

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## TROFEBIL® 1 MG

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

### 1. Tên thuốc: TROFEBIL 1 MG

### 2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Hoạt chất:* Anastrozol 1 mg

*Tá dược:* lactose monohydrate, lactose anhydrous, natri starch glycolat, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, magnesi stearat, isopropyl alcohol\*, nước tinh khiết\*, opadry white.

\* Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

### 3. Dạng bào chế: viên nén bao phim

**Mô tả:** Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm và nhẵn.

### 4. Chỉ định

- Điều trị ung thư vú tiến triển ở phụ nữ sau mãn kinh có thụ thể hormon dương tính.
- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormon dương tính.
- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormon dương tính, là những bệnh nhân đã được điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen trong 2 đến 3 năm.

### 5. Cách dùng, liều dùng

#### Liều dùng

*Người trưởng thành, kể cả người cao tuổi:* 1 viên 1 mg uống ngày 1 lần.

Với những phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormon dương tính, thời gian điều trị khuyến cáo là 5 năm.

*Trẻ em:* không khuyến cáo dùng cho trẻ em do chưa đủ dữ liệu an toàn và hiệu quả.

*Tổn thương chức năng thận:* không cần thay đổi liều lượng ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận nặng, cần sử dụng thận trọng.

*Tổn thương chức năng gan:* không cần thay đổi liều lượng ở bệnh nhân tổn thương chức năng gan nhẹ. Cần thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân tổn thương chức năng gan trung bình và nặng.

#### Cách dùng

Dùng đường uống.

### 6. Chống chỉ định

- Bệnh nhân mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

### 7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

#### Thận trọng chung

Không nên sử dụng thuốc ở phụ nữ tiền mãn kinh. Thời kỳ mãn kinh cần được xác định bằng phương pháp sinh hóa (hormone tạo hoàng thể [LH], hormone kích thích nang trứng [FSH] và/hoặc nồng độ estradiol), ở những bệnh nhân còn chưa rõ tình trạng mãn kinh. Chưa có dữ liệu về việc dùng anastrozol với chất có cấu trúc tương tự LHRH. Cần tránh sử dụng đồng thời với tamoxifen hoặc các liệu pháp chứa estrogen vì có thể làm mất tác dụng dược lý của thuốc.

#### Tác dụng lên mật độ xương

Vì thuốc làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ khoáng của xương với hậu quả có thể làm tăng nguy cơ gãy xương.

Phụ nữ bị loãng xương hoặc có nguy cơ loãng xương nên được đánh giá chính thức mật độ xương trước khi bắt đầu điều trị bằng Trofebil và định kỳ sau đó. Việc điều trị hoặc dự phòng bệnh loãng xương nên được bắt đầu khi thích hợp và theo dõi cẩn thận. Sử dụng các liệu pháp cụ thể, chẳng hạn như bisphosphonat có thể làm ngưng sự mất chất khoáng của xương do anastrozol ở phụ nữ sau mãn kinh và có thể xem xét áp dụng.

#### Tổn thương chức năng gan

Trofebil chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân ung thư vú có tổn thương chức năng gan trung bình hoặc nặng. Ở bệnh nhân bị suy gan, nồng độ anastrozol có thể tăng, cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân tổn thương chức năng gan trung bình hoặc nặng. Cần đánh giá lợi ích-nguy cơ trên từng bệnh nhân.

#### Tổn thương chức năng thận

Trofebil chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân ung thư vú có tổn thương chức năng thận nặng. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nồng độ anastrozol có thể tăng (GFR <30 ml/phút), cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận nặng.

#### Trẻ em

Không khuyến khích sử dụng thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên vì tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập. Anastrozol không nên được sử dụng ở những bé trai thiếu hormon tăng trưởng đang điều trị bằng việc bổ sung hormon tăng trưởng. Trong thử nghiệm lâm sàng quan trọng, hiệu quả chưa được chứng minh và tính an toàn chưa được xác định. Vì anastrozol làm giảm mức estradiol, anastrozol không được sử dụng ở bé gái thiếu hormon tăng trưởng đang được điều trị bằng liệu pháp bổ sung hormon. Chưa có dữ liệu an toàn dài hạn ở trẻ em và thiếu niên.

#### Thận trọng liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

### 8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

#### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng anastrozol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản. Chống chỉ định sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai.

#### Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về việc sử dụng anastrozol trong khi cho con bú. Chống chỉ định sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú.

#### Khả năng sinh sản

Tác động của anastrozol lên khả năng sinh sản ở người chưa được nghiên cứu. Nghiên cứu ở động vật cho thấy có độc tính trên quá trình sinh sản.

### 9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Thuốc không làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân. Tuy nhiên, suy nhược và buồn ngủ đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc và cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc trong khi vẫn còn các triệu chứng trên.

### 10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Anastrozol ức chế CYP 1A2, 2C8/9 và 3A4 *in vitro*. Các nghiên cứu lâm sàng với antipyrin và warfarin cho thấy anastrozol ở liều 1 mg không ức chế đáng kể sự chuyển hóa của antipyrin và R- và S-warfarin, cho thấy việc dùng đồng thời Trofebil với các thuốc khác không có khả năng dẫn đến tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng qua trung gian của các đồng phân CYP.

Các enzym trung gian chuyển hóa của anastrozol vẫn chưa được xác định. Cimetidin, một chất ức chế yếu, không đặc hiệu CYP, không ảnh hưởng đến nồng độ anastrozol trong huyết tương. Tác dụng của các chất ức chế CYP mạnh vẫn chưa được biết.

Cơ sở dữ liệu về tính an toàn trong các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy có bằng chứng nào về tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng ở các bệnh nhân được điều trị bằng Trofebil đã sử dụng các thuốc thường được kê đơn khác. Chưa có tương tác đáng kể nào trên lâm sàng với các bisphosphonat.

Không điều trị đồng thời tamoxifen hoặc các trị liệu có chứa estrogen với Trofebil vì chúng có thể làm mất tác dụng dược lý của thuốc.

### 11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trừ khi có ghi chú thêm, những tần suất phân loại dưới đây được tính từ số biến cố ngoại ý

được ghi nhận trong 1 nghiên cứu lớn pha III tiến hành trên 9366 phụ nữ sau mãn kinh bị ung

thư vú có thể phẫu thuật đã dùng thuốc trong 5 năm (nghiên cứu ATAC).

Tần suất xuất hiện được quy định như sau: 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  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ).

### **Chuyển hóa và dinh dưỡng**

Thường gặp: biếng ăn, tăng cholesterol huyết

Ít gặp: tăng calci huyết (có hoặc không kèm theo tăng hormon cận giáp)

### **Rối loạn tâm thần**

Rất thường gặp: trầm cảm

### **Rối loạn hệ thần kinh**

Rất thường gặp: nhức đầu

Thường gặp: ngủ gà, hội chứng ống cổ tay\*, rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm, mất vị giác và loạn vị giác)

### **Rối loạn mạch máu**

Rất thường gặp: cơn bốc hỏa

### **Rối loạn hệ tiêu hóa**

Rất thường gặp: buồn nôn

Thường gặp: nôn, tiêu chảy

### **Rối loạn gan mật**

Thường gặp: tăng alkaline phosphatase, alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase

Ít gặp: tăng  $\gamma$ -GT và bilirubin, viêm gan

### **Rối loạn da và mô dưới da**

Rất thường gặp: nổi mẩn

Thường gặp: tóc thưa (rụng tóc), phản ứng dị ứng

Ít gặp: nổi mề đay

Hiếm gặp: hồng ban đa dạng, phản ứng dạng phản vệ, viêm mao mạch da (bao gồm một số báo cáo ban xuất huyết dạng thấp Henoch-Schönlein)

Rất hiếm gặp: hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch

### **Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Rất thường gặp: đau khớp/cứng khớp, viêm khớp, loãng xương

Thường gặp: đau nhức xương, đau cơ

Ít gặp: ngón tay cò súng

### **Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú**

Thường gặp: khô âm đạo, xuất huyết âm đạo\*\*

### **Rối loạn toàn thân**

Rất thường gặp: suy nhược

\* Trong các nghiên cứu lâm sàng, hội chứng ống cổ tay đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với thuốc anastrozol nhiều hơn so với những bệnh nhân điều trị với tamoxifen. Tuy nhiên, phần lớn hội chứng này xuất hiện ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ rõ rệt để phát triển bệnh.

\*\* Xuất huyết âm đạo thường được ghi nhận, chủ yếu ở bệnh nhân ung thư vú tiến triển trong vài tuần đầu tiên sau khi chuyển từ liệu pháp nội tiết tố sang điều trị bằng thuốc. Cần đánh giá thêm nếu hiện tượng xuất huyết vẫn còn.

### **Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng**

#### **12. Quá liều và cách xử trí:**

Kinh nghiệm lâm sàng do vô ý sử dụng thuốc quá liều còn giới hạn. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy anastrozol ít có độc tính cấp. Các nghiên cứu lâm sàng thực hiện với những liều khác nhau của anastrozol, lên tới 60 mg liều duy nhất cho nam giới tình nguyện khỏe mạnh và lên đến 10 mg mỗi ngày cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển, cho thấy các liều này đều được dung nạp tốt. Chưa ghi nhận được một liều đơn nào của anastrozol có thể gây ra các triệu chứng đe dọa tính mạng bệnh nhân. Không có chất giải độc đặc hiệu nào trong trường hợp dùng quá liều anastrozol và xử trí thường là điều trị triệu chứng.

Khi xử trí một trường hợp quá liều, cần xem xét đến khả năng có thể đã sử dụng đa trị liệu. Có thể cho gây nôn nếu bệnh nhân còn tỉnh. Thẩm phân có thể hữu ích vì anastrozol không liên kết mạnh với protein huyết tương. Cần chăm sóc hỗ trợ bệnh nhân toàn diện, kể cả theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn và theo dõi sát bệnh nhân.

#### **13. Đặc tính dược lực học:**

##### **Nhóm dược lý: Chất ức chế enzym**

##### **Mã ATC: L02B G03**

Anastrozol là một thuốc ức chế enzym aromatase thuộc nhóm không steroid, có tính chọn lọc cao và tác dụng mạnh. Ở phụ nữ sau mãn kinh, estradiol được sản xuất chủ yếu từ sự chuyển đổi androstenedion sang estron nhờ phức hợp enzym aromatase ở các mô ngoại vi. Sau đó estron được chuyển thành estradiol. Sự giảm lượng estradiol trong máu đã được chứng minh mang lại tác dụng có lợi cho bệnh nhân ung thư vú. Bằng cách sử dụng một xét nghiệm có độ nhạy cảm cao, người ta nhận thấy Trofebil với liều 1 mg hàng ngày đã làm giảm trên 80% lượng estradiol ở bệnh nhân sau mãn kinh.

Trofebil không có các hoạt tính kiểu progesteron, androgen hay estrogen.

Liều dùng hàng ngày của Trofebil lên tới 10 mg cũng không gây bất kỳ ảnh hưởng nào đến sự bài tiết cortisol hay aldosteron, được đo trước hoặc sau nghiệm pháp kích thích ACTH tiêu chuẩn. Do đó không cần phải cung cấp thêm corticoid.

#### **14. Đặc tính dược động học:**

##### **Hấp thu**

Anastrozol được hấp thu nhanh và thường đạt nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 2 giờ sau khi uống (khi đói). Thức ăn có thể làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu chứ không làm giảm mức độ hấp thu của thuốc. Sự thay đổi nhỏ của tốc độ hấp thu không gây ra một tác động đáng kể nào về mặt lâm sàng trên nồng độ thuốc ở pha ổn định trong huyết tương khi dùng liều anastrozol duy nhất trong ngày. Khoảng 90-95% nồng độ của anastrozol ở pha ổn định trong huyết tương đạt được sau 7 ngày với liều duy nhất trong ngày. Không có bằng chứng nào cho thấy các tham số về dược động học của anastrozol phụ thuộc vào liều dùng hoặc thời gian sử dụng.

Dược động học của anastrozol cũng không phụ thuộc vào độ tuổi của phụ nữ sau mãn kinh.

##### **Phân bố**

Anastrozol chỉ gắn kết 40% với protein huyết tương.

##### **Thải trừ**

Anastrozol được thải trừ chậm với thời gian bán thải là 40-50 giờ. Ở các bệnh nhân nữ sau mãn kinh, anastrozol được chuyển hóa mạnh, ít hơn 10% liều được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 72 giờ sau khi uống. Anastrozol được chuyển hóa bằng cách N-dealkyl hóa, hydroxy hoá, và glucuronic hoá. Sản phẩm chuyển hoá được bài tiết chủ yếu ra nước tiểu. Triazol, sản phẩm chuyển hóa chính trong huyết tương, không có hiệu quả ức chế enzym aromatase.

##### **Tổn thương chức năng gan hoặc thận**

Độ thanh thải biểu kiến (CL/F) của anastrozol, sau khi uống, ở người tình nguyện bị xơ gan ổn định thấp hơn khoảng 30% so với nhóm chứng phù hợp (Nghiên cứu 10331L/0014). Tuy nhiên, nồng độ anastrozol trong huyết tương ở những người tình nguyện bị xơ gan nằm trong phạm vi nồng độ được thấy ở những người bình thường trong các thử nghiệm khác. Nồng độ anastrozol trong huyết tương được quan sát trong các thử nghiệm hiệu quả dài hạn ở bệnh nhân suy gan nằm trong khoảng nồng độ anastrozol trong huyết tương ở bệnh nhân không suy gan.

Độ thanh thải biểu kiến (CL/F) của anastrozol, sau khi uống, không bị thay đổi ở những người tình nguyện bị suy thận nặng (GFR <30ml / phút) trong Nghiên cứu 10331L/0018, phù hợp với thực tế là anastrozol được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa. Nồng độ anastrozol trong huyết tương quan sát được trong các thử nghiệm hiệu quả lâu dài ở bệnh nhân suy thận nằm trong khoảng nồng độ anastrozol trong huyết tương ở bệnh nhân không bị suy thận. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, nên thận trọng khi sử dụng Trofebil.

##### **Trẻ em**

Ở bệnh nhi nam (10-17 tuổi) bị chứng nữ nhũ hóa ở tuổi dậy thì, anastrozol được hấp thu nhanh, phân bố rộng rãi và thải trừ chậm với thời gian bán thải xấp xỉ 2 ngày. Ở bệnh nhi nữ, độ thanh thải của anastrozol thấp hơn bệnh nhi nam nhưng nồng độ và thời gian tiếp xúc cao hơn. Ở bệnh nhi nữ, anastrozol được phân bố rộng rãi và thải trừ chậm.

#### **15. Quy cách đóng gói:** Hộp 4 vỉ x 7 viên

#### **16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

#### **17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

##### **LABORATORIOS CINFA, S.A.**

Địa chỉ: Ctra. Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte-Navarra, Tây Ban Nha.

Vai trò: Xuất xưởng lô.

##### **LABORATORIOS CINFA, S.A.**

Địa chỉ: Travesía Roncesvalles, 1. 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô, đóng gói sơ cấp và đóng gói thứ cấp.



Laboratorios Cinfa, S.A.  
Olaz-Chipi, 10 P.I. Areta  
31620 Huarte (Navarre)  
SPAIN