

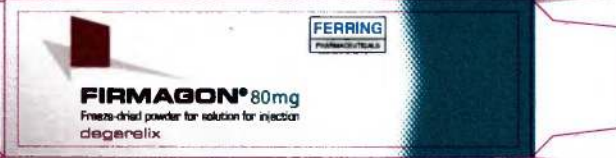
FIRMAGON 80mg Carton 52-C-VN-02.04 (Prefilled Syringe);

Created by MHTA (09-Mar-2016)

Size: 108x36x120mm.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 06/10/2015



Rx Prescription drug / Rx Thuốc bán theo đơn
FIRMAGON® 80mg
 degarelix 80mg
 Freeze-dried powder for solution for injection / Bột đông khô pha dung dịch tiêm
 Subcutaneous injection only / Chỉ dùng tiêm dưới da

Composition / Thành phần:
 Each vial of powder contains 80 mg degarelix (as acetate).
 After reconstitution, each ml of solution contains 20 mg of degarelix.
 Mỗi lọ bột chứa 80 mg degarelix (dưới dạng acetate).
 Sau khi pha, mỗi ml dung dịch chứa 20 mg degarelix.

MANUFACTURED BY / SẢN XUẤT BỞI:
 Manufacturer for powder in vials / Nhà sản xuất lọ bột: Ferring GmbH, Witland 11, 24103 Kiel, Germany
 Manufacturer for solvent in vials / Nhà sản xuất lọ dung môi: Ferring GmbH, Witland 11, 24103 Kiel, Germany

PACKAGED BY / ĐÓNG GÓI BỞI:
 Ferring International Center SA, Chemin de la Vergognausz 50, 1162 Saint-Prex, Switzerland
FOR / CHO:
 Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Copenhagen S, Denmark

Importer / Nhà nhập khẩu:
 VIMEDIMEX BÌNH DƯƠNG, Số 18 L1-2 VSIP II, Đường số 3, KCN Việt Nam-Singapore 2, Thủ Đức, Hồ Chí Minh
Reg. No. / SDK: XX-XX-XX

Box of 1 vial of powder:
 1 pre-filled syringe with 4.2 ml solvent
 1 plunger rod
 1 vial adapter
 1 injection needle

Hộp 1 lọ bột:
 1 bơm tiêm đong sẵn 4.2 ml dung môi
 1 thanh piston
 1 bộ phận lắp mũi tiêm
 1 mũi tiêm để sẵn

52-C-VN-02.04



Le Dinh Trong
Le Dinh Trong M.D., M.B.A
 Chief Representative

Firmagon 80mg Powder label 52-L-VN-01.02
Created by MHTA (10-Mar-2015)



(Handwritten mark)



(Handwritten signature)
* *Le Dinh Trong* M.D., M.B.A
Chief Representative

Rx Thuốc bán theo đơn
FIRMAGON[®]
Degarelix 80 mg

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ bột chứa 80 mg degarelix (dưới dạng acetate). Sau khi pha, mỗi ml dung dịch chứa 20 mg degarelix.

Danh mục tá dược:

Bột: Mannitol

Dung môi: Nước pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột đông khô pha dung dịch tiêm

CHỈ ĐỊNH

FIRMAGON[®] là chất đối kháng hormone phóng thích gonadotrophin (GnRH), được chỉ định để điều trị bệnh nhân nam người lớn bị ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc hormone đang tiến triển.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Đường dùng: CHỈ DÙNG TIÊM DƯỚI DA.

Không được dùng đường tĩnh mạch. Tiêm bắp không được khuyến cáo vì chưa được nghiên cứu.

Liều lượng

Liều khởi đầu	Liều duy trì – dùng mỗi tháng
240 mg được dùng chia làm 2 lần tiêm dưới da, mỗi lần 120 mg	80 mg được dùng một lần tiêm dưới da

Nên tiêm liều duy trì đầu tiên sau liều khởi đầu một tháng.

Tác dụng điều trị của degarelix nên được theo dõi bằng các thông số lâm sàng và nồng độ kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy là sự ức chế testosterone (T) xảy ra ngay sau khi tiêm liều khởi đầu, ở 96% bệnh nhân có nồng độ testosterone trong huyết tương tương ứng với sự cắt bỏ tinh hoàn trong y khoa ($T \leq 0,5$ ng/ml) sau 3 ngày và 100% sau 1 tháng. Điều trị dài hạn với liều duy trì đến 1 năm cho thấy 97% bệnh nhân duy trì được nồng độ testosterone bị ức chế ($T \leq 0,5$ ng/ml).

Trong trường hợp đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân dưới mức tối ưu, nên xác định xem các nồng độ testosterone trong huyết thanh vẫn còn được ức chế thích đáng hay không.

Vì degarelix không làm tăng đột ngột nồng độ testosterone nên không cần thiết dùng thêm một thuốc kháng androgen để tránh sự tăng đột ngột khi khởi đầu điều trị.

Cách dùng

FIRMAGON[®] phải được pha trước khi dùng. Về chỉ dẫn cách pha và tiêm, xin xem phần Chỉ dẫn sử dụng.

FIRMAGON[®] được dùng tiêm dưới da vùng bụng. Cũng như các thuốc khác được dùng tiêm dưới da, nên thay đổi chỗ tiêm định kỳ. Nên tiêm vào những vùng mà bệnh nhân không bị đè ép, ví dụ không tiêm gần lưng quần hoặc dây thắt lưng và không gần sát xương sườn.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi, suy gan hoặc suy thận:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc thận nhẹ hoặc trung bình (xem phần Dược động học). Chưa có nghiên cứu ở bệnh nhân bị suy gan nặng hoặc suy thận nặng, vì vậy cần phải thận trọng (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Không có chỉ định liên quan về việc dùng FIRMAGON[®] cho phụ nữ, trẻ em và thiếu niên.

CHỈ DẪN SỬ DỤNG

Phải tuân theo chỉ dẫn cách pha một cách cẩn thận.

Việc sử dụng các nồng độ khác không được khuyến cáo vì sự hình thành gel depot chịu ảnh hưởng bởi nồng độ. Dung dịch đã pha phải là chất lỏng trong suốt, không có chất không hòa tan.

LƯU Ý:

- **KHÔNG ĐƯỢC LÁC LỘ THUỐC**

Hộp thuốc gồm 1 lọ bột và 1 bơm tiêm đóng sẵn dung môi phải được chuẩn bị cho việc tiêm dưới da.

	<p>1. Tháo vỏ bọc từ gói chứa bộ phận nối tiếp với lọ. Gắn bộ phận nối tiếp vào lọ bột bằng cách nén bộ phận này xuống cho đến khi đầu nhọn đẩy xuyên qua nút cao su và bộ phận nối tiếp đóng tách một cái vào đúng vị trí.</p>
<p>2. Gắn pittông để chuẩn bị bơm tiêm đã đóng sẵn dung môi.</p>	
	<p>3. Tháo nắp bơm tiêm đã đóng sẵn dung môi. Gắn bơm tiêm với lọ bột bằng cách vận nó vào bộ phận nối tiếp. Chuyển toàn bộ dung môi vào lọ bột.</p>
	<p>4. Với ống tiêm vẫn còn gắn vào bộ phận nối tiếp, xoay rất nhẹ cho đến khi nhìn thấy dung dịch trong suốt và không có bột hoặc hạt không hòa tan. Trong trường hợp bột dính vào lọ trên bề mặt chất lỏng, có thể hơi nghiêng lọ. Tránh lắc lọ thuốc để ngăn ngừa tạo thành bọt.</p> <p>Một vòng bọt khí nhỏ trên bề mặt của dung dịch có thể chấp nhận được. Thao tác pha thường mất vài phút, nhưng có thể đến 15 phút trong một số trường hợp.</p>
	<p>5. Xoay ngược lọ xuống dưới và đánh dấu đường trên bơm tiêm để tiêm.</p> <p>Luôn luôn đảm bảo rút một thể tích chính xác và điều chỉnh nếu có bọt khí.</p>
<p>6. Tháo ống tiêm ra khỏi bộ phận nối tiếp với lọ và gắn kim vào ống tiêm để tiêm sâu dưới da.</p>	
	<p>7. Tiến hành tiêm sâu dưới da. Để thực hiện: véo da bụng, nâng mô dưới da và đâm kim sâu ở một góc không dưới 45 độ.</p> <p>Tiêm chậm 4 ml FIRMAGON® 80 mg, ngay sau khi pha.*</p>
<p>8. Không nên tiêm ở các vùng mà bệnh nhân bị đè ép, như vùng xung quanh dây thắt lưng hoặc lưng quần hoặc gần sát xương sườn.</p> <p>Không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch. Kéo lui nhẹ piston để kiểm tra xem có hút phải máu hay không. Nếu có máu ở ống tiêm, không được dùng thuốc này nữa. Ngừng thao tác, hủy ống tiêm và kim (pha một liều mới cho bệnh nhân).</p>	

* Khi đang sử dụng, độ ổn định về lý hóa đã được chứng minh trong 2 giờ ở 25°C. Theo quan điểm vi sinh học, trừ khi cách pha thuốc loại bỏ được nguy cơ nhiễm vi sinh, nên dùng thuốc ngay. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và điều kiện bảo quản khi đang sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

Không có yêu cầu đặc biệt khi hủy bỏ

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Các dữ liệu hiện có về độ an toàn và hiệu quả của degarelix giới hạn trong khoảng thời gian điều trị một năm.

Tác dụng trên khoảng QT/QTc

Điều trị làm mất androgen dài hạn có thể làm kéo dài khoảng QT. Trong một nghiên cứu xác định so sánh FIRMAGON® với leuprorelin, đo điện tâm đồ (ECG) định kỳ (hàng tháng) đã được tiến hành; cả hai điều trị cho thấy các khoảng QT/QTc vượt quá 450 miligiây (msec) ở khoảng 20% bệnh nhân, và vượt quá 500 miligiây ở 1% bệnh nhân dùng degarelix và 2% bệnh nhân dùng leuprorelin (xem phần Dược lý học).

FIRMAGON® chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có tiền sử khoảng QT trên 450 miligiây đã được điều trị, ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc có yếu tố nguy cơ về xoắn đỉnh (torsades de pointes) và ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc có thể làm kéo dài khoảng QT. Vì vậy cần phải đánh giá kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng FIRMAGON® ở những bệnh nhân này (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và phần Tác dụng không mong muốn).

Suy gan

Những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ bị rối loạn về gan chưa được đưa vào trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn với degarelix. Đã ghi nhận tăng nhẹ, thoáng qua về men ALT và AST, những trường hợp này không kèm theo tăng bilirubin hoặc các triệu chứng lâm sàng. Nên theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ bị rối loạn về gan trong thời gian điều trị. Dược động học của degarelix đã được nghiên cứu sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn cho những người bị suy gan nhẹ đến trung bình (xem phần Dược động học).

Suy thận

Degarelix chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân bị suy thận nặng, vì vậy cần phải thận trọng.

Quá mẫn

Degarelix chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có tiền sử hen nặng chưa được điều trị, phản ứng phản vệ, nổi mề đay nặng hoặc phù mạch.

Thay đổi mật độ xương

Đã có báo cáo về giảm mật độ xương trong y văn ở nam giới đã cắt bỏ tinh hoàn hoặc những người đã được điều trị bằng chất đồng vận GnRH. Có thể dự đoán là sự ức chế testosterone trong thời gian dài ở nam giới sẽ có tác dụng trên mật độ xương. Mật độ xương chưa được đo trong thời gian điều trị bằng degarelix.

Sự dung nạp glucose

Đã quan sát thấy giảm dung nạp glucose ở nam giới đã cắt bỏ tinh hoàn hoặc những người đã được điều trị bằng chất đồng vận GnRH. Đái tháo đường có thể phát sinh hoặc nặng thêm; vì vậy bệnh nhân đái tháo đường có thể cần theo dõi glucose huyết thường xuyên hơn khi đang dùng liệu pháp làm mất androgen. Tác dụng của degarelix trên các nồng độ insulin và glucose chưa được nghiên cứu.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có chỉ định liên quan về việc dùng FIRMAGON® cho phụ nữ.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tác động của degarelix trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, mệt mỏi và chóng mặt là các phản ứng phụ hay gặp, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

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

Chưa có các nghiên cứu được tiến hành về tương tác thuốc-thuốc.

Vi điều trị làm mất androgen có thể làm kéo dài khoảng QTc, việc dùng đồng thời degarelix với các thuốc đã biết làm kéo dài khoảng QTc hoặc những thuốc có thể gây ra xoắn đỉnh (torsades de pointes) như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ quinidine, disopyramide) hoặc nhóm III (ví dụ amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, cisapride, moxifloxacin, thuốc chống loạn tâm thần, v.v... phải được đánh giá cẩn thận (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Degarelix không phải là cơ chất đối với hệ CYP450 ở người và chưa thấy gây cảm ứng hoặc ức chế CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, hoặc CYP3A4/5 ở bất kỳ mức độ nào *in vitro*. Vì vậy, không chắc có tương tác dược động học thuốc-thuốc trong quá trình chuyển hóa liên quan đến những isoenzyme này có ý nghĩa lâm sàng.

TƯƠNG KỶ

Trong khi chưa có các nghiên cứu về sự tương hợp, không được pha trộn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng phụ đã được ghi nhận hay gặp nhất trong khi điều trị bằng degarelix trong một nghiên cứu xác định phase III (N=409) là do các tác dụng dược lý có thể có của sự ức chế testosterone, bao gồm nóng bừng và tăng cân (được báo cáo ở 25% và 7% bệnh nhân tương ứng đang điều trị 1 năm), hoặc các phản ứng tại chỗ tiêm. Rét run thoáng qua, sốt hoặc bệnh giống cúm đã được ghi nhận xảy ra vài giờ sau khi dùng thuốc (gặp ở 3%, 2% và 1% bệnh nhân tương ứng).

Các phản ứng phụ tại chỗ tiêm đã được báo cáo chủ yếu là đau gặp ở 28% bệnh nhân và ban đỏ gặp ở 17% bệnh nhân, các phản ứng phụ ít gặp đã được báo cáo là sưng (6%), cứng (4%) và nốt phỏng nhỏ (3%). Những phản ứng phụ này chủ yếu gặp với liều khởi đầu, trong khi ở điều trị duy trì với liều 80 mg, tỷ lệ các phản ứng phụ này trên 100 lần tiêm là: 3 trường hợp đau và <1 trường hợp ban đỏ, sưng, nốt phỏng nhỏ và cứng. Các phản ứng phụ đã được báo cáo này hầu hết đều thoáng qua, ở mức độ nhẹ đến trung bình và rất ít khi dẫn đến ngừng điều trị (<1%).

Tần suất của các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây đã được xác định, sử dụng quy ước sau:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000 - < 1/100$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự độ nặng giảm dần.

Bảng 1: Tần suất các phản ứng phụ đã được báo cáo ở 1259 bệnh nhân được điều trị trong tổng số 1781 bệnh nhân theo năm (các nghiên cứu phase II và phase III).

Nhóm cơ quan hệ thống theo MedDRA	Rất hay gặp	Hay gặp	Ít gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu*	

Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng cân*	Tăng đường huyết/Đái tháo đường, tăng cholesterol, giảm cân, giảm sự thèm ăn, thay đổi về calci huyết
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Trầm cảm, giảm dục năng*
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, nhức đầu	Sa sút tinh thần, giảm cảm giác
Rối loạn mắt			Nhìn mờ
Rối loạn tim			Loạn nhịp tim (kể cả rung nhĩ), đánh trống ngực, khoảng QT kéo dài* (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)
Rối loạn mạch	Nóng bừng*		Tăng huyết áp, phản ứng mạch-thần kinh phế vị (kể cả hạ huyết áp)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Khó thở
Rối loạn dạ dày-ruột		Tiêu chảy, buồn nôn	Táo bón, nôn, đau bụng, khó chịu ở bụng, khô miệng
Rối loạn gan-mật		Tăng transaminase gan	Tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm
Rối loạn da và mô dưới da		Tăng tiết mồ hôi (kể cả ra mồ hôi vào ban đêm)*, nổi ban	Nổi mề đay, nốt nhũ ở da, rụng tóc, ngứa, ban đỏ
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Đau và khó chịu ở cơ xương	Loãng xương/giảm xương, đau khớp, yếu cơ, cơ giắt cơ, sưng khớp/cứng khớp
Rối loạn thận và tiết niệu			Tiểu dắt, tiểu gấp, tiểu khó, tiểu đêm, suy thận, tiểu không tự chủ
Rối loạn hệ sinh sản và vú		Chứng vú to ở nam giới*, teo tinh hoàn*, rối loạn cương*	Đau tinh hoàn, đau vú, đau vùng chậu, kích thích cơ quan sinh dục, không xuất tinh
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Phản ứng phụ ở chỗ tiêm	Rét run, sốt, mệt mỏi*, bệnh giống cúm	Khó chịu, phù ngoại biên

* Hậu quả của sự ức chế testosterone về sinh lý đã biết

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo có liên quan đến điều trị ở các bệnh nhân riêng lẻ: Giảm bạch cầu trung tính có sốt, nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết.

Thay đổi về các thông số xét nghiệm

Trong một nghiên cứu xác định phase III (N=409) sử dụng thuốc trong 1 năm, các thay đổi về trị số xét nghiệm được ghi nhận là tương tự nhau ở 2 nhóm sử dụng degarelix và một chất đồng vận GnRH (leuprorelin) được dùng như chất so sánh. Sau khi được điều trị bằng cả hai thuốc, các trị số transaminase gan (ALT, AST and GGT) bất thường rõ rệt (>3* ULN - giới hạn trên của mức bình thường) đã được ghi nhận ở 2-6% bệnh nhân có trị số bình thường trước khi điều trị. Sau khi được điều trị bằng cả hai thuốc, giảm rõ rệt các trị số huyết học, hematocrit ($\leq 0,37$) và hemoglobin (≤ 115 g/l) đã được ghi nhận ở 40% và 13-15% bệnh nhân tương ứng có trị số bình thường trước khi điều trị. Người ta cũng chưa rõ mức độ ảnh hưởng của bệnh cảnh ung thư tuyến tiền liệt cũng như việc điều trị làm mất androgen lên sự suy giảm các trị số huyết học như thế nào. Các trị số kali ($\geq 5,8$ mmol/l), creatinine (≥ 177 μ mol/l) và BUN ($\geq 10,7$ mmol/l) bất thường rõ rệt ở bệnh nhân có trị số bình thường trước khi điều trị đã được ghi nhận ở 6%, 2% và 15% bệnh nhân được điều trị bằng degarelix, và 3%, 2% và 14% bệnh nhân được điều trị bằng leuprorelin, tương ứng.

Thay đổi về kết quả đo điện tâm đồ (ECG)

Trong một nghiên cứu xác định phase II (N=409) sử dụng thuốc trong 1 năm, các thay đổi về kết quả đo điện tâm đồ là tương tự nhau ở 2 nhóm sử dụng degarelix và một chất đồng vận GnRH (leuprorelin) được dùng như chất so sánh. Ba bệnh nhân (<1%) trong số 409 bệnh nhân ở nhóm degarelix và bốn bệnh nhân (2%) trong số 201 bệnh nhân ở nhóm dùng leuprorelin 7,5 mg đã có QTcF ≥ 500 miligiây. Từ lúc khởi đầu cho đến cuối cuộc nghiên cứu, thay đổi trung bình về QTcF đối với degarelix là 12,0 miligiây và đối với leuprorelin là 16,7 miligiây.

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

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Điều trị nội tiết, Các chất đối kháng hormone và các tác nhân liên quan. Mã ATC: L02BX02. Degarelix là chất đối kháng hormone phóng thích gonadotrophin (GnRH), gắn kết cạnh tranh và thuận nghịch với các thụ thể GnRH của tuyến yên, do đó làm giảm nhanh sự phóng thích gonadotrophin, hormone tạo hoàng thể (LH) và hormone kích thích nang noãn (FSH), nhờ đó làm giảm tiết testosterone (T) bởi tinh hoàn. Ung thư tuyến tiền liệt được biết là nhạy với androgen và đáp ứng với điều trị loại bỏ nguồn androgen. Không giống như các chất đồng vận GnRH, chất đối kháng GnRH không gây tăng đột ngột LH, tránh được các hậu quả như tăng đột ngột testosterone/kích thích khối u và bùng phát các triệu chứng sau khi khởi đầu điều trị.

Một liều đơn 240 mg degarelix, tiếp theo với liều duy trì 80 mg mỗi tháng làm giảm nhanh chóng nồng độ LH, FSH

và sau đó là testosterone. Nồng độ dihydrotestosterone (DHT) trong huyết tương giảm theo cách tương tự như với testosterone.

Degarelix có hiệu quả trong việc đạt được và duy trì sự ức chế tốt testosterone dưới nồng độ do cắt bỏ tinh hoàn trong y khoa là 0,5 ng/ml. Liệu duy trì 80 mg mỗi tháng dẫn đến duy trì sự ức chế testosterone ở 97% bệnh nhân ít nhất trong 1 năm. Nồng độ testosterone trung bình sau 1 năm điều trị là 0,087 ng/ml (khoảng tứ phân vị - interquartile range - là 0,06-015) N=167.

Kết quả của nghiên cứu xác định Phase III

Độ an toàn và hiệu quả của degarelix đã được đánh giá trong một nghiên cứu mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, so sánh với thuốc, nhóm song song. Nghiên cứu này điều tra độ an toàn và hiệu quả của hai chế độ liều dùng degarelix mỗi tháng khác nhau với liều khởi đầu là 240 mg (40 mg/ml), tiếp theo tiêm dưới da mỗi tháng với liều 160 mg (40 mg/ml) hoặc 80 mg (20 mg/ml), so sánh với tiêm bắp mỗi tháng 7,5 mg leuprorelin ở những bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt cần liệu pháp làm mất androgen. Trong tổng số 620 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên từ một trong ba nhóm điều trị, trong đó 504 (81%) bệnh nhân đã hoàn tất cuộc nghiên cứu. Ở nhóm điều trị bằng degarelix 240/80 mg, có 41 bệnh nhân (20%) ngừng cuộc nghiên cứu, khi so với 32 bệnh nhân (16%) ở nhóm leuprorelin.

Trong số 610 bệnh nhân được điều trị

- 31% bị ung thư tuyến tiền liệt khu trú
- 29% bị ung thư tuyến tiền liệt tiến triển khu trú
- 20% bị ung thư tuyến tiền liệt có di căn
- 7% có tình trạng di căn chưa rõ
- 13% đã được điều trị bằng phẫu thuật hoặc phóng xạ trước đây và có tăng kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA).

Các chỉ số về nhân khẩu học tương tự nhau giữa hai nhóm ở mức khởi đầu điều trị. Tuổi trung bình là 74 tuổi (ở mức từ 47 đến 98 tuổi). Mục tiêu chính để chứng minh là degarelix có hiệu quả trong việc đạt được và duy trì sự ức chế testosterone dưới 0,5 ng/ml trong thời gian 12 tháng điều trị.

Liều duy trì thấp nhất có hiệu quả là 80 mg degarelix đã được chọn.

Đạt được testosterone (T) huyết thanh ≤ 0.5 ng/ml

FIRMAGON[®] có hiệu quả trong việc đạt được sự ức chế testosterone nhanh chóng, xem Bảng 2.

Bảng 2: Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đạt được T $\leq 0,5$ ng/ml sau khi khởi đầu điều trị.

Thời gian	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelin 7,5 mg
Ngày thứ nhất	52%	0%
Ngày thứ 3	96%	0%
Ngày thứ 7	99%	1%
Ngày thứ 14	100%	18%
Ngày thứ 28	100%	100%

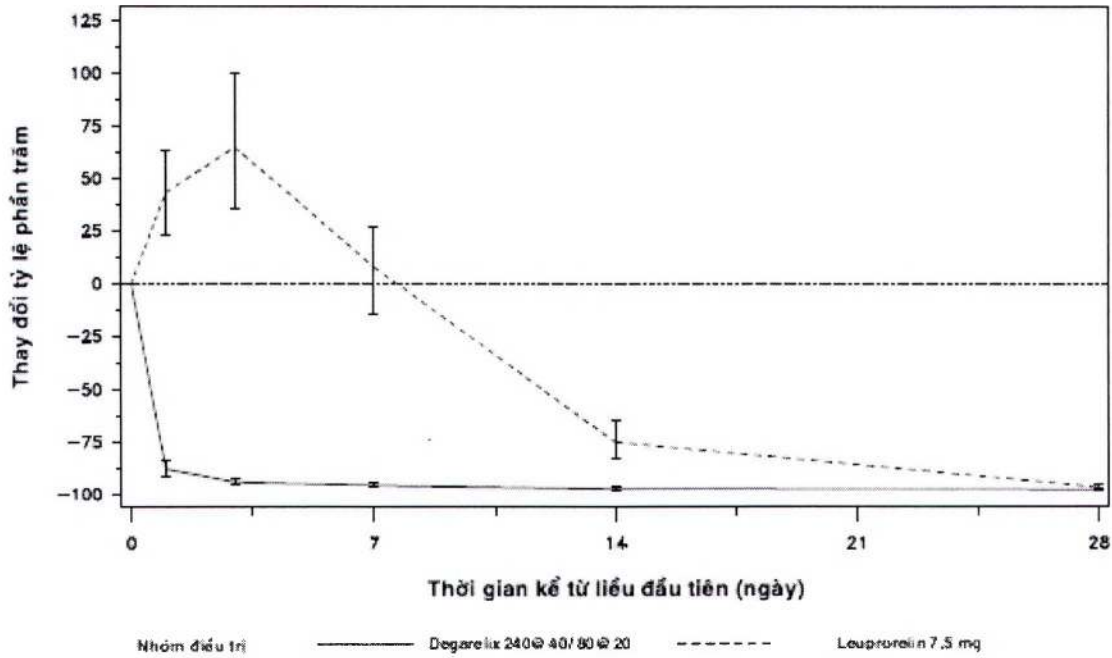
Tránh tăng đột ngột testosterone

Tăng đột ngột được định nghĩa là khi testosterone vượt quá mức cơ bản $\geq 15\%$ trong 2 tuần đầu tiên.

Không có bệnh nhân nào được điều trị bằng degarelix có tăng đột ngột testosterone; đã có giảm trung bình 94% về testosterone vào ngày thứ 3. Hầu hết bệnh nhân được điều trị bằng leuprorelin có tăng đột ngột testosterone; đã có tăng trung bình 65% về testosterone vào ngày thứ 3. Sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Hình 1: Thay đổi tỷ lệ phần trăm về testosterone so với mức cơ bản ở nhóm điều trị đến ngày thứ 28 (trung bình về khoảng tứ phân vị - interquartile range).

Thay đổi tỷ lệ phần trăm về testosterone từ ngày 0 đến ngày thứ 28



Tiêu chí đánh giá chính trong nghiên cứu này là tỷ lệ ức chế testosterone sau 1 năm điều trị bằng degarelix hoặc leuprorelin. Lợi ích trên lâm sàng khi dùng degarelix so với leuprorelin cộng với thuốc kháng androgen trong giai đoạn đầu điều trị chưa được chứng minh.

Hiệu quả dài hạn

Đáp ứng thành công trong nghiên cứu này được định nghĩa là khi đạt được nồng độ đo cắt bỏ tinh hoàn trong y khoa vào ngày thứ 28 và duy trì suốt cho đến ngày thứ 364, và trong giai đoạn này không có nồng độ testosterone nào được ghi nhận cao hơn 0,5 ng/ml.

Bảng 3: Khả năng tích lũy testosterone $\leq 0,5$ ng/ml từ ngày thứ 28 đến ngày thứ 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Số người đáp ứng	202	194
Tỷ lệ đáp ứng (khoảng tin cậy)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* ước tính của Kaplan Meier theo nhóm

Đạt được sự giảm kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA)

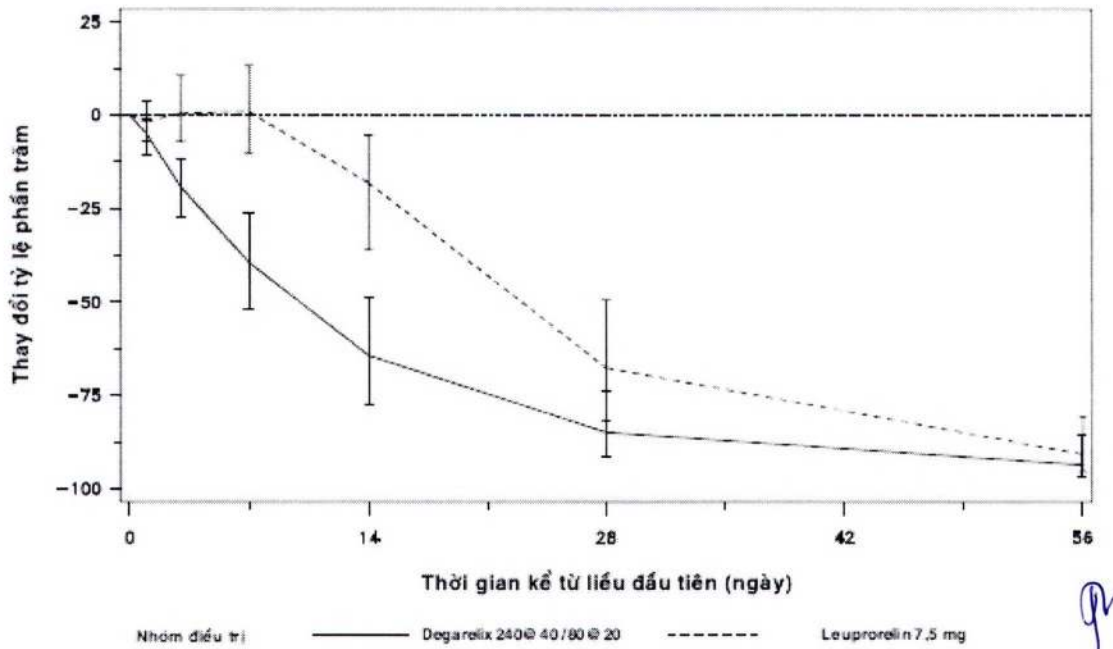
Kích thước khối u không được đo trực tiếp trong chương trình thử nghiệm lâm sàng này, nhưng đã có đáp ứng có lợi gián tiếp trên khối u như đã cho thấy giảm 95% về trị số trung bình của kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt đối với degarelix sau 12 tháng.

Trị số trung bình của kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt trong nghiên cứu ở mức khởi điểm là:

- 19,8 ng/ml đối với nhóm điều trị bằng degarelix 240/80 mg (khoảng tứ phân vị - interquartile range: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- 17,4 ng/ml đối với nhóm điều trị bằng leuprorelin 7,5 mg (khoảng tứ phân vị - interquartile range: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Hình 2: Thay đổi tỷ lệ phần trăm về kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt theo nhóm điều trị cho đến ngày thứ 56 (trung bình về khoảng tứ phân vị - interquartile range).

Thay đổi tỷ lệ phần trăm về kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt từ ngày 0 đến ngày thứ 56



Sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) đối với phân tích đặc hiệu trước đó vào ngày 14 và ngày thứ 28.

Nồng độ kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt được giảm đến 64% sau 2 tuần dùng degarelix, 85% sau 1 tháng, 95% sau 3 tháng, và sự ức chế được duy trì (khoảng 97%) trong suốt 1 năm điều trị.

Từ ngày thứ 56 đến ngày thứ 364, không có sự khác nhau đáng kể giữa degarelix và chất so sánh về thay đổi tỷ lệ phần trăm so với mức khởi điểm.

Trong nghiên cứu xác định so sánh FIRMAGON® với leuprorelin, đo điện tâm đồ định kỳ đã được tiến hành. Cả hai điều trị cho thấy khoảng QT/QTc vượt quá 450 miligiây vào khoảng 20% bệnh nhân. Từ khi bắt đầu đến cuối cuộc nghiên cứu, sự thay đổi trung bình đối với FIRMAGON® là 12 miligiây và đối với leuprorelin là 16,7 miligiây.

Đã quan sát thấy sự phát sinh kháng thể kháng degarelix ở 10% bệnh nhân sau khi điều trị bằng FIRMAGON® trong 1 năm. Không có dấu hiệu cho thấy hiệu quả hoặc độ an toàn của việc điều trị bằng FIRMAGON® bị ảnh hưởng do sự hình thành kháng thể sau 1 năm điều trị. Chưa có các dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn liên quan với sự phát sinh kháng thể sau hơn 1 năm.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi tiêm dưới da 240 mg degarelix ở nồng độ 40 mg/ml cho bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt trong nghiên cứu then chốt CS21, diện tích dưới đường cong $AUC_{0-28 \text{ ngày}}$ là 635 (602-668) ngày*ng/ml, nồng độ tối đa C_{max} là 66,0 (61,0-71,0) ng/ml đạt được ở thời điểm đạt nồng độ tối đa t_{max} là 40 giờ (37-42 giờ). Các trị số thấp nhất trung bình khoảng 11-12 ng/ml sau khi dùng liều khởi đầu và 11-16 ng/ml sau khi dùng liều duy trì 80 mg ở nồng độ 20 mg/ml. Degarelix được bài tiết ở dạng hai pha, với thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) cuối trung bình khoảng 43 ngày đối với liều khởi đầu hoặc 28 ngày đối với liều duy trì như đã được ước tính dựa trên mô hình dược động học theo nhóm bệnh nhân được nghiên cứu. Thời gian bán hủy dài sau khi tiêm dưới da là kết quả của sự phóng thích degarelix rất chậm từ dạng depot ở chỗ tiêm. Hoạt động dược động học của thuốc chịu ảnh hưởng bởi nồng độ của thuốc trong dung dịch tiêm. Do đó, nồng độ tối đa C_{max} và sinh khả dụng có xu hướng giảm khi nồng độ liều tăng trong khi thời gian bán hủy tăng lên. Vì vậy, không có nồng độ liều dùng nào khác nên dùng so với liều đã được khuyến cáo.

Phân bố

Thể tích phân bố ở nam giới cao tuổi khỏe mạnh khoảng 1 lit/kg. Sự gắn kết với protein huyết tương ước tính khoảng 90%.

Chuyển dạng sinh học

Degarelix chịu sự thoái biến peptid thông thường qua hệ gan-mật và được bài tiết chủ yếu dưới dạng các mảnh peptid trong phân. Không phát hiện các chất chuyển hóa ở các mẫu huyết tương sau khi tiêm dưới da. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy là degarelix không phải là cơ chất đối với hệ CYP450 ở người.

Thải trừ

Ở nam giới khỏe mạnh, khoảng 20-30% liều đơn tiêm tĩnh mạch được đào thải trong nước tiểu, gọi ý là 70-80% được thải qua hệ gan mật. Độ thanh thải của degarelix khi được dùng dưới dạng các liều đơn tiêm tĩnh mạch (0,864 - 49,4 µg/kg) ở nam giới cao tuổi khỏe mạnh được ghi nhận là 35-50 ml/giờ/kg.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân bị suy thận

Chưa có các nghiên cứu được tiến hành về dược động học ở bệnh nhân bị suy thận. Chỉ vào khoảng 20-30% liều degarelix đã dùng được thải trừ dưới dạng không đổi qua thận. Phân tích các dữ liệu dược động học theo nhóm bệnh nhân từ một nghiên cứu xác định Phase III đã chứng minh là độ thanh thải degarelix ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình giảm khoảng 23%; vì vậy không khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc trung bình. Các dữ liệu trên bệnh nhân bị suy thận nặng còn rất ít, vì vậy cần phải thận trọng ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị suy gan

Degarelix đã được đánh giá trong một nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình. Không quan sát thấy các dấu hiệu tăng lên ở bệnh nhân bị suy gan so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy gan nhẹ hoặc trung bình. Chưa có nghiên cứu ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, vì vậy cần phải thận trọng ở nhóm bệnh nhân này.

QUÁ LIỀU

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về các tác dụng do quá liều degarelix cấp tính. Trong trường hợp quá liều, phải theo dõi bệnh nhân và cần tiến hành điều trị hỗ trợ thích hợp nếu xem xét thấy cần thiết.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi pha

Khi đang sử dụng, độ ổn định về lý hóa đã được chứng minh trong 2 giờ ở 25°C. Theo quan điểm vi sinh học, trừ khi cách pha thuốc loại bỏ được nguy cơ nhiễm vi sinh, nên dùng thuốc ngay. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và điều kiện bảo quản khi đang sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Không để đông lạnh.

Đề thuốc xa tầm tay của trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ bột, 1 bơm tiêm đóng sẵn 4,2 ml dung môi, 1 pittông, 1 bộ phận tiếp nối lọ bột, 1 kim dùng để tiêm.

SẢN XUẤT BỞI:

Nhà sản xuất lọ bột:

Rentschler Biotechnologie GmbH
Erwin-Rentschler-Str. 21
D-88471 Laupheim
Germany

Nhà sản xuất lọ dung môi:

Ferring GmbH
Wittland 11,
24103 Kiel,
Germany

CHO:

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11,
DK-2300 Copenhagen S,
Denmark

ĐÓNG GÓI BỞI:

Ferring International Center SA
Chemin de la Vergognausaz 50,
1162 Saint-Prex,
Switzerland

Ngày cập nhật thông tin: Tháng 4/2013



Pho Dinh Trong M.D., M.B.A
Chief Representative



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng