ĐỊNH

Điều trị các triệu chứng vừa đến nặng của phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH).

Giảm nguy cơ bị tiêu cấp tính (AUR) và phẫu thuật ở những bệnh nhân có triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính vừa đến nặng.

■ CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

TENRICY có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với 1 thuốc chẹn alpha (tamsulosin 0,4mg)

Người lớn (gồm cả người cao tuổi):

Liều khuyến cáo của TENRICY là một viên (0,5mg), uống một lần trong ngày. Phải nuốt toàn bộ viên nang, không được nhai hay mở viên nang vì khi tiếp xúc với thành phần bên trong thuốc sẽ gây kích ứng niêm mạc miệng-hầu. TENRICY có thể uống cùng hay không cùng với thức ăn. Dù có thể thấy đáp ứng sớm nhưng cần điều trị ít nhất 6 tháng để đạt được đáp ứng điều trị thỏa đáng. Không cần điều chỉnh liều dùng ở người cao tuổi.

Suy thận:

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasteride. Không cần điều chỉnh liều dutasteride ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan:

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasteride, vì vậy nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, chống chỉ định dùng dutasteride.

■ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Phụ nữ, trẻ em và thanh thiếu niên.

Bệnh nhân quá mẫn với dutasteride, các chất ức chế 5-alpha reductase khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân suy gan nặng.

■ CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng đến kháng nguyên đặc trưng tuyến tiền liệt (PSA) và phát hiện ung thư tuyến tiền liệt:

Trước khi bắt đầu điều trị với dutasteride và định kỳ sau đó, phải tầm soát ung thư tiền liệt tuyến bằng thăm khám tiền liệt tuyến qua ngã trực tràng cũng như các phương pháp chẩn đoán khác.

Nồng độ kháng nguyên đặc trưng của tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh là một thành phần quan trọng để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Dutasteride làm giảm lượng PSA huyết thanh khoảng 50%, sau 6 tháng điều trị.

Bệnh nhân dùng dutasteride nên có giới hạn PSA mới được thiết lập sau 6 tháng điều trị dutasteride. Nên theo dõi giá trị PSA thường xuyên. Bất kỳ sự tăng nào so với lượng PSA thấp nhất trong khi đang dùng dutasteride có thể báo hiệu sự hiện diện của bệnh ung thư tuyến tiền liệt (đặc biệt ung thư cấp độ nặng) hoặc không đáp ứng với điều trị bằng dutasteride và cần được đánh giá cẩn thận, ngay cả khi giá trị này vẫn trong giới hạn bình thường ở người nam không dùng thuốc ức chế 5 α -reductase. Để diễn giải giá trị PSA ở bệnh nhân đang dùng dutasteride, giá trị PSA trước đó và trong khi điều trị dutasteride nên được so sánh với nhau.

Điều trị bằng dutasteride không cản trở việc dùng PSA như một công cụ hỗ trợ chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt sau khi giới hạn mới được thiết lập.

Tổng lượng PSA huyết thanh trở về giới hạn bình thường trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ lượng PSA tự do và PSA toàn phần vẫn ổn định ngay dưới tác động của dutasteride.

Nếu bác sĩ muốn sử dụng lượng PSA tự do như biện pháp bổ sung để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở người nam đang dùng dutasteride thì không cần điều chỉnh giá trị của nó.

Ung thư tuyến tiền liệt và khối u mức độ nặng

Kết quả nghiên cứu lâm sàng ở nam giới tăng nguy cơ ung thư tiền liệt tuyến có thang điểm Gleason 8-10 ở nam dùng dutasteride cao hơn so với placebo. Một liên quan giữa dutasteride và ung thư tuyến tiền liệt mức độ nặng chưa rõ ràng. Nam giới dùng dutasteride cần được đánh giá thường xuyên nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt bao gồm thử nghiệm PSA.

Viên nang bị rò rỉ

Dutasteride được hấp thu qua da. Do đó, phụ nữ, trẻ em và thanh thiếu niên phải tránh tiếp xúc với viên nang bị rò rỉ. Nếu tiếp xúc với dịch thuốc từ viên nang bị rò rỉ, rửa vùng đó với xà phòng và nước ngay lập tức.

Suy gan

Dutasteride chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh gan. Nên thận trọng khi sử dụng dutasteride cho bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa.

gấp 80 lần liều điều trị) trong 7 ngày thì không thấy bất lợi đáng kể. Trong nghiên cứu lâm sàng khi cho bệnh nhân dùng liều 5mg mỗi ngày trong 6 tháng, không quan sát thấy tác dụng ngoại ý nào ngoài những tác dụng ngoại ý đã gặp ở liều điều trị 0,5mg. Do không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên khi có triệu chứng nghi ngờ do quá liều thì nên tiến hành điều trị triệu chứng và hỗ trợ thích hợp.

■ ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: G04C B02.

Cơ chế tác dụng

Dutasteride ức chế quá trình biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT). DHT là hormone chủ yếu chịu trách nhiệm thời gian đầu phát triển tiền liệt tuyến, sau đó làm tăng sinh/phi đại tiền liệt tuyến. Testosterone biến đổi thành DHT nhờ enzyme 5-alpha-reductase type 1 và type 2. Isoenzyme type 2 có hoạt tính chủ yếu sinh dục nam, trong khi isoenzyme type 1 chịu trách nhiệm biến đổi testosterone ở da và gan. Dutasteride là chất ức chế cạnh tranh và đặc hiệu của cả isoenzymes 5 alpha-reductase type 1 và type 2, tạo thành phức hợp enzyme ổn định. Sự phân chia phức hợp enzyme này được đánh giá ở *in vitro* và *in vivo* và cực kỳ chậm. Dutasteride không gắn kết với các thụ thể hormone ở người.

Ảnh hưởng trên 5 alpha-dihydrotestosterone và testosterone

Hiệu quả tối đa liều hàng ngày dutasteride làm giảm DHT là phụ thuộc liều và được quan sát trong 1-2 tuần. Sau 1 và 2 tuần uống dutasteride 0,5mg/ngày, nồng độ DHT trong huyết thanh giảm 85% và 90%, tương ứng. Ở bệnh nhân bị phì đại tiền liệt tuyến lành tính điều trị bằng dutasteride 0,5mg/ngày trong 4 năm, nồng độ DHT trong huyết thanh giảm khoảng 94% sau 1 năm, 93% sau 2 năm, và 95% sau 3-4 năm. Nồng độ testosterone trong huyết thanh tăng khoảng 19% sau 1-2 năm, 26% sau 3 năm, và 22% sau 4 năm, nhưng vẫn trong phạm vi sinh lý học.

Ở bệnh nhân BPH điều trị bằng dutasteride 5 mg/ngày hoặc placebo trong 12 tuần trước khi cắt đốt tuyến tiền liệt qua ngã niệu đạo, nồng độ DHT trung bình trong mô tuyến tiền liệt thấp hơn đáng kể ở nhóm uống dutasteride so với placebo (lần lượt 784 và 5793 pg/g, P<0,001). Nồng độ testosterone trung bình ở mô tuyến tiền liệt cao hơn đáng kể ở nhóm uống dutasteride so với placebo (lần lượt 2073 và 93 pg/g, P<0,001).

Ở nam trưởng thành thiếu men 5 alpha-reductase type 2 do di truyền cũng đã giảm nồng độ DHT. Ở nam giới thiếu 5 alpha-reductase bẩm sinh này, có tuyến tiền liệt nhỏ suốt đời và không bị BPH. Ngoài trừ thiếu niệu sinh dục dị tật bẩm sinh ở những người này không quan sát thấy có bất thường nào khác liên quan đến thiếu men 5 alpha-reductase.

Tác dụng trên hormone khác

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sau 52 tuần điều trị với dutasteride 0,5 mg/ngày (n = 26) không thấy có thay đổi lâm sàng đáng kể so với placebo (n = 23) về globulin gắn kết nội tiết tố sinh dục, estradiol, hormone tạo hoàng thể (LH), hormone kích thích tạo nang trứng (FSH), thyroxin (T4) và dehydroepiandrosterone. Quan sát thấy tăng trung bình có ý nghĩa thống kê so với giá được sau 8 tuần (97,1ng/dL, P<0,003) đối với tổng testosterone và 52 tuần (0,4mIU/mL, P<0,05) đối với hormone kích thích tuyến giáp (TSH). Giá trị trung bình thay đổi so với ban đầu ở nhóm dùng dutasteride là 17,9% đối với testosterone lúc 8 tuần và 12,4% đối với hormone kích thích tuyến giáp lúc 52 tuần. Khi ngưng dùng dutasteride trong 24 tuần, nồng độ trung bình testosterone và hormone kích thích tuyến giáp (TSH) trở lại giá trị ban đầu ở nhóm đối tượng có sẵn dữ liệu lúc tái khám. Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với placebo ở người bệnh BPH đang điều trị bằng dutasteride cho thấy có sự gia tăng hormone tạo hoàng thể khoảng 12% lúc 6 tháng và 19% lúc 12 và 24 tháng.

Tác dụng khác

Lipid huyết tương và mật độ xương được đánh giá sau 52 tuần uống dutasteride 0,5mg/lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh. Không có thay đổi về mật độ xương được đo so với cả placebo và giá trị ban đầu bằng phương pháp hấp thụ năng lượng tia X kép. Ngoài ra, chỉ số cholesterol, LDL, HDL và triglyceride không bị ảnh hưởng bởi dutasteride. Không có thay đổi đáng kể về mật độ xương ở hormone thượng thận đáp ứng với kích thích hormone vỏ thượng thận (ACTH) được quan sát ở một số người tình nguyện khỏe mạnh (n = 13) trong thử nghiệm 1 năm.

Đề liệu từ 3 thử nghiệm lớn có kiểm soát về hiệu quả chứng tỏ điều trị bằng dutasteride (0,5mg/lần/ngày) làm giảm nguy cơ bị tiêu cấp tính (AUR) và can thiệp phẫu thuật liên quan đến BPH so với placebo, cải thiện các triệu chứng có liên quan BPH, giảm thể tích tuyến tiền liệt, và làm tăng tối đa lưu lượng nước tiểu. Những dữ liệu này cho rằng dutasteride kim kim giảm tiến triển BPH ở nam giới bị phì đại tiền liệt tuyến.

■ ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống liều đơn 0,5mg dutasteride, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 1-3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 60% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân phối

Dutasteride có thể tích phân bố lớn (300-500L) và gắn kết cao với protein huyết tương (>99,5%). Nồng độ dutasteride trong huyết thanh đạt được 65% nồng độ ở trạng thái ổn định sau 1 tháng và khoảng 90% sau 3 tháng dùng liều hàng ngày.

và nước ngay lập tức.

Suy gan

Dutasteride chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh gan. Nên thận trọng khi sử dụng dutasteride cho bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa.

Sự tạo u vú

Ung thư vú đã được báo cáo ở nam giới uống dutasteride trong các thử nghiệm lâm sàng và trong giai đoạn hậu mãi. Thấy thuốc nên hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay bất kỳ thay đổi nào ở mô vú (như bướu hoặc tiết dịch sữa vú). Hiện chưa rõ có mối liên quan nhân quả giữa ung thư vú nam giới và thời gian sử dụng dutasteride hay không.

Sử dụng cho trẻ em:

Không chỉ định dùng dutasteride cho trẻ em.

■ SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai:

Không chỉ định dùng dutasteride cho phụ nữ. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ mang thai. Không tiến hành nghiên cứu dutasteride ở phụ nữ do số liệu tiền lâm sàng gợi ý rằng ức chế lượng dihydrotestosterone có thể ức chế sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài ở phôi thai con trai khi người mẹ dùng dutasteride.

Thời kỳ cho con bú:

Không chỉ định dùng dutasteride cho phụ nữ. Chưa biết dutasteride có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

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

Dựa trên các đặc tính dược động học và dược lực học của dutasteride, cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

■ TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

a. Ảnh hưởng của các thuốc khác trên dược động học của dutasteride

Dùng cùng với CYP3A4 và/hoặc chất ức chế P-glycoprotein:

Dutasteride được đào thải chủ yếu qua chuyển hóa. Nghiên cứu in vitro cho thấy chuyển hóa này được xúc tác bởi CYP3A4 và CYP3A5. Chưa có nghiên cứu tương tác chính thức được thực hiện với các chất ức chế mạnh CYP3A4. Tuy nhiên, trong nghiên cứu dược động học, nồng độ dutasteride trong huyết thanh cao hơn trung bình khoảng 1,6-1,8 lần ở một số ít bệnh nhân được điều trị đồng thời với verapamil hoặc diltiazem (nhóm ức chế trung bình CYP3A4 và các thuốc ức chế P-glycoprotein) so với các bệnh nhân khác.

Sự kết hợp lâu dài dutasteride với các thuốc ức chế enzyme CYP3A4 (như ritonavir, indinavir, nefazodone, itraconazole, ketoconazole đường uống) có thể làm tăng nồng độ dutasteride trong huyết thanh. Tăng nồng độ dutasteride không ức chế thêm 5-alpha reductase. Tuy nhiên, có thể xem xét giảm tần suất dùng dutasteride nếu ghi nhận các tác dụng ngoại ý. Cần lưu ý trong trường hợp ức chế enzyme, thời gian bán thải có thể kéo dài hơn và có thể cần hơn 6 tháng điều trị phối hợp trước khi đạt trạng thái cân bằng mới.

Dùng 12g cholestyramine một giờ sau khi uống một liều duy nhất 5mg dutasteride không ảnh hưởng đến dược động học của dutasteride.

b. Ảnh hưởng của dutasteride trên dược động học của thuốc khác

Dutasteride không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin hay digoxin. Điều này cho thấy dutasteride không ức chế cảm ứng CYP2C9 hoặc chất vận chuyển P-glycoprotein. Nghiên cứu in vitro tương tác thuốc cho thấy dutasteride không ức chế các enzym CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 hoặc CYP3A4.

In vitro, dutasteride không được chuyển hóa bởi các isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 và CYP2D6 của cytochrome P450 ở người.

Một nghiên cứu nhỏ (N=24) khoảng hai tuần ở nam giới khỏe mạnh, dutasteride (0.5mg mỗi ngày) không ảnh hưởng đến dược động học của tamsulosin hoặc terazosin. Cũng không thấy sự tương tác về dược lực học trong nghiên cứu này.

■ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Bảng sau cho thấy các tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng và hậu mãi. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê từ thử nghiệm lâm sàng là những tác dụng có liên quan đến thuốc phát minh (với tỷ lệ ≥ 1%) được báo cáo với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng dutasteride so với placebo trong năm đầu tiên điều trị. Tác dụng không mong muốn hậu mãi được ghi nhận từ các báo cáo hậu mãi; tự phát là chưa được biết.

Rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100, ≥ 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000, < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000, ≥ 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Phản ứng không mong muốn	Tỷ lệ từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng	
		Tỷ lệ suốt 1 năm điều trị (n = 2167)	Tỷ lệ suốt 2 năm điều trị (n = 1744)
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Bất lực	6,0%	1,7%
	Thay đổi (giảm) ham muốn tình dục	3,7%	0,6%
	Rối loạn xuất tinh	1,8%	0,5%
	Rối loạn vú (bao gồm mềm ngực và nở ngực)	1,3%	1,3%
		Tỷ lệ ước tính từ dữ liệu hậu mãi	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng dị ứng bao gồm phát ban, ngứa, nổi mề đay, phù, và phù mạch	Chưa được biết	
Rối loạn tâm thần	Chấn nán	Chưa được biết	
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc, rụng lông	Ít gặp	
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Đau và sưng tinh hoàn	Chưa được biết	

■ QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trên nghiên cứu cho người tình nguyện, dùng liều duy nhất dutasteride lên đến 40mg/ngày (cao

Tương tác

Dutasteride có thể tích phân bố lớn (300-500L) và gắn kết cao với protein huyết tương (> 99,5%). Nồng độ dutasteride trong huyết thanh đạt được 65% nồng độ ở trạng thái ổn định sau 1 tháng và khoảng 90% sau 3 tháng dùng liều hàng ngày.

Ở trạng thái ổn định (Css), nồng độ trong huyết thanh đạt được khoảng 40ng/ml sau 6 tháng uống liều 0,5mg một lần trong ngày. Dutasteride ngấm khoảng 11,5% huyết thanh vào tinh dịch.

Thải trừ

Dutasteride chuyển hóa trong cơ thể. In vitro, cytochrome P450 3A4 và 3A5 chuyển hóa dutasteride thành ba chất monohydroxylated và một chất dihydroxylated.

Sau khi uống 0,5mg dutasteride/ngày đến trạng thái ổn định, khoảng 1,0% đến 15,4% (trung bình 5,4%) liều dùng được thải trừ qua phân dưới dạng dutasteride không đổi. Phần còn lại được đào thải qua phân dưới dạng 4 chất chuyển hóa chính chiếm khoảng 39%, 21%, 7% & 7% và 6 chất chuyển hóa phụ (mỗi chất ít hơn 5%). Chỉ một lượng rất nhỏ dutasteride không đổi (ít hơn 0,1% liều) được tìm thấy trong nước tiểu.

Thải trừ dutasteride phụ thuộc vào liều và quá trình đào thải được mô tả bằng hai đường đào thải song song, một là trạng thái bão hòa ở nồng độ liên quan lâm sàng và hai là trạng thái không bão hòa.

Khi nồng độ dutasteride trong huyết thanh thấp (ít hơn 3ng/ml), dutasteride nhanh chóng được đào thải bằng 2 đường: phụ thuộc vào nồng độ và không phụ thuộc vào nồng độ. Liều đơn 5mg hoặc ít hơn cho thấy bằng chứng về đào thải nhanh chóng và thời gian bán thải ngắn từ 3-9 ngày. Ở nồng độ điều trị, sau khi dùng liều lặp lại 0,5mg/ngày, đường đào thải tuyến tính, chậm hơn chiếm ưu thế và thời gian bán thải khoảng 3-5 tuần.

Người cao tuổi

Dược động học dutasteride được đánh giá ở 36 người nam khỏe mạnh từ 24 - 87 tuổi sau khi dùng liều đơn 5mg dutasteride. Không có ảnh hưởng đáng kể về tuổi tác nhưng thời gian bán thải ngắn hơn ở nhóm dưới 50 tuổi. Thời gian bán thải không khác biệt về mặt thống kê khi so sánh giữa nhóm 50-69 tuổi và nhóm hơn 70 tuổi.

Suy thận

Ảnh hưởng của suy thận đến dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, ít hơn 0,1% liều ổn định 0,5mg dutasteride được tìm thấy trong nước tiểu, vì vậy lượng thuốc được tăng nồng độ dutasteride trong huyết tương không có ý nghĩa lâm sàng đối với bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan đến dược động học của dutasteride chưa được nghiên cứu. Vì dutasteride được thải trừ chủ yếu qua đường chuyển hóa, nồng độ dutasteride trong huyết tương được cho là tăng ở những bệnh nhân này và thời gian bán thải kéo dài.

■ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ, vì 10 viên nang mềm.

■ ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Trong hộp kín, nơi khô mát, dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY TNHH PHILINTER PHARMA

Số 20, đại lộ Hữu Nghị, KCN Việt Nam - Singapore, Thuận An, Bình Dương