

**GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC**

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Diphereline P.R	VN-19986-16
2		

Đơn đề nghị số: 02/IP/2017

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: VPDD Ipsen Pharma

Địa chỉ: Số 4 Dã Tượng, Q.Hoàn Kiếm, Hà Nội

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin thuốc

Số giấy xác nhận: 0473/2017/XNTT/QLD

Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2018

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt

05/1/18
10

**HIỆU QUẢ TRONG
ĐIỀU TRỊ DẬY THÌ SỚM
TRUNG ƯƠNG**



- **ỨC CHẾ HOẠT ĐỘNG QUÁ MỨC CÁC HORMON HƯỚNG SINH DỤC CỦA TUYẾN YÊN Ở CẢ HAI GIỚI RÕ RÀNG¹**
 - ✓ **ỨC CHẾ BÀI TIẾT OESTRADIOL HOẶC TESTOSTERONE¹**
 - ✓ **HẠ THẤP ĐÌNH LH¹**
 - ✓ **CẢI THIỆN TỶ LỆ TUỔI THỰC/TUỔI XƯƠNG¹**
- **SAU KHI NGƯNG ĐIỀU TRỊ, SỰ PHÁT TRIỂN CỦA CÁC ĐẶC TÍNH DẬY THÌ SẼ XẢY RA¹**

1. Từ hướng dẫn sử dụng thuốc Diphereline P.R 3,75mg và Diphereline P.R 11,25mg

Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y tế:...../XNTT/....., ngày tháng năm 2017

Tài liệu này gồm có 4 trang. Xem thông tin chi tiết sản phẩm ở trang 2,3,4.



ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG, NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

1. TÊN THUỐC:

DIPHERELINE P.R 3,75 mg, bột và dung môi pha thành dịch treo để tiêm bắp (IM), dạng phóng thích kéo dài 28 ngày.

DIPHERELINE P.R 11,25 mg, bột và dung môi pha thành dịch treo để tiêm bắp (IM), dạng phóng thích kéo dài 3 tháng.

2. THÀNH PHẦN:

DIPHERELINE P.R 3,75 mg: Triptorelin (triptorelin acetate) 3,75 mg cho 1 lọ. Thành phần tá dược đầy đủ xin xem phần DANH SÁCH TÁ DƯỢC

DIPHERELINE P.R 11,25 mg: Triptorelin (triptorelin pamoate) 11,25 mg cho 1 lọ. Do đặc tính của dạng dược phẩm, mỗi lọ chứa lượng triptorelin pamoate tương ứng với 15 mg triptorelin. Thành phần tá dược đầy đủ xin xem phần DANH SÁCH TÁ DƯỢC.

3. DẠNG BẢO CHẾ:

DIPHERELINE P.R 3,75 mg và **DIPHERELINE P.R 11,25 mg**: Bột và dung môi pha thành dịch treo để tiêm bắp (IM), dạng phóng thích kéo dài.

4. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ: Dậy thì sớm (bé gái trước 8 tuổi và bé trai trước 10 tuổi)

5. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Dậy thì sớm

Điều trị trẻ em bằng triptorelin phải được giám sát bởi các chuyên gia có kinh nghiệm trong điều trị dậy thì sớm trung ương như: bác sĩ nội tiết nhi hoặc bác sĩ nhi hoặc bác sĩ nội tiết.

DIPHERELINE P.R 3,75 mg

- **Trẻ em < 20 kg**: tiêm bắp một nửa (1/2) lọ mỗi 4 tuần (28 ngày), (tiêm 1/2 lượng thuốc đã pha).
- **Trẻ em từ 20-30 kg**: tiêm bắp 2/3 lọ mỗi 4 tuần (28 ngày), (tiêm 2/3 lượng thuốc đã pha).
- **Trẻ em > 30 kg**: tiêm bắp 1 lọ mỗi 4 tuần (28 ngày), (tiêm toàn bộ lượng thuốc đã pha).

DIPHERELINE P.R 11,25 mg

- **Trẻ em > 20 kg**: tiêm bắp 1 lọ Diphereline 11,25mg mỗi 3 tháng.

Điều trị nên dừng lại xung quanh tuổi dậy thì sinh lý ở bé trai và bé gái và cũng khuyến cáo không tiếp tục điều trị bé gái có tuổi xương > 12 tuổi.

Ở bé trai, có ít dữ liệu về tuổi xương tối ưu để dừng điều trị. Tuy nhiên, **khuyến cáo dừng điều trị ở bé trai có tuổi xương 13-14 tuổi.**

Chú ý: Khi tiêm dạng phóng thích chậm phải tuân thủ nghiêm ngặt theo hướng dẫn được đưa ra trong tờ hướng dẫn sử dụng. Bất kỳ trường hợp nào tiêm không hết thuốc, làm mất thuốc đã pha nhiều hơn lượng thuốc thường định lại trong bơm tiêm phải được báo cáo.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Nhạy cảm với GnRH, các chất tương tự hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem phần **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

Phụ nữ có thai và cho con bú.

7. NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Dậy thì sớm: Điều trị ở trẻ có u não tiến triển nên được xem xét kỹ lưỡng dựa trên lợi ích và nguy cơ của từng cá thể.

Ở bé gái, trong tháng đầu điều trị có thể có kích thích tuyến sinh dục biểu hiện chảy máu âm đạo với mức độ nhẹ hoặc vừa.

Sau khi ngừng điều trị, sự phát triển của các đặc tính dậy thì sẽ xảy ra. Thông tin liên quan đến sinh sản ở những bệnh nhân được điều trị với chất tương tự GnRH trong thời niên thiếu vẫn còn hạn chế.

Hầu hết các bé gái, chu kỳ kinh sẽ bắt đầu trung bình một năm sau khi ngừng điều trị.

Diphereline không chỉ định cho dậy thì sớm ít tiến triển hoặc tự thoái triển, dậy thì một phần (phát triển lông mu sớm, phát triển tuyến vú sớm) và có kinh đơn lẻ có hoặc không có phát triển tuyến vú kèm theo mà đáp ứng không đồng nhất với test kích thích LHRH và có sự hiện diện của nang trứng chức năng

Phải loại trừ dậy thì sớm giả (u hoặc tăng sản tuyến thượng thận, u hoặc tăng sản tuyến sinh dục) và dậy thì sớm không phụ thuộc gonadotrophin (nhiễm độc tinh hoàn, tăng sản tế bào Leydig có tính chất gia đình). Mật độ xương (BMD) có thể giảm khi điều trị dậy thì sớm trung ương bằng GnRH đồng vận. Tuy nhiên, **sau khi ngừng điều trị khối lượng xương còn lại được bảo tồn và khối lượng xương tối đa ở giai đoạn cuối thời kỳ thanh thiếu niên hình như không bị ảnh hưởng bởi điều trị.**

Trượt chỏm xương đùi có thể thấy sau khi ngừng điều trị GnRH đồng vận. Theo lý thuyết nồng độ estrogen thấp trong khi điều trị GnRH đồng vận làm yếu sụn tiếp hợp đầu xương (sụn tăng trưởng). Sự gia tăng tốc độ tăng trưởng sau khi ngừng điều trị dẫn đến hậu quả là giảm lực trượt cần thiết cho di chuyển đầu xương.

8. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Phải đặc biệt thận trọng khi triptorelin được sử dụng cùng với các thuốc làm thay đổi sự bài tiết các hormone hướng sinh dục của tuyến yên và khuyến cáo theo dõi chặt chẽ qua các xét nghiệm định lượng hormone. Thực tế là liệu pháp ức chế androgen có thể gây nên kéo dài khoảng QT, phải đánh giá cẩn thận khi dùng đồng thời DIPHERELINE với các thuốc đã biết mà gây nên kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc có thể gây nên xoắn đỉnh như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine, disopyramide) hoặc nhóm III (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, moxifloxacin, thuốc

Handwritten signature



chống loạn thần (xem phần **NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG**).

9. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Sự dung nạp ở trẻ em (xem phần **NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG**)

Như là với GnRH đồng vận khác, những phản ứng có hại liên quan đến điều trị bằng triptorelin được quan sát thấy nhiều nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là do tác động dược lý mong đợi của thuốc. Những tác động này bao gồm cả chảy máu âm đạo có thể rất nhẹ (vết máu).

Tần suất của những phản ứng có hại được phân loại như sau: *rất thường xuyên* ($\geq 1/10$); *thường xuyên* ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$). Những phản ứng có hại được báo cáo sau khi đưa ra thị trường có thể không xác định được tần suất, thì được báo cáo là “không biết”.

Hệ thống cơ quan	Rất thường xuyên	Thường xuyên	Không thường xuyên*	Tần suất không biết
Những rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng quá mẫn	Tăng nhạy cảm	Sốc phản vệ (được báo cáo ở người lớn)
Những rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa			Béo phì	
Những rối loạn tâm thần		Trầm cảm Thay đổi cảm xúc	Rối loạn khí sắc	Dễ thay đổi tính tình Lo lắng
Những rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu		
Những rối loạn ở mắt			Giảm thị giác	Nhìn mờ Rối loạn thị giác
Những rối loạn mạch		Nóng bừng	Tăng huyết áp	
Những rối loạn trung thất, ngực và hô hấp			Chảy máu cam	Chảy máu cam*
Những rối loạn dạ dày ruột		Đau bụng	Nôn Táo bón Buồn nôn	Nôn Đau bụng Khó chịu ở bụng *

Những rối loạn da và mô dưới da			Ngứa Mây đay Nổi ban Trứng cá	Phù mạch Nổi ban Mây đay (Mề đay)*
Những rối loạn cơ xương và mô liên kết			Đau cổ	Đau cơ
Những rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản	Chảy máu âm đạo âm đạo bao gồm chảy máu âm đạo nhẹ (vết máu)		Đau vú*	
Những rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm		Phản ứng tại điểm tiêm (đau tại điểm tiêm, chảy máu tại điểm tiêm, viêm tại điểm tiêm)*	Khó chịu	Khó chịu
Thăm khám		Tăng cân*		Tăng huyết áp Tăng cân Tăng prolactin huyết thanh*

10. QUÁ LIỀU: Cần điều trị triệu chứng nếu xảy ra quá liều

11. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC: Triptorelin là một đồng vận tổng hợp của GnRH tự nhiên (hormon phóng thích hormon hướng sinh dục) gồm 10 axit amin. Những nghiên cứu thực hiện trên người và động vật chỉ ra rằng, sau giai đoạn đầu là kích thích, **dùng kéo dài triptorelin sẽ ức chế bài tiết các hormon hướng sinh dục và hậu quả là ức chế chức năng của tinh hoàn và buồng trứng.** Những nghiên cứu sâu hơn trên động vật gợi ý thêm một cơ chế tác động của triptorelin: **Tác động trực tiếp lên tuyến sinh dục bằng cách giảm sự nhạy cảm của các thụ thể ngoại biên với GnRH.**

Dậy thì sớm: Ức chế hoạt động quá mức các hormon hướng sinh dục của tuyến yên ở cả 2 giới rõ ràng **ức chế bài tiết oestradiol hoặc testosterone, hạ thấp đỉnh LH và cải thiện tỷ lệ Tuổi thực/ Tuổi xương.**

Khởi đầu kích thích hormon sinh dục có thể gây nên chảy máu sinh dục nhẹ cần điều trị bằng medroxyprogesterone hoặc cyproterone acetate.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

DIPHÉRELINÉ P.R 3,75 mg: Sau khi tiêm bắp dạng phóng thích chậm, đã quan sát được pha khởi đầu

phóng thích ra hoạt chất, tiếp theo đó là pha phóng thích đều đặn trong vòng 28 ngày.

DIPHERELINE P.R 11,25 mg: Sau khi tiêm bắp cho bệnh nhân (nam & nữ), triptorelin đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 3 giờ sau khi tiêm. Nồng độ này giảm dần trong tháng đầu tiên và duy trì hằng định tới tận hết tháng thứ 3 sau khi tiêm.

13. DANH SÁCH TÁ DƯỢC

DIPHERELINE P.R 3,75 mg & DIPHERELINE P.R 11,25 mg:

Thành phần bột tiêm: D,L lactide coglycolide polymer, mannitol, sodium carmellose, polysorbate 80.

Thành phần dung môi: Mannitol; nước pha tiêm.

16. HẠN SỬ DỤNG: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN ĐẶC BIỆT:

DIPHERELINE P.R. 3,75 mg Bảo quản không quá 30°C

DIPHERELINE P.R. 11,25mg: Bảo quản không quá 25°C.

Khuyến cáo tiêm ngay sau khi pha thuốc

18. BAO BÌ ĐÓNG GÓI

DIPHERELINE P.R 3,75 mg

Lọ bột (thủy tinh loại I) + ống 2 ml dung môi (thủy tinh) với bơm tiêm và kim tiêm.

Hộp thuốc gồm 1 lọ thuốc, 1 ống dung môi, 1 bơm tiêm và 2 kim tiêm

DIPHERELINE P.R 11,25 mg

Thuốc bột trong lọ 4 ml (thủy tinh loại I) với nút (đan hồi) và nắp (nhôm) + ống 2 ml dung môi (thủy tinh).

Hộp thuốc gồm 1 lọ thuốc và 1 bơm tiêm và 2 kim tiêm.

18. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Bột thuốc phải được pha thành hỗn dịch trong dung môi đặc hiệu ngay tức thì trước khi tiêm bằng cách lắc nhẹ lọ thuốc tới khi thành dung dịch như sữa (đọc hướng dẫn trong toa thuốc).

Hướng dẫn sử dụng

1 – CHUẨN BỊ BỆNH NHÂN TRƯỚC KHI PHA THUỐC

Chuẩn bị bệnh nhân bằng cách sát trùng vùng cơ mông sẽ tiêm.

Thao tác này cần thực hiện đầu tiên bởi vì sau khi pha, thuốc phải được tiêm ngay lập tức.

2 – CHUẨN BỊ TIÊM

Sự có mặt của bọt bong bóng trên đỉnh của bột đông khô là hiện tượng bình thường của thuốc. Lấy ống dung môi ra. Vỗ nhẹ đưa hết dung môi ở đầu nhỏ về phần thân ống.

Lấy lọ chứa thuốc bột ra; Vỗ nhẹ đưa hết bột ở đỉnh trở

về đáy của lọ thuốc

- Bỏ nút nhựa trên đỉnh lọ thuốc ra
- Lắp kim vào bơm tiêm. Chưa được bỏ nắp bảo vệ kim.
- Bẻ mở ống dung môi tại điểm chỉ dẫn.
- Bỏ nắp bảo vệ kim. Đưa kim vào hút dung môi hết trong ống dung môi vào bơm tiêm
- Đâm kim qua nút cao su của lọ thuốc theo hướng thẳng đứng. - Bơm từ từ từ dung môi vào, vì thế, nếu có thể, bơm rửa toàn bộ phần trên của lọ thuốc.
- Kéo kim trên mức dung dịch và hòa thuốc thành hỗn dịch bằng cách lắc nhẹ sang 2 bên, có nghĩa lắc theo phương nằm ngang.

- Chắc chắn rằng thời gian lắc đủ lâu để đạt được hỗn dịch dạng sữa đồng nhất.

KIỂM TRA KHÔNG CÒN BỘT TRONG LỌ THUỐC (Nếu còn bột, tiếp tục xoay lắc cho đến khi chúng biến mất)

- Khi hỗn dịch đồng nhất, đẩy kim xuống hút hết hỗn dịch (không dốc ngược lọ thuốc).

- Một lượng nhỏ sẽ tồn dư trong lọ thuốc và nên bỏ đi. Quá trình sản xuất đã tính đến điều này và sự mất thuốc này là cho phép.

Giữ đốc kim để thay kim. Rút kim pha thuốc ra khỏi bơm tiêm. Cho kim còn lại vào đầu bơm tiêm (vặn chặt). Bỏ nắp bảo vệ đầu kim ra.

3 – TIÊM BẮP

Đầu tiên đuổi khí trong bơm tiêm trước khi tiêm. **Để tránh đông vón thuốc, tiêm ngay tức thì vào vùng cơ mông đã sát trùng trước đó.**

4 – SAU KHI SỬ DỤNG

Bỏ kim đã dùng vào bình chứa chuyên dụng.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG QUÁ HẠN DÙNG GHI TRÊN BAO BÌ

• NHÀ ĐĂNG KÝ IPSEN PHARMA

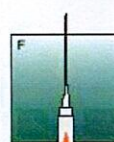
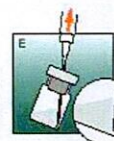
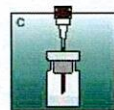
65 quai Georges Gorse
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT- PHÁP

• NHÀ SẢN XUẤT IPSEN PHARMA BIOTECH

Parc D'Activites du Plateau de Signes, Chemin Departemental 402, 83870 Signes – PHÁP

• NHÀ NHẬP KHẨU VÀ PHÂN PHỐI:

Công ty Cổ Phần Dược Liệu TW2
24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1, Tp HCM.



PHÁP

TRI-VN-000063

Handwritten signature