

Rx Thuốc kê đơn



DIENOPIL

Dienogest 2 mg - Viên nén



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: dienogest 2 mg

Thành phần tá dược: lactose monohydrate, magnesium stearate, maize starch và povidone K-30

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén hình tròn, màu trắng.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Điều trị lạc nội mạc tử cung.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống.

Liều lượng

Có thể bắt đầu uống viên nén vào bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh nguyệt.

Liều dùng của Dienopil là một viên mỗi ngày mà không có bất kỳ giai đoạn nghỉ nào, tốt nhất là uống vào cùng một thời điểm mỗi ngày với một lượng chất lỏng khi cần thiết. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn. Phải uống liên tục các viên, bất kể chảy máu âm đạo hay không. Khi uống hết 1 vỉ, nên bắt đầu ngay vỉ tiếp theo mà không có thời gian nghỉ gián đoạn.

Xử trí khi quên liều

Hiệu quả của Dienopil có thể bị giảm trong trường hợp quên uống viên thuốc, nôn mửa và/hoặc tiêu chảy (nếu xảy ra trong vòng 3-4 giờ sau khi uống viên thuốc). Trong trường hợp quên một hoặc nhiều viên, người phụ nữ chỉ nên uống một viên ngay khi nhớ ra, và sau đó sẽ tiếp tục uống viên thuốc vào ngày hôm sau theo lịch trình bình thường. Nên uống bù viên thuốc trong trường hợp viên thuốc không được hấp thu do nôn hoặc tiêu chảy.

Thông tin bổ sung về các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Dienopil không được chỉ định ở trẻ em chưa có kinh nguyệt.

Độ an toàn và hiệu quả của Dienopil đã được chứng minh trong nghiên cứu lâm sàng không đối chứng 12 tháng ở 111 nữ thanh thiếu niên (12 đến < 18 tuổi) được chẩn đoán xác định bị lạc nội mạc tử cung hoặc nghi ngờ về lâm sàng. (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Các đặc tính dược lý)

Bệnh nhân cao tuổi:

Không có chỉ định liên quan về việc sử dụng Dienopil ở nhóm bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan:

Chống chỉ định dùng Dienopil ở bệnh nhân đang bị hoặc tiền sử bị bệnh gan nặng. (xem Chống chỉ định)

Bệnh nhân suy thận:

Không có dữ liệu cho thấy cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được sử dụng Dienopil khi có bất kỳ tình trạng nào được liệt kê dưới đây, một phần bắt nguồn từ thông tin về các chế phẩm khác chỉ chứa progestogen. Nếu có bất kỳ tình trạng nào xuất hiện trong khi sử dụng Dienopil, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

- rối loạn truyền tắc huyết khối tĩnh mạch hoạt động
- đang bị hoặc tiền sử bị bệnh động mạch và bệnh tim mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, bệnh tim thiếu máu cục bộ)
- bệnh đái tháo đường có liên quan đến mạch máu
- đang bị hoặc tiền sử bị bệnh gan nặng chừng nào các trị số chức năng gan chưa trở lại bình thường

- đang bị hoặc tiền sử bị khối u gan (lành tính hoặc ác tính)
- đã biết hoặc nghi ngờ bị các bệnh ác tính phụ thuộc hormon sinh dục
- chảy máu âm đạo không được chẩn đoán
- quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Vì Dienopil là chế phẩm chỉ chứa progestogen nên có thể cho rằng những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen cũng có giá trị đối với việc sử dụng Dienopil mặc dù không phải tất cả những cảnh báo và thận trọng này đều dựa trên các phát hiện tương ứng trong các nghiên cứu lâm sàng với Dienopil.

Nếu bất kỳ tình trạng/yếu tố nguy cơ nào được đề cập dưới đây hiện diện hoặc xấu đi, cần thực hiện phân tích nguy cơ-lợi ích trên từng bệnh nhân trước khi bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị bằng Dienopil.

- Chảy máu tử cung nghiêm trọng

Chảy máu tử cung, ví dụ ở phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung trong cơ tử cung hoặc u cơ trơn tử cung, có thể trầm trọng hơn khi sử dụng Dienopil. Nếu chảy máu nhiều và liên tục theo thời gian, có thể dẫn đến thiếu máu (mức độ nặng trong một số trường hợp). Trong trường hợp thiếu máu, nên xem xét ngừng sử dụng Dienopil.

- Thay đổi kiểu chảy máu kinh nguyệt

Phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng Dienopil gặp những thay đổi về kiểu chảy máu kinh nguyệt của họ (xem phần Tác dụng không mong muốn).

- Rối loạn tuần hoàn

Từ các nghiên cứu dịch tễ học, có rất ít bằng chứng về mối liên quan giữa các chế phẩm chỉ chứa progestogen và tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc thuyên tắc huyết khối mạch não. Đúng hơn, nguy cơ về các biến cố tim mạch và não liên quan đến tuổi tác tăng, tăng huyết áp và hút thuốc lá. Ở phụ nữ bị tăng huyết áp, nguy cơ đột quỵ có thể tăng nhẹ bởi các chế phẩm chỉ chứa progestogen. Một số nghiên cứu cho thấy rằng có thể tăng nhẹ nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi) mặc dù không có ý nghĩa thống kê, liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen. Các yếu tố nguy cơ thường được công nhận đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm tiền sử cá nhân hoặc gia đình về thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở anh chị em hoặc cha mẹ ở độ tuổi tương đối



sớm), tuổi tác, béo phì, bất động kéo dài, đại phẫu hoặc chấn thương nặng. Trong trường hợp bất động kéo dài, nên ngừng sử dụng Dienopil (trước ít nhất 4 tuần trong trường hợp phẫu thuật chọn lọc) và không tiếp tục điều trị cho đến 2 tuần sau khi vận động lại hoàn toàn.

Phải xem xét sự tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối trong thời kỳ hậu sản.

Nên ngừng điều trị ngay lập tức nếu có các triệu chứng của một biến cố huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch hoặc nghi ngờ có biến cố đó.

- Khối u

Một phân tích tổng hợp từ 54 nghiên cứu dịch tễ học báo cáo rằng có sự tăng nhẹ nguy cơ tương đối (tỷ số nguy cơ (RR) = 1,24) về ung thư vú được chẩn đoán ở những phụ nữ hiện đang sử dụng thuốc tránh thai đường uống (OC), chủ yếu là sử dụng các chế phẩm chứa estrogen-progestogen. Nguy cơ quá mức sẽ dần dần biến mất trong thời gian 10 năm sau khi ngừng sử dụng thuốc tránh thai đường uống phối hợp (COC). Do ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, số lượng quá mức về ung thư vú được chẩn đoán ở những người hiện đang sử dụng và gần đây sử dụng thuốc tránh thai đường uống phối hợp là nhỏ so với nguy cơ tổng thể của ung thư vú. Nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán ở những người sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen có thể có mức độ tương tự như nguy cơ liên quan đến thuốc tránh thai đường uống phối hợp. Tuy nhiên, đối với các chế phẩm chỉ chứa progestogen, bằng chứng dựa trên dân số người sử dụng nhỏ hơn nhiều và do đó ít thuyết phục hơn so với thuốc tránh thai đường uống phối hợp. Những nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng về mối quan hệ nhân quả. Kiểu tăng nguy cơ được quan sát thấy có thể là do chẩn đoán ung thư vú sớm hơn ở những người sử dụng thuốc tránh thai đường uống, tác dụng sinh học của thuốc tránh thai đường uống hoặc kết hợp cả hai. Các trường hợp ung thư vú được chẩn đoán ở những người sử dụng thuốc tránh thai đường uống có xu hướng ít tiến triển trên lâm sàng hơn so với các trường hợp ung thư được chẩn đoán ở những người chưa bao giờ sử dụng thuốc tránh thai đường uống.

Trong một số trường hợp hiếm gặp, các khối u gan lành tính và thậm chí hiếm hơn là các khối u gan ác tính đã được báo cáo ở những người sử dụng các chất hormon như chất có trong Dienopil. Trong một số trường hợp riêng lẻ, các khối u này đã dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng đe dọa tính mạng. Nên xem xét một khối u gan trong chẩn đoán phân biệt khi đau vùng bụng trên dữ dội, gan to hoặc các dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng xảy ra ở phụ nữ dùng Dienopil.

- Loãng xương

Thay đổi mật độ khoáng của xương (BMD)



Việc sử dụng Dienopil ở thanh thiếu niên (12 đến < 18 tuổi) trong thời gian điều trị 12 tháng có liên quan đến giảm mật độ khoáng của xương (BMD) ở cột sống thắt lưng (L2-L4). Thay đổi tương đối trung bình về mật độ khoáng của xương từ lúc ban đầu đến khi kết thúc điều trị (EOT) là -1,2% trong khoảng từ -6% đến 5% (khoảng tin cậy 95%: -1,70% và -0,78%, n = 103). Đo lặp lại lúc 6 tháng sau khi kết thúc điều trị ở một phân nhóm có giá trị mật độ khoáng của xương giảm cho thấy xu hướng hồi phục (Thay đổi tương đối trung bình so với ban đầu: -2,3% khi kết thúc điều trị và 0,6% lúc 6 tháng sau khi kết thúc điều trị) trong khoảng từ -9% đến 6% (khoảng tin cậy 95%: -1,20% và 0,06%, n = 60). Giảm mật độ khoáng của xương được quan tâm đặc biệt trong thời kỳ thanh thiếu niên và giai đoạn đầu tuổi trưởng thành là giai đoạn quan trọng của quá trình tăng trưởng xương. Chưa rõ liệu sự giảm mật độ khoáng của xương ở nhóm dân số này sẽ làm giảm khối lượng xương đỉnh và tăng nguy cơ gãy xương trong cuộc sống sau này hay không. Ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ loãng xương, nên thực hiện đánh giá cẩn thận về nguy cơ-lợi ích trước khi bắt đầu dùng Dienopil vì nồng độ estrogen nội sinh giảm ở mức độ trung bình trong khi điều trị bằng Dienopil.

Lượng tiêu thụ calci và Vitamin D đầy đủ, cho dù từ chế độ ăn hay từ các chất bổ sung, đều quan trọng đối với sức khỏe của xương ở phụ nữ mọi lứa tuổi.

- Các tình trạng khác

Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm và nên ngừng sử dụng thuốc nếu tình trạng trầm cảm tái phát ở mức độ nghiêm trọng.

Dienogest thường không ảnh hưởng đến huyết áp ở phụ nữ có huyết áp bình thường. Tuy nhiên, nếu tăng huyết áp kéo dài có ý nghĩa lâm sàng phát sinh trong khi sử dụng Dienopil thì nên ngừng Dienopil và điều trị tăng huyết áp.

Tái phát vàng da ứ mật và/hoặc ngứa xảy ra lần đầu tiên trong khi mang thai hoặc sử dụng steroid sinh dục trước đó đòi hỏi phải ngừng sử dụng Dienopil.

Dienogest có thể ảnh hưởng nhẹ đến sự kháng insulin ngoại biên và sự dung nạp glucose. Cần theo dõi cẩn thận những phụ nữ bị đái tháo đường, đặc biệt là những người có tiền sử đái tháo đường thời kỳ thai nghén trong khi dùng Dienopil.

Nám da đôi khi có thể xảy ra, đặc biệt là ở những phụ nữ có tiền sử nám da thai nghén. Phụ nữ có khuynh hướng nám da nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc bức xạ tia cực tím trong khi dùng Dienopil.



Các trường hợp mang thai xảy ra ở những người sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen để tránh thai có nhiều khả năng bị thai lạc chỗ hơn là các trường hợp mang thai ở những người sử dụng thuốc tránh thai đường uống phối hợp. Do đó, ở những phụ nữ có tiền sử thai ngoài tử cung hoặc suy giảm chức năng ống dẫn trứng, chỉ nên quyết định sử dụng Dienopil sau khi cân nhắc cẩn thận lợi ích so với nguy cơ.

Các nang buồng trứng dai dẳng (thường được gọi là u nang buồng trứng chức năng) có thể xảy ra trong khi sử dụng Dienopil. Hầu hết các nang này không có triệu chứng, mặc dù một số trường hợp có thể kèm theo đau vùng chậu.

- Lactose

Mỗi viên Dienopil chứa 60,9 mg lactose monohydrate. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng dienogest ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản.

Không được dùng Dienopil cho phụ nữ có thai vì không có nhu cầu điều trị lạc nội mạc tử trong khi mang thai.

Cho con bú

Không khuyến cáo điều trị bằng Dienopil trong thời kỳ cho con bú.

Chưa rõ liệu dienogest có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết dienogest vào sữa của chuột cống.

Cần phải quyết định có nên ngừng cho con bú hay tránh điều trị bằng Dienopil, có tính đến lợi ích của việc cho con bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

Dựa trên dữ liệu hiện có, sự rụng trứng bị ức chế ở phần lớn bệnh nhân trong khi điều trị bằng Dienopil. Tuy nhiên, Dienopil không phải là một thuốc tránh thai.

Nếu cần thiết phải tránh thai, nên sử dụng biện pháp không có hormon (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Dựa trên dữ liệu hiện có, chu kỳ kinh nguyệt trở lại bình thường trong vòng 2 tháng sau khi ngừng điều trị bằng Dienopil.

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

Dienopil không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến Dienopil

- *Chất cảm ứng hoặc ức chế enzym riêng lẻ (CYP3A4)*

Progestogen bao gồm cả dienogest được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) nằm ở cả niêm mạc ruột và gan. Do đó, thuốc gây cảm ứng hoặc thuốc ức chế CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc progestogen.

Tăng thanh thải hormon sinh dục do cảm ứng enzym có thể làm giảm tác dụng điều trị của Dienopil và có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn, ví dụ những thay đổi trong kiểu chảy máu tử cung.

Giảm thanh thải hormon sinh dục do ức chế enzym có thể làm tăng nồng độ dienogest và có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn.

- Các chất làm tăng thanh thải hormon sinh dục (giảm hiệu quả do cảm ứng enzym), ví dụ phenytoin, barbiturate, primidone, carbamazepine, rifampicin và có thể cả oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin và các sản phẩm chứa St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

Cảm ứng enzym có thể được quan sát thấy sau một vài ngày điều trị. Cảm ứng enzym tối đa thường thấy trong vòng vài tuần sau khi ngừng điều trị bằng thuốc gây cảm ứng enzym có thể duy trì trong khoảng 4 tuần.

Ảnh hưởng của rifampicin là thuốc gây cảm ứng CYP 3A4 đã được nghiên cứu ở phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh. Dùng đồng thời rifampicin với viên nén estradiol valerate/dienogest đã dẫn đến giảm đáng kể nồng độ ở trạng thái ổn định và nồng độ toàn thân của dienogest và estradiol. Nồng độ toàn thân của dienogest và estradiol ở trạng thái ổn định, được đo bằng AUC (diện tích dưới đường cong) (0-24 giờ), giảm theo thứ tự là 83% và 44%.

- Các chất có ảnh hưởng khác nhau đối với sự thanh thải hormon sinh dục:

Khi dùng đồng thời với hormon sinh dục, nhiều sự kết hợp giữa thuốc ức chế protease HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người) và thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không nucleoside, bao gồm cả sự kết hợp với thuốc ức chế HCV (virus viêm gan C) có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ progestin trong huyết tương. Ảnh hưởng thực của những thay đổi này có thể có ý nghĩa lâm sàng trong một số trường hợp.

- Các chất làm giảm thanh thải hormon sinh dục (thuốc ức chế enzym)

Dienogest là cơ chất của cytochrome P450 (CYP) 3A4.

Ý nghĩa lâm sàng của các tương tác có thể xảy ra với thuốc ức chế enzym vẫn chưa được biết.

Dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ dienogest trong huyết tương. Dùng đồng thời với ketoconazole là thuốc ức chế mạnh enzym CYP3A4 dẫn đến tăng AUC (0-24 giờ) của dienogest ở trạng thái ổn định gấp 2,9 lần. Dùng đồng thời với erythromycin là thuốc ức chế trung bình làm tăng AUC (0-24 giờ) của dienogest ở trạng thái ổn định gấp 1,6 lần.

Ảnh hưởng của Dienopil đến các thuốc khác

Dựa trên các nghiên cứu về sự ức chế *in vitro*, không chắc xảy ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng của dienogest với chuyển hóa của thuốc khác qua trung gian enzym cytochrome P450.

Tương tác với thức ăn

Một bữa ăn nhiều chất béo tiêu chuẩn hóa không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của Dienopil.

Xét nghiệm

Việc sử dụng progestogen có thể ảnh hưởng đến kết quả của một số xét nghiệm, bao gồm các thông số sinh hóa về chức năng gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và thận, nồng độ protein (chất mang) trong huyết tương (ví dụ globulin gắn kết corticosteroid và các phân đoạn lipid/lipoprotein), các thông số chuyển hóa carbohydrate, các thông số về đông máu và phân hủy fibrin. Các thay đổi thường vẫn nằm trong phạm vi xét nghiệm bình thường.

Tương kỵ

Chưa được ghi nhận

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn thường gặp hơn trong những tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng Dienopil và giảm dần khi tiếp tục điều trị. Có thể có những thay đổi về kiểu chảy máu

kinh nguyệt, như chảy máu thấm giọt, chảy máu không đều hoặc vô kinh. Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo ở những người sử dụng Dienopil. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất khi điều trị bằng Dienopil là nhức đầu (9,0%), khó chịu ở vú (5,4%), khí sắc trầm cảm (5,1%) và mụn trứng cá (5,1%).

Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng Dienopil đều có những thay đổi về kiểu chảy máu kinh nguyệt của họ. Các kiểu chảy máu kinh nguyệt được đánh giá một cách có hệ thống bằng cách sử dụng nhật ký của bệnh nhân và được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp khoảng thời gian tham chiếu 90 ngày của Tổ chức y tế thế giới (WHO). Trong 90 ngày đầu điều trị bằng Dienopil, các kiểu chảy máu sau đây đã được quan sát thấy (n = 290; 100%): Vô kinh (1,7%), chảy máu không thường xuyên (27,2%), chảy máu thường xuyên (13,4%), chảy máu không đều (35,2%), chảy máu kéo dài (38,3%), chảy máu bình thường, tức là không có loại nào trong các loại trước (19,7%). Trong khoảng thời gian tham chiếu thứ tư, các kiểu chảy máu sau đây đã được quan sát thấy (n = 149; 100%): Vô kinh (28,2%), chảy máu không thường xuyên (24,2%), chảy máu thường xuyên (2,7%), chảy máu không đều (21,5%), chảy máu kéo dài (4,0%), chảy máu bình thường, tức là không có loại nào trong các loại trước (22,8%). Những thay đổi về kiểu chảy máu kinh nguyệt chỉ thỉnh thoảng được bệnh nhân báo cáo là biến cố bất lợi (Xem Bảng biến cố bất lợi).

Các tần suất phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) theo nhóm hệ cơ quan của MedDRA (MedDRA SOC) được báo cáo với Dienopil được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự tần suất giảm dần. Tần suất được định nghĩa là: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) và ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$). Các tần suất dựa trên dữ liệu gộp của 4 thử nghiệm lâm sàng, bao gồm 332 bệnh nhân (100%).



Bảng 1. Bảng các phản ứng bất lợi, thử nghiệm lâm sàng pha III, N= 332

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		thiếu máu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	tăng cân	giảm cân tăng sự ngon miệng
Rối loạn tâm thần	khí sắc trầm cảm rối loạn giấc ngủ bồn chồn mất ham muốn tình dục thay đổi tâm trạng	lo âu trầm cảm thay đổi khí sắc
Rối loạn hệ thần kinh	nhức đầu đau nửa đầu	mất cân bằng hệ thần kinh tự động rối loạn chú ý
Rối loạn mắt		khô mắt
Rối loạn tai và mê đạo		ù tai
Rối loạn tim		rối loạn hệ tuần hoàn không đặc hiệu đánh trống ngực
Rối loạn mạch		hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		khó thở
Rối loạn tiêu hóa	buồn nôn đau bụng đầy hơi chướng bụng nôn	tiêu chảy táo bón khó chịu ở bụng viêm dạ dày ruột viêm lợi

Rối loạn da và mô dưới da	mụn trứng cá rụng tóc	da khô tăng tiết mồ hôi ngứa rậm lông gãy móng gàu viêm da tăng trưởng tóc bất thường phản ứng nhạy cảm ánh sáng rối loạn sắc tố
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	đau lưng	đau xương co thắt cơ đau ở chi nặng ở các chi
Rối loạn thận và tiết niệu		nhiễm khuẩn đường tiết niệu
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	khó chịu ở vú u nang buồng trứng cơn nóng bừng chảy máu tử cung/âm đạo bao gồm cả chảy máu thâm giọt	bệnh nấm Candida âm đạo khô âm hộ-âm đạo tiết dịch cơ quan sinh dục đau vùng chậu viêm teo âm hộ-âm đạo khối u vú bệnh xơ nang tuyến vú cứng tuyến vú
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	tình trạng suy nhược dễ bị kích thích	phù

Giảm mật độ khoáng của xương

Trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng ở 111 nữ thiếu niên (12 đến < 18 tuổi) được điều trị bằng Dienopil, 103 người có đo mật độ khoáng của xương. Khoảng 72% trong số những người tham gia nghiên cứu này đã bị giảm mật độ khoáng của xương ở cột sống thắt lưng (L2-L4) sau 12 tháng sử dụng (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các nghiên cứu độc tính cấp tính thực hiện với dienogest đã không cho thấy nguy cơ tác dụng bất lợi cấp tính trong trường hợp vô ý uống một liều gấp nhiều lần liều điều trị hàng ngày. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Sử dụng 20-30 mg dienogest mỗi ngày (liều cao hơn 10 đến 15 lần so với trong Dienopil) trong 24 tuần đều được dung nạp rất tốt.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: progestogen; mã ATC: G03DB08

Cơ chế tác dụng

Dienogest tác động trên nội mạc tử cung bằng cách giảm sản xuất estradiol nội sinh và do đó ức chế tác dụng sinh dưỡng của estradiol trên nội mạc tử cung cả ở vị trí bình thường và lạc chỗ. Khi được dùng liên tục, dienogest tạo ra một môi trường nội tiết giảm estrogen, tăng progesterone gây phản ứng màng rụng ban đầu của mô nội mạc tử cung, tiếp theo là teo những tổn thương nội mạc. Các đặc tính bổ sung, như các tác dụng trên miễn dịch và chống tạo mạch, dường như góp phần vào tác dụng ức chế của dienogest trên sự nhân lên của tế bào.

Tác dụng dược lực học

Dienogest là một dẫn chất nortestosterone không có hoạt tính androgen mà có hoạt tính kháng androgen tương đương khoảng một phần ba hoạt tính của cyproterone acetate. Dienogest liên kết với các thụ thể progesterone của tử cung người với chỉ 10% ái lực tương đối của progesterone. Mặc dù ái lực thấp với các thụ thể progesterone, dienogest có tác dụng progestogen mạnh in vivo. Dienogest không có hoạt tính androgen, mineralocorticoid hoặc glucocorticoid đáng kể in vivo.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Dữ liệu về hiệu quả:

Hiệu quả vượt trội của Dienogest so với giả dược về tác dụng giảm đau vùng chậu có liên quan đến lạc nội mạc tử cung (EAPP) và giảm đau có ý nghĩa lâm sàng so với trước điều trị đã được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 3 tháng bao gồm 102 bệnh nhân dùng Dienogest. EAPP được đo trên thang VAS (0-100 mm). Sau 3 tháng điều trị với Dienogest, đã chứng minh có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược ($\Delta = 12,3$ mm, 95% CI: 6,4-18,1; $p < 0,0001$) và giảm đau có ý nghĩa lâm sàng so với trước điều trị (giảm trung bình = $27,4$ mm $\pm 22,9$).



Sau 3 tháng điều trị, có 37,3% bệnh nhân dùng Dienogest (giả dược: 19,8%) có giảm EAPP lớn hơn hoặc bằng 50% mà không làm tăng có ý nghĩa việc sử dụng thuốc giảm đau dùng đồng thời; 18,6% bệnh nhân dùng Dienogest (giả dược: 7,3%) có giảm EAPP ở mức 75% trở lên mà không làm tăng có ý nghĩa việc sử dụng thuốc giảm đau dùng đồng thời.

Pha nghiên cứu mở rộng sử dụng nhãn mở của nghiên cứu đối chứng giả dược này cho thấy tiếp tục cải thiện đau vùng chậu liên quan đến lạc nội mạc tử cung trong khoảng thời gian điều trị lên đến 15 tháng (giảm trung bình khi kết thúc điều trị = $43,2 \pm 21,7$ mm).

Ngoài ra, hiệu quả trên triệu chứng đau vùng chậu liên quan đến lạc nội mạc tử cung đã được thể hiện trong một thử nghiệm kéo dài 6 tháng so sánh Dienogest với dẫn chất đồng vận GnRH leuprorelin acetate (LA) bao gồm 120 bệnh nhân sử dụng Dienogest. EAPP được đo trên thang VAS (0-100 mm). Đã quan sát thấy giảm đau có ý nghĩa lâm sàng so với ban đầu ở cả hai nhóm điều trị (Dienogest: $47,5 \pm 28,8$ mm, LA: $46,0 \pm 24,8$ mm). Hiệu quả không thua kém so với LA dựa trên định biên không thua kém được xác định trước là 15 mm đã được chứng minh ($p < 0,0001$). Ba nghiên cứu bao gồm tổng cộng 252 bệnh nhân dùng một liều hàng ngày 2mg dienogest đã chứng minh giảm đáng kể các tổn thương lạc nội mạc tử cung sau 6 tháng điều trị.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song ($n = 20$ đến 23 cho mỗi nhóm liều) đã nghiên cứu tác dụng dược lực học của bốn mức liều dienogest (0,5, 1,0, 2,0 hoặc 3,0 mg/ngày) trong tối đa là 72 ngày. Đã quan sát thấy rụng trứng ở 14% và 4% phụ nữ lần lượt ở các nhóm dùng 0,5 mg và 1 mg. Không có sự rụng trứng xảy ra ở nhóm dùng 2 mg và 3 mg. Trong nhóm dùng 2 mg, sự rụng trứng đã được xác nhận ở 80% phụ nữ trong vòng 5 tuần sau khi ngừng điều trị. Dienogest chưa được thử nghiệm về hiệu quả ngừa thai trong các nghiên cứu lớn hơn.

Hiệu quả của Dienogest đã được chứng minh trong điều trị các triệu chứng liên quan lạc nội mạc tử cung (đau khung xương chậu, đau bụng khi hành kinh và đau khi giao hợp) trong một nghiên cứu 12 tháng trên 111 đối tượng bệnh nhân thanh thiếu niên nữ (sau khi hành kinh tuổi từ 12 đến 18 tuổi).

Dữ liệu về an toàn:

Nồng độ estrogen nội sinh chỉ bị ức chế ở mức độ trung bình trong khi điều trị với Dienogest. Mật độ khoáng xương (BMD) đã được đánh giá ở 21 bệnh nhân người lớn trước và sau 6 tháng điều trị và mật độ xương trung bình không bị giảm. Trong một nghiên cứu 12 tháng liên quan đến 103 đối tượng thanh thiếu niên, độ thay đổi tương đối trung bình mật độ xương ở xương sống thắt lưng (L2-L4) so với mức cơ bản (baseline) là 1,2%. Trên một nhóm nhỏ bệnh nhân giảm mật độ xương,

một phép đo theo dõi đã được tiến hành trong 6 tháng sau khi kết thúc điều trị và cho thấy sự tăng trở lại mật độ xương đến mức cơ bản (baseline).

Không có tác động đáng kể trên các thông số xét nghiệm tiêu chuẩn, bao gồm huyết học, sinh hóa máu, men gan, các lipid, và HbA1C được quan sát thấy trong khi điều trị với Dienogest trong khoảng thời gian lên đến 15 tháng (n = 168).

Tính an toàn trên thanh thiếu niên:

Tính an toàn của Dienogest trên mật độ xương được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng kéo dài 12 tháng trên 111 bệnh nhân thanh thiếu niên (12 tới < 18 tuổi) được chẩn đoán xác định hoặc có nghi ngờ trên lâm sàng lạc nội mạc tử cung. Thay đổi trung bình về mật độ xương thắt lưng (L2-L4) so với lúc chưa điều trị trên 103 bệnh nhân là -1,2%. Trong phân nhóm bệnh nhân có mật độ xương giảm, do lại mật độ xương 6 tháng sau khi kết thúc điều trị cho thấy mật độ xương tăng tới -0,6%.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Dienogest dùng đường uống được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn. Nồng độ đỉnh 47 ng/ml đạt được khoảng 1,5 giờ sau khi uống liều duy nhất. Sinh khả dụng khoảng 91%. Dược động học của dienogest tỷ lệ với liều dùng trong khoảng liều 1-8 mg.

Phân bố

Dienogest gắn kết với albumin huyết thanh và không gắn với globulin gắn kết hormon sinh dục (sex hormone binding globulin - SHBG) hoặc globulin gắn kết corticoid (corticoid binding globulin - CBG). 10% tổng nồng độ thuốc trong huyết thanh hiện diện dưới dạng steroid tự do, 90% gắn kết không đặc hiệu với albumin.

Thể tích phân bố biểu kiến (V_d/F) của dienogest là 40 lít.

Chuyển hóa

Dienogest được chuyển hóa hoàn toàn theo các con đường chuyển hóa steroid đã biết, với sự tạo thành các chất chuyển hóa hầu hết là không có hoạt tính nội tiết. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, CYP3A4 là enzym chính tham gia vào sự chuyển hóa của dienogest. Các chất chuyển hóa được bài tiết rất nhanh, do đó dienogest ở dạng không đổi trong huyết tương là phần chiếm ưu thế.

Tốc độ thanh thải chuyển hóa khỏi huyết thanh Cl/F là 64 ml/phút.

Thải trừ

Nồng độ dienogest trong huyết thanh giảm theo hai pha. Pha phân bố cuối cùng được đặc trưng bởi thời gian bán thải khoảng 9-10 giờ. Dienogest được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và qua phân với tỷ lệ khoảng 3:1 sau khi uống liều 0,1 mg/kg. Thời gian bán thải của các chất chuyển hóa trong nước tiểu là 14 giờ. Sau khi uống, khoảng 86% liều dùng được thải trừ trong vòng 6 ngày, phần lớn lượng này được bài tiết trong vòng 24 giờ đầu tiên, chủ yếu qua nước tiểu.

Điều kiện trạng thái ổn định

Dược động học của dienogest không bị ảnh hưởng bởi nồng độ SHBG. Sau khi uống hàng ngày, nồng độ thuốc tăng khoảng 1,24 lần đạt đến điều kiện trạng thái ổn định sau 4 ngày điều trị. Dược động học của dienogest sau khi dùng liều Dienopil lặp lại có thể được dự đoán từ dược động học liều đơn.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Dienopil chưa được nghiên cứu chuyên biệt ở những đối tượng suy thận. Dienopil chưa được nghiên cứu ở những đối tượng suy gan.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản. Tuy nhiên, cần lưu ý là các steroid sinh dục có thể thúc đẩy sự phát triển của một số mô và khối u phụ thuộc hormon.



QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 28 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Laboratorios Leon Farma S.A

C/ La Vallina s/n, Poligono Industrial Navatejera, Villaquilambre, Leon, 24008, Tây Ban Nha