



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

ZAFRILLA

1. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Hoạt chất:

Mỗi viên nén chứa 2 mg dienogest.

Danh sách tá dược:

Lactose monohydrat; tinh bột ngô tiền gelatin hóa; cellulose vi tinh thể; povidone K-25; crospovidone (type A); talc; magnesi stearat.

Tá dược với công dụng đã biết: Mỗi viên nén chứa 62,80 mg lactose monohydrat.

3. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

Viên nén màu trắng hoặc gần như trắng, hình tròn, bề mặt phẳng, cạnh vát, một mặt có khắc chữ "G 93", mặt còn lại khắc chữ "RG". Đường kính của viên là 7 mm.

4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định

Điều trị lạc nội mạc tử cung.

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Liều dùng của Zafrilla là một viên mỗi ngày mà không có bất cứ giai đoạn nghỉ nào, tốt nhất là uống tại cùng một thời điểm mỗi ngày với một lượng chất lỏng cần thiết. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

Thuốc phải được uống liên tục bất kể có chảy máu âm đạo hay không. Khi uống hết một vỉ, nên bắt đầu ngay vỉ tiếp theo mà không có thời gian nghỉ gián đoạn.

Hiện không có kinh nghiệm điều trị với Zafrilla lâu hơn 15 tháng trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung.



Có thể bắt đầu dùng thuốc vào bất cứ ngày nào của chu kỳ kinh nguyệt. Nên dùng các biện pháp tránh thai chứa hormone trước khi bắt đầu điều trị với Zafrilla. Nếu việc tránh thai là cần thiết, nên sử dụng các biện pháp tránh thai không có hormone (ví dụ phương pháp tránh thai rào cản).

Xử trí khi quên liều

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

Trẻ em và thanh thiếu niên

Zafrilla không được chỉ định trên trẻ em chưa có kinh nguyệt.

Tính an toàn và hiệu quả của dienogest viên nén 2 mg được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng kéo dài 12 tháng trên 111 nữ thanh thiếu niên (từ 12 đến <18 tuổi) đã được chẩn đoán xác định lạc nội mạc tử cung hoặc có nghi ngờ trên lâm sàng (xem mục 4.4 và 5.1).

Người cao tuổi

Không có chỉ định sử dụng Zafrilla liên quan trên quần thể người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định sử dụng Zafrilla trên bệnh nhân hiện tại đang bị hoặc có tiền sử bệnh gan nặng (Xem mục 4.3).

Bệnh nhân suy thận

Không có dữ liệu cho thấy cần phải hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

Cách dùng

Dùng đường uống.

4.3 Chống chỉ định

Cũng giống như các chế phẩm chỉ chứa progestin khác, không nên sử dụng Zafrilla khi có bất kỳ tình trạng nào được liệt kê dưới đây. Nếu có bất kỳ tình trạng nào xuất hiện trong quá trình sử dụng Zafrilla, cần phải ngừng điều trị ngay lập tức:

- Bệnh lý thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tiến triển;
- Hiện có hoặc tiền sử mắc bệnh lý động mạch và tim mạch (ví dụ: nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, bệnh tim thiếu máu cục bộ);
- Đái tháo đường có biến chứng mạch máu;
- Hiện có hoặc tiền sử mắc bệnh gan nặng, các chỉ số chức năng gan chưa trở lại bình thường;
- Hiện có hoặc tiền sử có khối u gan (lành tính hoặc ác tính);
- Đã biết hoặc nghi ngờ mắc các loại ung thư phụ thuộc hormone sinh dục;
- Chảy máu âm đạo chưa được chẩn đoán;



- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kì thành phần tá dược nào của thuốc được liệt kê trong mục 2.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc

Cảnh báo

Vì Zafrilla là một chế phẩm chỉ chứa progestogen, nên những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc của các chế phẩm chỉ chứa progesteron khác cũng có giá trị khi sử dụng Zafrilla, mặc dù không phải tất cả các cảnh báo và thận trọng đều dựa trên các phát hiện tương ứng từ các nghiên cứu lâm sàng trên thuốc viên nén dienogest 2 mg.

Nếu có bất kỳ tình trạng hoặc yếu tố nguy cơ nào được đề cập dưới đây đang diễn ra hoặc đang xấu đi, cần tiến hành phân tích nguy cơ - lợi ích của từng yếu tố trước khi bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị bằng Zafrilla.

Chảy máu tử cung nặng

Chảy máu tử cung, ví dụ ở phụ nữ có 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 Zafrilla. Nếu chảy máu nặng và liên tục theo thời gian, có thể dẫn đến thiếu máu (ở mức độ nặng trong một số trường hợp). Trong trường hợp thiếu máu, cần xem xét ngừng Zafrilla.

Những thay đổi trong kiểu chảy máu kinh nguyệt

Đa số phụ nữ được điều trị với viên nén dienogest viên nén 2 mg đều trải qua những thay đổi trong kiểu chảy máu kinh nguyệt (xem mục 4.8).

Các 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 progesteron và sự tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc thuyên tắc huyết khối mạch não. Nguy cơ của các tai biến tim mạch và não có liên quan đến sự gia tăng tuổi, tăng huyết áp và hút thuốc. Ở phụ nữ bị tăng huyết áp, nguy cơ đột quỵ có thể tăng nhẹ bởi các thuốc chỉ chứa progesteron.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng nguy cơ của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi) có thể tăng nhẹ, nhưng không có ý nghĩa thống kê liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen. Nhìn chung, các yếu tố nguy cơ được ghi nhận dẫn đến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm tiền sử cá nhân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh (anh chị em hoặc cha mẹ mắc VTE 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 thì nên ngừng sử dụng Zafrilla (ít nhất 4 tuần trước trong trường hợp phẫu thuật tự chọn) và không điều trị lại cho đến hai tuần sau khi vận động lại hoàn toàn.

Phải xem xét sự gia tăng thuyên tắc huyết khối trong trường hợp sau sinh.

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

Các khối u

Một phân tích gộp từ 54 nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có sự tăng nhẹ nguy cơ tương đối ($RR=1,24$) của ung thư vú được chẩn đoán trên những phụ nữ đang sử dụng thuốc tránh thai đường uống (OCs), chủ yếu là các chế phẩm có chứa estrogen-progestogen. Nguy cơ cao



này sẽ biến mất dần dần trong khoảng thời gian 10 năm sau khi ngừng sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống (COC). Do ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, sự gia tăng số lượng chẩn đoán mắc ung thư vú ở người hiện đang sử dụng và sử dụng COC gần đây là nhỏ so với nguy cơ chung của bệnh ung thư vú. Nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán ở người đang sử dụng thuốc chỉ chứa progestogen có thể có mức độ tương tự như nguy cơ liên quan đến COC. Tuy nhiên, đối với các chế phẩm chỉ có progestogen, bằng chứng được dựa trên các mẫu dân số nhỏ hơn nhiều và do vậy ít thuyết phục hơn so với COC. Những nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng về mối quan hệ nhân quả. Kiểu gia tăng nguy cơ được quan sát có thể là do việc chẩn đoán sớm ung thư vú trên người sử dụng OC, hoặc do các tác dụng sinh học của OC hoặc kết hợp cả hai. Các trường hợp ung thư vú được chẩn đoán ở những người sử dụng các OC 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 các OC.

Trong những trường hợp hiếm gặp như u gan lành tính, và hiếm gặp hơn nữa là u gan ác tính đã được báo cáo trên những người sử dụng các thành phần hormon như thành phần trong Zafrilla. Trong một số trường hợp riêng lẻ, những khối u này dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng đe dọa tính mạng. Một khối u gan nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt khi có đau nặng ở vùng bụng trên, gan to hoặc có các dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng xảy ra ở phụ nữ đang dùng viên nén dienogest 2 mg.

Loãng xương

Thay đổi mật độ xương (BMD)

Việc sử dụng viên nén dienogest 2 mg trên bệnh nhân thanh thiếu niên (12 đến <18 tuổi) trong 12 tháng điều trị dẫn đến sự giảm sút mật độ xương (Bone Mineral Density – BMD) ở xương sống thắt lưng (L2-L4). Mức thay đổi tương đối trung bình của mật độ xương từ lúc bắt đầu điều trị tới lúc 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 mật độ xương lặp lại vào thời điểm 6 tháng sau khi kết thúc điều trị ở nhóm bệnh nhân bị giảm mật độ xương cho thấy có khuynh hướng hồi phục (Mức thay đổi tương đối trung bình so với lúc 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 khoảng giữa -9% và 6% (khoảng tin cậy IC 95%: -1,2% và 0,06%, n=60).

Giảm mật độ xương là điều đáng lưu tâm đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân thanh thiếu niên và đầu độ tuổi trưởng thành – giai đoạn then chốt của quá trình phát triển xương. Chưa rõ liệu việc giảm mật độ xương trên quần thể này có giảm khối lượng xương tối đa và tăng nguy cơ gãy xương trong cuộc sống sau này hay không (xem mục 4.2 và 5.1).

Những bệnh nhân có nguy cơ loãng xương tăng nên được đánh giá cẩn thận nguy cơ – lợi ích trước khi bắt đầu điều trị Zafrilla do nồng độ estrogen nội sinh giảm ở mức trung bình trong quá trình điều trị với viên nén dienogest 2 mg (xem mục 5.1).

Bổ sung đầy đủ calci và vitamin D trong khẩu phần ăn hoặc từ thực phẩm chức năng, là yếu tố quan trọng cho sức khỏe xương ở phụ nữ tất cả các lứa tuổi.

Các bệnh lý khác

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



Nói chung 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 vẫn tiếp tục diễn ra khi sử dụng Zafrilla, nên ngừng Zafrilla và điều trị tăng huyết áp.

Cần ngừng Zafrilla khi có tái phát vàng da ứ mật và/hoặc ngứa mà hiện tượng này xảy ra lần đầu tiên trong quá trình mang thai hoặc đợt sử dụng các steroid sinh dục trước đó.

Dienogest có thể có một tác dụng nhẹ trên đề 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 trọng khi dùng Zafrilla.

Nám da đôi khi có thể xảy ra, đặc biệt ở những phụ nữ có tiền sử nám da thai kỳ. Phụ nữ có xu hướng nám da nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc bức xạ cực tím khi đang dùng Zafrilla.

Việc mang thai xảy ra ở những người sử dụng các chế phẩm chỉ chứa progestogen để tránh thai có nhiều khả năng mang thai ngoài tử cung hơn so với việc mang thai trên những người sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống. Do đó, những phụ nữ có tiền sử mang thai ngoài tử cung hoặc suy giảm chức năng ống dẫn trứng, chỉ quyết định sử dụng Zafrilla sau khi đã 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 khi sử dụng Zafrilla. Hầu hết các nang này không có triệu chứng, mặc dù một số có thể kèm theo đau vùng chậu.

Mỗi viên nén Zafrilla chứa 62,80 mg lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc hấp thu kém glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên Zafrilla

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

Tăng thanh thải các hormon sinh dục do cảm ứng enzym có thể làm giảm hiệu quả điều trị của Zafrilla và gây ra các tác dụng không mong muốn ví dụ như những thay đổi trong kiểu chảy máu tử cung.

Giảm thanh thải các hormon sinh dục do ức chế enzym có thể làm tăng sự phơi nhiễm với dienogest và có thể gây ra các tác dụng không mong muốn.

Các chất làm tăng thanh thải hormon sinh dục (làm giảm hiệu quả do sự cảm ứng enzym), ví dụ: phenytoin, các barbiturat, primidon, carbamazepin, rifampicin, and cũng có thể với oxcarbazepin, topiramate, felbamate, griseofulvin, và các thuốc chứa thảo dược St. John's wort



(*Hypericum perforatum*).

Sự cảm ứng enzym có thể quan sát thấy sau một vài ngày điều trị. Mức độ cảm ứng enzym tối đa thường được quan sát thấy trong vòng một vài tuần. Sau khi ngừng quá trình điều trị, sự cảm ứng enzym có thể tiếp tục duy trì trong khoảng 4 tuần.

Tác động của chất cảm ứng CYP3A4 rifampicin được nghiên cứu trên phụ nữ mãn kinh khỏe mạnh. Dùng đồng thời rifampicin với viên chứa estradiol valerat/ dienogest dẫn tới giảm đáng kể nồng độ ở trạng thái ổn định và sự phơi nhiễm toàn thân của dienogest và estradiol. Sự phơi nhiễm toàn thân của dienogest và estradiol ở trạng thái ổn định, đo bởi diện tích dưới đường cong AUC (0-24h) giảm tương ứng khoảng 83% và 44%.

Các chất có ảnh hưởng khác nhau đến độ thanh thải của hormon sinh dục

Khi dùng đồng thời với các hormon sinh dục, nhiều kết hợp giữa chất ức chế HIV-protease và chất ức chế sao chép ngược không phải nucleosid, bao gồm sự kết hợp với chất ức chế HCV, có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ progestin trong huyết tương. Những ảnh hưởng chung của những thay đổi này có thể có liên quan về mặt lâm sàng trong một vài trường hợp.

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

Dienogest là cơ chất của cytochrom P450 (CYP) 3A4

Sự tương quan về mặt lâm sàng của các tương tác có thể xảy ra với các thuốc ức chế enzym còn chưa biết.

Sử dụng đồng thời cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh có thể làm tăng nồng độ dienogest trong huyết tương.

Dùng đồng thời cùng chất ức chế CYP3A4 mạnh ketoconazol làm tăng 2,9 lần diện tích dưới đường cong AUC (0-24h) ở trạng thái ổn định của dienogest. Dùng đồng thời cùng chất ức chế CYP3A4 trung bình erythromycin làm tăng 1,6 lần diện tích dưới đường cong AUC(0-24h) ở trạng thái ổn định của dienogest.

Ảnh hưởng của Zafrilla lên các thuốc khác

Dựa trên các nghiên cứu ức chế *in vitro*, không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng của dienogest với các chuyển hóa quá trung gian enzym cytochrom P450 của các thuốc khác.

Tương tác với thức ăn

Một bữa ăn giàu chất béo được tiêu chuẩn hóa không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của Zafrilla.

Các xét nghiệm

Việc sử dụng các progestogen có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm, bao gồm cả các chỉ số sinh hóa của chức năng gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và thận, nồng độ trong huyết tương của protein mang (chất mang) (ví dụ globulin gắn corticosteroid và các phân mảnh lipid/lipoprotein), các thông số của quá trình chuyển hóa carbohydrat và các thông số của quá trình đông máu và ly giải fibrin.

Nhìn chung, những thay đổi vẫn nằm trong phạm vi giá trị xét nghiệm thông thường.

4.6 Khả năng sinh sản, thời kì mang thai và cho con bú



Thời kỳ mang thai

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

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp trên độc tính sinh sản (xem mục 5.3).

Không được sử dụng Zafrilla trên phụ nữ có thai vì không có nhu cầu điều trị lạc nội mạc tử cung trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không khuyến cáo sử dụng Zafrilla trong thời kỳ cho con bú.

Chưa rõ dienogest có bài xuất vào trong sữa mẹ hay không. Dữ liệu trên động vật cho thấy dienogest bài xuất vào sữa chuột.

Khi phải quyết định ngừng cho con bú hay ngừng sử dụng Zafrilla, cần cân nhắc đến lợi ích của việc cho con bú trên trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

Dựa trên dữ liệu có sẵn, sự rụng trứng bị ức chế ở phần lớn các bệnh nhân trong quá trình điều trị với Zafrilla. Tuy nhiên, Zafrilla không phải là một thuốc tránh thai.

Nếu cần thiết phải tránh thai, nên sử dụng các biện pháp tránh thai không có hormon (xem mục 4.2).

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

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy

Chưa ghi nhận ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy trên những người sử dụng thuốc chứa dienogest.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được trình bày dựa theo MedDRA.

Thuật ngữ MedDRA thích hợp nhất được sử dụng để mô tả một phản ứng cụ thể và các từ đồng nghĩa của phản ứng đó và các tình trạng liên quan.

Các tác dụng không mong muốn xảy ra phổ biến hơn trong những tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng viên nén dienogest 2mg, và giảm dần theo thời gian điều trị. Có những thay đổi trong kiểu chảy máu trong chu kỳ kinh nguyệt như xuất huyết lấm tấm, chảy máu bất thường hoặc vô kinh. Những tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo ở những người dùng viên nén dienogest 2 mg. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất trong quá trình điều trị với viên nén dienogest 2 mg 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 được điều trị với viên nén dienogest 2 mg trải qua sự thay đổi về kiểu chảy máu trong chu kỳ kinh nguyệt. Các kiểu chảy máu trong chu kỳ kinh nguyệt được đánh giá một cách hệ thống bằng việc sử dụng nhật ký của bệnh nhân và được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp đánh giá giai đoạn 90 ngày tham khảo của WHO. Trong vòng 90 ngày đầu điều trị với viên nén dienogest 2 mg, các kiểu chảy máu sau đây đã được ghi nhận (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, ví dụ không thuộc các loại trên (19,7%). Trong giai đoạn tham khảo thứ tư, các kiểu chảy máu sau đây đã được ghi nhận (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, ví dụ không thuộc các loại trên (22,8%). Những thay đổi về các kiểu chảy máu trong chu kỳ kinh nguyệt chỉ thỉnh thoảng mới được ghi nhận như phản ứng bất lợi từ bệnh nhân (xem Bảng các phản ứng có hại dưới đây).

Tần suất của các phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) phân loại theo các hệ cơ quan MedDRA (MedDRA SOCs) báo cáo với viên nén dienogest 2 mg 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 như sau: thường gặp (từ $\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp (từ $\geq 1/1000$ 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 có hại, thử nghiệm lâm sàng pha III, N = 332

Phân loại hệ cơ quan (MedDRA)	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cân	Giảm cân Tăng ngon miệng
Rối loạn tâm thần	Tâm trạng chán nản Rối loạn giấc ngủ Lo lắng Mất ham muốn tình dục Tâm trạng thay đổi	Lo âu Trầm cảm Tâm trạng lâng lâng
Rối loạn trên thần kinh trung ương	Đau đầu Đau nửa đầu	Mất cân bằng hệ thần kinh tự động Rối loạn chú ý
Rối loạn trên mắt		Khô mắt
Rối loạn tai và mê đạo		Ù tai
Rối loạn trên 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 Đầy bụng Nôn mửa	Tiêu chảy Táo bón Khó chịu ở bụng Viêm dạ dày-ruột Viêm ruột



Rối loạn trên da và mô mềm	Trứng cá Rụng tóc	Da khô Tăng tiết mồ hôi Ngứa Rậm lông Gãy móng Gàu Viêm da Tóc tăng trưởng 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 Cảm giác nặng ở chi
Rối loạn trên thận - tiết niệu		Nhiễm trùng đường tiểu
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Khó chịu ở vú Nang buồng trứng Bốc hỏa Chảy máu tử cung, âm đạo, bao gồm ra chảy máu lâm tẩm	Nhiễm nấm candida âm đạo Khô âm hộ, âm đạo Tiết dịch âm đạo Đau vùng chậu Viêm teo âm hộ, âm đạo 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 Cáu gắt	Phù

Giảm mật độ xương

Trong một nghiên cứu lâm sàng không đối chứng trên 111 thanh thiếu niên nữ (12 đến < 18 tuổi) được điều trị với viên nén dienogest 2 mg, 103 bệnh nhân được đo mật độ xương. Khoảng 72% những người tham gia nghiên cứu này có mật độ xương thắt lưng (L2-L4) giảm sau 12 tháng sử dụng (xem mục 4.4).

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ trong quá trình dùng thuốc

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

4.9 Quá liều và xử trí

Các nghiên cứu độc tính cấp thực hiện trên dienogest đã không chỉ ra nguy cơ ảnh hưởng có hại 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. Liều hàng ngày 20-30 mg dienogest (mức liều cao hơn 10 đến 15 lần so với Zafrilla) trong 24 tuần sử dụng được dung nạp rất tốt.



5. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: các hormon sinh dục và chất điều biến của hệ sinh dục, progestogen, mã ATC: G03DB08

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

Dienogest tác động trên lạc 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 sử dụng liên tục, dienogest tạo ra một môi trường nội tiết giảm estrogen, tăng progesteron gây phản ứng màng rụng ban đầu của mô nội mạc tử cung, tiếp theo là teo những tổn thương nội mạc.

Dữ liệu về hiệu quả

Hiệu quả vượt trội của viên nén dienogest 2 mg so với giả dược đã được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 3 tháng bao gồm 198 bệnh nhân lạc nội mạc tử cung. Đau vùng chậu liên quan đến lạc nội mạc tử cung được đo trên thang điểm VAS (Visual Analog Scale) (0-100 mm). Sau 3 tháng điều trị với viên nén dienogest 2 mg, đã chứng minh sự 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 mức ban đầu (giảm trung bình = $27,4$ mm $\pm 22,9$).

Sau 3 tháng điều trị, 37,3% bệnh nhân dùng viên nén dienogest 2 mg (giả dược: 19,8%) có tỷ lệ giảm đau vùng chậu liên quan đến lạc nội mạc tử cung lớn hơn hoặc bằng 50% mà không làm tăng có ý nghĩa thuốc giảm đau dùng đồng thời; 18,6% bệnh nhân dùng viên nén dienogest 2 mg (giả dược: 7,3%) có giảm ở mức 75% trở lên các cơn đau vùng chậu do lạc nội mạc tử cung mà không làm tăng có ý nghĩa thuốc giảm đau dùng kèm.

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.

Kết quả nghiên cứu đối chứng với giả dược được củng cố bởi kết quả thu được trong một nghiên cứu đối chứng với thuốc chứa hoạt chất chủ vận GnRH kéo dài 6 tháng bao gồm 252 bệnh nhân bị lạc nội mạc tử cung.

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

Trong một nghiên cứu nhỏ ($n=8$ mỗi nhóm liều), liều hàng ngày 1 mg dienogest đã cho thấy gây ra tình trạng ức chế phóng noãn sau 1 tháng điều trị. Viên nén dienogest 2 mg chưa được thử nghiệm về hiệu quả tránh thai trong các nghiên cứu lớn hơn.



Dữ liệu về độ an toàn

Nồng độ estrogen nội sinh chỉ bị ức chế ở mức độ trung bình trong khi điều trị với viên nén dienogest 2 mg.

Hiện nay, dữ liệu dài hạn trên mật độ xương (BMD) và nguy cơ gãy xương trên người sử dụng viên nén dienogest 2 mg chưa sẵn có. BMD được đánh giá trên 21 bệnh nhân trưởng thành trước và sau 6 tháng điều trị với viên nén dienogest 2 mg và mật độ xương trung bình không bị giảm. Trong 29 bệnh nhân được điều trị bằng leuprorelin acetat (LA), mức giảm trung bình được ghi nhận là $4,04\% \pm 4,84$ sau cùng một giai đoạn (delta giữa các nhóm = $4,29\%$; $95\%CI: 1,93 - 6,66$; $p < 0,0003$).

Không có những thay đổi đáng kể trên các thông số xét nghiệm tiêu chuẩn (bao gồm huyết học, sinh hóa máu, các enzym gan, các lipid và HbA1C) được quan sát thấy trong quá trình điều trị với viên nén dienogest 2 mg lên đến 15 tháng ($n=168$).

Tính an toàn trên thanh thiếu niên

Tính an toàn của viên nén dienogest 2 mg 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 nữ (12 đến < 18 tuổi) được chẩn đoán xác định hoặc có nghi ngờ trên lâm sàng lạc nội mạc tử cung. Thay đổi tương đối trung bình về mật độ xương thất 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 theo dõi mật độ xương được thực hiện 6 tháng sau khi kết thúc điều trị cho thấy mật độ xương tăng tới $-0,6\%$.

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

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

Chuyển hóa

Dienogest được chuyển hóa hoàn toàn bởi những con đường đã biết của chuyển hóa steroid, 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 tham gia vào quá trình chuyển hóa của dienogest. Các chất chuyển hóa được bài xuất rất nhanh chóng, do vậy, dienogest dạng không đổi là phần chiếm chủ yếu trong huyết tương.

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



Thải trừ

Nồng độ trong huyết thanh của dienogest giảm theo 2 pha. Pha cuối cùng được đặc trưng bởi một nửa đời thải trừ khoảng 9-10 giờ. Dienogest được bài xuất dưới dạng các chất chuyển hóa qua nước tiểu và phân với một tỷ lệ khoảng 3:1 sau khi uống liều 0,1 mg/kg. Nửa đời thải trừ của quá trình bài xuất chất chuyển hóa trong nước tiểu là 14 giờ. Sau khi uống thuốc, khoảng 86% liều dùng được thải trừ trong vòng 6 ngày, phần lớn lượng này được bài xuất 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 tăng khoảng 1,24 lần sau khi đạt được trạng thái ổn định sau 4 ngày điều trị. Dược động học của dienogest sau khi dùng liều lặp lại của Zafrilla có thể được dự đoán từ dược động học liều duy nhất.

Dược động học trên các quần thể đặc biệt

Viên nén dienogest 2 mg chưa được nghiên cứu cụ thể trên bệnh nhân suy thận.
Viên nén dienogest chưa 2 mg được nghiên cứu cụ thể trên bệnh nhân suy gan.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt trên người dựa trên các nghiên cứu quy ước của 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 hormon.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Tiêu chuẩn chất lượng thuốc

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

6.2 Tương kỵ

Không áp dụng.

6.3 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

6.5 Quy cách đóng gói

Viên nén Zafrilla 2 mg được đóng gói trong vỉ PVC//Al cứng, màu xanh lá và đóng gói trong hộp carton.

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén.

6.6 Cảnh báo đặc biệt về bảo quản

Không có yêu cầu đặc biệt.



7. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

Gedeon Richter Plc.

Gyümroi út 19-21.,

Budapest, 1103, Hungary.

8. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM

Gedeon Richter Plc.

Gyümroi út 19-21.,

Budapest, 1103, Hungary.

9. NGÀY XEM XÉT LẠI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG:

Tháng 12 năm 2020.