

Rx

ENDOVELLE

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC**

1. THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén ENDOVELLE chứa:

Thành phần hoạt chất: dienogest 2 mg.

Thành phần tá dược: lactose monohydrate, magnesium stearate, maize starch, povidone K30.

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị lạc nội mạc tử cung.

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Uống một viên ENDOVELLE mỗi ngày mà không cần bất kỳ giai đoạn nghỉ nào, tốt nhất là uống vào cùng một thời điểm mỗi ngày với nước nếu cần. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phải uống liên tục các viên, bất kể có chảy máu âm đạo hay không. Khi uống hết một vỉ, nên bắt đầu ngay vỉ tiếp theo ngay và không có thời gian nghỉ gián đoạn.

Không có kinh nghiệm điều trị trên 15 tháng cho bệnh nhân lạc nội mạc tử cung.

Có thể bắt đầu điều trị vào bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh nguyệt.

Cần ngưng tất cả biện pháp tránh thai hormone trước khi bắt đầu điều trị với ENDOVELLE.

Nếu cần phải tránh thai, nên sử dụng các phương pháp tránh thai không dùng hormone (ví dụ: phương pháp dùng màng chắn).

Xử lý khi quên liều:

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

Các trường hợp đặc biệt:

Trẻ em và thanh thiếu niên:

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

Tính an toàn và hiệu quả của dienogest đã được kiểm tra trong một thử nghiệm lâm sàng không có nhóm đối chứng trong 12 tháng trên 111 nữ thanh thiếu niên (từ 12 đến < 18 tuổi) được chẩn đoán xác định lạc nội mạc tử cung hoặc nghi ngờ về lâm sàng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược lực học).

Người cao tuổi:

Không có chỉ định sử dụng ENDOVELLE phù hợp ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan



Không dùng thuốc ở bệnh nhân đang mắc hoặc có tiền sử mắc bệnh gan nặng (xem Chống chỉ định)

Bệnh nhân suy thận:

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

Cách dùng:

Dùng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tương tự các thuốc chỉ chứa progesteron khác, không nên sử dụng ENDOVELLE khi có bất kỳ tình trạng nào được liệt kê dưới đây. Nếu bất kỳ tình trạng nào xuất hiện trong quá trình sử dụng ENDOVELLE, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

- Rối loạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tiến triển
- Đang mắc hoặc có tiền sử bệnh động mạch và tim mạch (ví dụ như 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 mắc hoặc có tiền sử bệnh gan nặng mà chức năng gan chưa trở lại bình thường.
- Đang hoặc có tiền sử bị u gan (lành tính hoặc ác tính)
- Đã biết hoặc nghi ngờ có các khối u ác tính liên quan tới hormone sinh dục.
- Chảy máu âm đạo chưa được chẩn đoán.
- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc ENDOVELLE.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo:

Vì ENDOVELLE là thuốc chỉ chứa progestogen nên có thể xem những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen khác cũng có giá trị đối với việc sử dụng ENDOVELLE mặc dù không phải tất cả các cảnh báo và thận trọng này đều dựa trên những nghiên cứu lâm sàng của dienogest.

Nếu bất kỳ một trong các tình trạng/ yếu tố nguy cơ được đề cập dưới đây là hiện có hoặc xấu đi, cần phải phân tích lợi ích – rủi ro của từng yếu tố trước khi bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị với ENDOVELLE.

• *Xuất huyết tử cung nặng:*

Xuất huyết tử cung, ví dụ ở phụ nữ bị lạc nội mạc trong cơ tử cung (bệnh cơ tuyến tử cung) hoặc u xơ tử cung, có thể trầm trọng hơn khi sử dụng ENDOVELLE. Nếu chảy máu nhiều và liên tục trong thời gian dài, có thể dẫn đến thiếu máu (nghiêm trọng trong một số trường hợp). Trong trường hợp thiếu máu, nên xem xét việc ngưng sử dụng ENDOVELLE.

• *Thay đổi kiểu chảy máu kinh nguyệt:*

Đa số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đều có những thay đổi về kiểu chảy máu kinh nguyệt (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. Nguy cơ mắc các



biến cố tim mạch và não có liên quan đến việc tăng tuổi tác, tăng huyết áp và hút thuốc lá. Ở phụ nữ bị tăng huyết áp, nguy cơ đột quỵ có thể tăng nhẹ bởi các thuốc chỉ chứa progestogen.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng có thể tăng nhẹ nguy cơ 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 có progestogen. Nói chung, các yếu tố nguy cơ được công nhận đối với huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm tiền sử cá nhân hoặc gia đình trực hệ bị VTE (VTE 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 ENDOVELLE (ít nhất bốn tuần trước trong trường hợp phẫu thuật theo chương trình) và không tiếp tục điều trị cho đến hai tuần sau khi vận động được 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 biến cố huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch hoặc nghi ngờ có những biến cố đó.

• *Khối u*

Một phân tích tổng hợp từ 54 nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có tăng nhẹ nguy cơ tương đối (RR = 1,24) của việc chẩn đoán ung thư vú ở những phụ nữ hiện đang sử dụng thuốc tránh thai đường uống (OC), chủ yếu là các chế phẩm estrogen-progestogen. Nguy cơ vượt quá sẽ dần giảm đi trong suốt 10 năm sau khi ngừng sử dụng thuốc tránh thai kết hợp đường uống (COC). Do ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, số lượng tăng chẩn đoán mắc ung thư vú ở người đang và gần đây sử dụng COC là rất nhỏ so với nguy cơ ung thư vú nói chung. Nguy cơ mắc ung thư vú được chẩn đoán ở những người sử dụng chế phẩm chỉ chứa progestogen có thể có mức độ tương tự như nguy cơ của COC.

Tuy nhiên, so với các COC, thì chế phẩm chỉ có progestogen có bằng chứng dựa trên mẫu dân số nhỏ hơn nhiều và do vậy là ít thuyết phục hơn đối với COCs. Những nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng về mối quan hệ nhân quả. Mô hình gia tăng nguy cơ được quan sát có thể là do chẩn đoán sớm ung thư vú ở những người sử dụng OC, hoặc do tác dụng sinh học của OCs hoặc kết hợp cả hai. Các trường hợp ung thư vú được chẩn đoán ở những người từng sử dụng OCs có xu hướng ít tiến triển lâm sàng hơn so với các trường hợp ung thư được chẩn đoán ở người chưa bao giờ sử dụng OCs.

Trong một số trường hợp hiếm gặp như u gan lành tính, và rất hiếm là u gan ác tính đã được báo cáo ở những người dùng các thành phần hormone như thành phần trong ENDOVELLE Trong một số trường hợp cá biệt, những khối u này dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng đe dọa tính mạng. Khối u gan nên được xem xét để chẩn đoán phân biệt khi đau bụng trên dữ dội, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết ổ bụng xảy ra ở phụ nữ đang dùng ENDOVELLE.

• *Loãng xương*

Thay đổi mật độ xương (Bone Mineral Density - BMD).

Việc sử dụng dienogest ở thanh thiếu niên (12 đến < 18 tuổi) trong thời gian điều trị 12 tháng có liên quan đến việc giảm mật độ xương (BMD) ở xương sống thắt lưng (L2-L4). Mức thay đổi trung bình của mật độ xương từ lúc ban đầu đến khi kết thúc điều trị là - 1,2% trong khoảng giữa -6% và 5% (khoảng tin cậy IC 95%: -1,70% và -0,78%, n = 103).

Đo lại mật độ xương vào thời điểm 6 tháng sau khi kết thúc điều trị ở nhóm có giá trị BMD giảm cho thấy có khuynh hướng hồi phục. Thay đổi trung bình so với ban đầu: -2,3% tại thời điểm kết thúc điều



trị và -0,6% tại thời điểm 6 tháng sau khi kết thúc điều trị với phạm vi từ -9% đến 6% (IC 95%:-1,20% và 0,06% (n = 60).

Giảm mật độ xương là điều đáng lưu tâm đặc biệt đối với đối tượng thanh thiếu niên và đầu độ tuổi trưởng thành, giai đoạn then chốt của quá trình phát triển xương. Chưa biết liệu việc giảm mật độ xương ở những đối tượng này có làm giảm khối lượng xương tối đa và tăng nguy cơ gãy xương trong cuộc sống sau này hay không (xem phần Liều dùng và cách dùng và dược lực học).

Ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ loãng xương, nên đánh giá cẩn thận lợi ích-nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị ENDOVELLE vì nồng độ estrogen nội sinh giảm vừa phải trong quá trình điều trị với ENDOVELLE (xem phần Dược lực học).

Bổ sung đầy đủ canxi và Vitamin D trong chế độ ăn uống hoặc từ các chất bổ sung, là yếu tố quan trọng đối với sức khỏe xương phụ nữ ở mọi lứa tuổi.

• *Các bệnh lý khác*

Những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm nên được theo dõi cẩn thận và ngưng thuốc nếu trầm cảm tái phát ở mức độ nghiêm trọng.

Dienogest dường như không ảnh hưởng đến huyết áp ở phụ nữ có huyết áp bình thường. Tuy nhiên, nếu tăng huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng kéo dài trong quá trình sử dụng ENDOVELLE, thì nên ngưng sử dụng ENDOVELLE và điều trị tăng huyết áp.

Ngưng sử dụng ENDOVELLE nếu tái phát vàng da ứ mật và/hoặc ngứa xảy ra lần đầu khi mang thai hoặc trước đó sử dụng steroid sinh dục.

Dienogest có thể có tác dụng nhẹ đến kháng insulin ngoại vi và dung nạp glucose. Phụ nữ mắc bệnh đái tháo đường, đặc biệt là những người có tiền sử đái tháo đường thai kỳ, nên được theo dõi cẩn thận khi dùng ENDOVELLE.

Sạm da đôi khi có thể xảy ra, đặc biệt là ở những phụ nữ có tiền sử sạm da thai kỳ. Phụ nữ có xu hướng sạm da nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc bức xạ tia cực tím trong khi dùng ENDOVELLE.

Mang thai xảy ra ở những người sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen để tránh thai có nhiều khả năng bị thai ngoài tử cung hơn trường hợp mang thai ở những người sử dụng viên uống tránh thai kết hợp. Do đó, ở những phụ nữ có tiền sử mang thai ngoài tử cung hoặc suy giảm chức năng vòi trứng, chỉ sử dụng ENDOVELLE sau khi cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Nang buồng trứng kéo dài (thường được gọi là u nang buồng trứng chức năng) có thể xảy ra trong khi sử dụng ENDOVELLE. Hầu hết các nang này không có triệu chứng, mặc dù một số có thể kèm theo đau vùng chậu.

• *Lactose*

Mỗi viên ENDOVELLE chứa 60,9 mg lactose monohydrat. 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.



7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Có ít dữ liệu từ việc sử dụng dienogest ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính đối với sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

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

Phụ nữ cho con bú:

Không khuyến cáo điều trị bằng ENDOVELLE trong thời kỳ cho con bú. Không chắc chắn về việc dienogest có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu trên động vật đã cho thấy dienogest bài tiết vào sữa chuột. Cân nhắc việc ngưng điều trị ENDOVELLE hay ngưng cho con bú có tính đến lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích của điều trị đối với người phụ nữ.

Khả năng sinh sản:

Dựa trên các dữ liệu có sẵn, phần lớn bệnh nhân bị ức chế rụng trứng khi điều trị bằng dienogest. Tuy nhiên, ENDOVELLE không phải là thuốc tránh thai. Nếu cần tránh thai, nên dùng phương pháp không hormon (Xem phần Liều dùng và cách dùng). Dựa trên dữ liệu có sẵn, chu kỳ kinh nguyệt sẽ trở lại bình thường trong vòng 2 tháng sau khi ngừng điều trị với ENDOVELLE.

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

Chưa ghi nhận ảnh hưởng nào của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Lưu ý: cần tham khảo thông tin kê đơn của thuốc dùng đồng thời để xác định các tương tác thuốc có thể xảy ra.

• Ảnh hưởng của thuốc khác đối với ENDOVELLE

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

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

Giảm thanh thải hormone sinh dục do ức chế enzym có thể làm tăng khả năng phơi nhiễm với dienogest và có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn.

- Các chất làm tăng thanh thải hormone 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 có 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 ngưng điều trị, cảm ứng enzym có thể duy trì trong khoảng 4 tuần.

Tác dụng gây cảm ứng CYP 3A4 của rifampicin đã được nghiên cứu ở phụ nữ mãn kinh khỏe mạnh. Sử dụng đồng thời rifampicin với viên chứa estradiol valerate/ dienogest dẫn đến giảm đáng kể nồng độ ở trạng thái ổn định và phơi nhiễm toàn thân của dienogest và estradiol. Mức độ phơi nhiễm toàn thân của dienogest và estradiol ở trạng thái ổn định, được đo bằng AUC (0-24giờ), đã giảm tương ứng khoảng 83% và 44%.



- Các chất có ảnh hưởng khác nhau đến độ thanh thải hormone sinh dục:

Khi dùng đồng thời với hormone sinh dục, các kết hợp giữa chất ức chế protease HIV và chất ức chế men sao chép ngược không nucleoside, bao gồm cả sự kết hợp với chất ức chế HCV có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ progestin trong huyết tương. những thay đổi này có thể có liên quan về mặt lâm sàng trong một số trường hợp

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

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

Tương quan về mặt lâm sàng của tương tác có thể xảy ra với các chất ức chế men vẫn chưa được biết.

Dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ dienogest trong huyết tương.

Dùng chung với chất ức chế enzym CYP3A4 mạnh ketoconazole dẫn đến tăng AUC gấp 2,9 lần (0-24 giờ) ở trạng thái ổn định đối với dienogest. Dùng đồng thời với chất ức chế vừa phải erythromycin làm tăng AUC (0-24 giờ) của dienogest ở trạng thái ổn định lên 1,6 lần.

• **Ảnh hưởng của ENDOVELLE đối với thuốc khác**

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

• **Tương tác với thức ăn.**

Bữa ăn giàu chất béo được tiêu chuẩn hóa không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ENDOELLE.

• **Các xét nghiệm**

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

Tương kỵ: do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn phổ biến hơn trong những tháng đầu tiên sau khi bắt đầu uống Dienogest 2mg và giảm dần theo thời gian điều trị. Có thể có những thay đổi về kiểu chảy máu, ví dụ: thấm giọt, ra máu bất thường hoặc vô kinh. Những tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo ở người dùng Dienogest 2mg.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất khi điều trị với viên nén Dienogest 2mg là nhức đầu (9,0%), khó chịu ở vú (5,4%), tâm trạng chán nản (5,1%) và mụn trứng cá (5,1%).

Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân điều trị với Dienogest đều có những thay đổi trong kiểu chảy máu kinh nguyệt. Các kiểu chảy máu trong kỳ kinh nguyệt được đánh giá một cách có hệ thống sử dụng nhật ký của bệnh nhân và được phân tích sử dụng phương pháp đánh giá của WHO trong giai đoạn 90 ngày đầu sử dụng nội tiết. Trong 90 ngày đầu điều trị với Dienogest 2mg, các kiểu chảy máu sau được ghi nhận (n = 290; 100%): mất 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 thuộc các loại trên (19,7%). Trong khoảng thời gian tham khảo thứ tư, các kiểu chảy máu sau được quan sát thấy (n = 149; 100%): mất kinh (28,2%), chảy máu không thường xuyên (24,2%), chảy

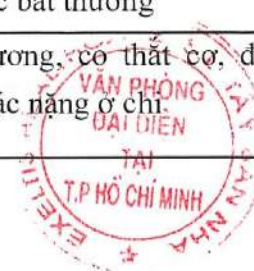


máu thường xuyên (2,7%), chảy máu không đều (21,5%), chảy máu kéo dài (4,0%), chảy máu bình thường, tức là không thuộc các loại trên (22,8%). Những thay đổi trong quá trình chảy máu kinh nguyệt chỉ thỉnh thoảng được bệnh nhân báo cáo là tác dụng phụ (Xem bảng phản ứng có hại).

Các tần suất phản ứng có hại của thuốc (ADR) được phân loại theo hệ cơ quan của MedDRA (MedDRA SOCs) được báo cáo với Dienogest 2mg và tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự tần suất giảm dần. Tần suất được xác định 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 tổng hợp của bốn thử nghiệm lâm sàng, bao gồm 332 bệnh nhân (100%).

Bảng 1: Bảng phản ứng có hại, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, N = 332

Phân loại hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn hệ máu và bạch huyết		Thiếu máu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cân.	Giảm cân, tăng cảm giác thèm ăn
Rối loạn tâm thần	Tâm trạng chán nản, rối loạn giấc ngủ, lo lắng, giảm ham muốn tình dục, thay đổi tâm trạng	Lo lắng, trầm cảm, dao động tâm trạng
Rối loạn hệ thần kinh	Đau 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 cung		Ù tai
Rối loạn tim		Rối loạn hệ tuần hoàn không đặc hiệu, đánh trống ngực
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		khó thở.
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn, đau bụng, đầy hơi, nôn mửa, chướng bụng	Tiêu chảy, táo bón, khó chịu ở bụng, viêm đường tiêu hóa, viêm ruột
Rối loạn da và mô dưới da	Rụng tóc, mụn trứng cá	Da khô, tăng tiết mồ hôi, ngứa, rụng lông, bong móng, gàu, viêm da, rối loạn sắc tố, nhạy cảm với ánh sáng, mọc tóc bất thường
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau lưng	Đau xương, cơ thắt cơ, đau ở chi, cảm giác nặng ở chi.



Rối loạn thận và tiết niệu		Nhiễm trùng đường tiết niệu
Rối loạn hệ sinh dục và vú	U nang buồng trứng, khó chịu ở vú, bốc hỏa, chảy máu tử cung/ âm đạo kể cả chảy máu thấm giọt	Nhiễm nấm Candida âm đạo, khô âm hộ âm đạo, đau vùng chậu, tiết dịch âm đạo, teo âm hộ âm đạo, có khối u ở vú, bệnh xơ nang tuyến vú, vú chai cứng
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Tình trạng suy nhược, khó chịu	Phù nề

Giảm mật độ khoáng xương

Trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng với 111 phụ nữ vị thành niên (12 đến <18 tuổi) được điều trị bằng Dienogest, 103 người được đo mật độ xương. Khoảng 72% những người tham gia nghiên cứu có mật độ xương thắt lưng (L2-L4) giảm sau 12 tuần sử dụng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc!

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các nghiên cứu về độc tính cấp được thực hiện với dienogest không chỉ ra nguy cơ tác dụng có hại cấp tính trong trường hợp vô ý dùng liều gấp nhiều lần liều điều trị hàng ngày. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Liều dùng hàng ngày 20 - 30 mg dienogest (liều cao gấp 10 đến 15 lần so với ENDOVELLE) trong 24 tuần sử dụng được dung nạp rất tốt.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: progestogens

Mã ATC: G03DB08

Dienogest là một dẫn xuất 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 thụ thể progesterone của tử cung người chỉ với 10% ái lực tương đối của progesterone. Mặc dù có ái lực thấp với thụ thể progesterone, dienogest có tác dụng progestogenic mạnh in vivo. Dienogest không có hoạt tính androgen, mineralocorticoid hoặc glucocorticoid đáng kể trong cơ thể sống.

Dienogest tác động trên nội mạc tử cung bằng cách giảm sản xuất oestradiol nội sinh và do đó ức chế tác dụng sinh trưởng của estradiol trên nội mạc tử cung ở cả 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 ra phản ứng màng rụng ban đầu của mô nội mạc tử cung, sau đó là teo các tổn thương nội mạc tử cung.

Dữ liệu về hiệu quả: Hiệu quả vượt trội của dienogest so với giả dược đã được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 3 tháng bao gồm 198 bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung. Đau vùng chậu liên quan đến lạc nội mạc tử cung được đo trên thang VAS (0-100 mm). Sau 3 tháng điều trị với dienogest 2mg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược ($\Delta = 12,3$ mm; CI 95%: 6,4 - 18,1; $p < 0,0001$) và giảm đau có ý nghĩa lâm sàng so với ban đầu (giảm trung bình = $27,4$ mm \pm 22,9) đã được chứng minh.



Sau 3 tháng điều trị, có 37,3% bệnh nhân dùng Dienogest 2mg (giả dược: 19,8%) giảm đau vùng chậu do lạc nội mạc tử cung từ 50% trở lên mà không liên quan đến việc tăng dùng thuốc giảm đau đồng thời; có 18,6% bệnh nhân dùng dienogest 2mg (giả dược: 7,3%) giảm đau vùng chậu do lạc nội mạc tử cung từ 75% trở lên mà không liên quan đến việc tăng dùng thêm thuốc giảm đau đồng thời.

Pha nghiên cứu mở rộng sử dụng nhãn mờ của nghiên cứu đối chứng với 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.

Kết quả đối chứng với giả dược được hỗ trợ bởi kết quả thu được trong một nghiên cứu có đối chứng tích cực kéo dài 6 tháng so với chất đồng vận GnRH trên 120 bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung.

Ba nghiên cứu bao gồm tổng cộng 252 bệnh nhân dùng 1 liều hàng ngày 2mg dienogest đã chứng minh giảm đáng kể các tổn thương nội mạc tử cung sau 6 tháng điều trị.

Trong một nghiên cứu nhỏ (n = 8 cho mỗi nhóm liều), liều hàng ngày 1mg dienogest đã được chứng minh là có thể gây ra tình trạng ngăn rụng trứng sau 1 tháng điều trị. Dienogest 2mg chưa được thử nghiệm về hiệu quả tránh thai trong các nghiên cứu lớn hơn.

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 2mg. Hiện tại, chưa có dữ liệu dài hạn về mật độ khoáng xương (BMD) và nguy cơ gãy xương ở người dùng Dienogest 2mg. BMD được đánh giá ở 21 bệnh nhân người lớn trước và sau 6 tháng điều trị bằng Dienogest 2mg và BMD trung bình không bị giảm. Ở 29 bệnh nhân được điều trị bằng leuprorelin acetate (LA), mức giảm trung bình $4,04\% \pm 4,84$ đã được ghi nhận sau cùng 1 khoảng thời gian (Δ giữa các nhóm = $4,29\%$; CI 95%: 1,93 - 6,66; $p < 0,0003$).

Không có tác động đáng kể trên các giá trị trung bình của các thông số xét nghiệm tiêu chuẩn (bao gồm huyết học, sinh hóa máu, men gan, lipid và HbA1C) được quan sát thấy trong khi điều trị với Dienogest 2mg trong thời gian lên đến 15 tháng (n = 168).

Tính an toàn trên thanh thiếu niên:

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

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

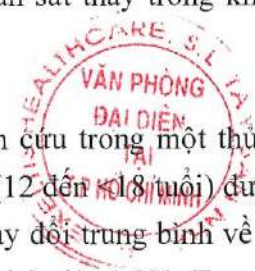
Hấp thu

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

Phân bố

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

Thể tích phân bố biểu kiến (Vd/F) của dienogest là 40 lit.



Chuyển hoá

Dienogest được chuyển hóa hoàn toàn bởi những con đường chuyển hóa steroid đã biết, với sự tạo thành các chất chuyển hóa phần lớn là không có hoạt tính nội tiết. Dựa trên các nghiên cứu in vitro và in vivo, CYP3A4 là enzym chủ yếu liên quan đến chuyển hóa của dienogest. Các chất chuyển hóa được bài xuất rất nhanh chóng, do đó, trong huyết tương, dienogest dạng không đổi là phần chiếm chủ yếu.

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

Thải trừ

Nồng độ Dienogest trong huyết thanh giảm theo hai giai đoạn. Pha cuối cùng được đặc trưng bởi thời gian bán thải khoảng 9-10 giờ. Dienogest được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa được bài tiết theo nước tiểu/phân khoảng tỷ lệ khoảng 3:1 sau khi uống 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 thải trừ trong vòng 24 giờ đầu tiên, chủ yếu qua nước tiểu.

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 trong huyết thanh tăng khoảng 1,24 lần đạt đến trạng thái ổn định sau 4 ngày điều trị. Dược động học của dienogest sau khi dùng lặp lại Dienogest có thể được dự đoán từ dược động học của liều duy nhất.

Các đối tượng đặc biệt:

ENDOVELLE chưa được nghiên cứu cụ thể ở người suy thận.

ENDOVELLE chưa được nghiên cứu ở những người bị 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 thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư và độc tính trên sinh sản. Tuy nhiên, cần lưu ý là các steroid sinh dục có thể thúc đẩy sự phát triển của một số các mô và các khối u phụ thuộc hormone.



14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: hộp 1 vỉ x 28 viên

15. HẠN DÙNG: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: ở nhiệt độ dưới 30°C, bảo quản trong hộp gốc, tránh ánh sáng.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

18. CƠ SỞ SẢN XUẤT: LABORATORIOS LEON FARMA S.A.

Địa chỉ: C/ La Vallina S/N Poligono Industrial Navatejera, 24008, Villaquilambre (Leon) Tây Ban Nha

CƠ SỞ KIỂM NGHIỆM VI SINH: LABORATORIOS ECHEVARNE S.A.

Địa chỉ: Avenida Can Bellet 61-65, Sant Cugat del Vallés, 08174 Barcelona, Tây Ban Nha