



Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

DT

HB-Seite

Abzugsrichtung

Charge/Batch = LOT
Herstelldatum/Manufacturing Date = MFD
Verfalldatum/Expiry Date = EXP

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin			
PZ/pmdr.:	8682E-3	Stoffnr./item-no:	83976853
Code-Nr./code-no.:	0	Mandant/client:	Weimar
Bezeichnung/name:	AI-FOIL Progynova 2MG SCT VN/-/BPH	Aufmachung/country:	VN/-/BPH
Farbauszug/color separation: Ansicht auf HB-Seite			
kontur schwarz/black			
alle Farben/all colors:			
kontur schwarz/black			
Version vom/version from:		Datum/date:	
12.03.14 16:15:58		genehmigt/approved:	
Gerd Freithofer			

R_x Thuốc bán theo đơn



Progynova®

Estradiol valerate 2mg

Viên nén bao

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Thành phần

Hoạt chất: Mỗi viên nén bao đường màu xanh đến xanh nhạt có chứa 2mg Estradiol valerate

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, povidon 25000, talc, magnesi stearat, sucrose, povidon 700 000, macrogol 6000, calcium carbonat, sáp montan glycol, glycerol 85%, titanium dioxid, indigo carmin.

Mô tả sản phẩm

Viên bao

Chỉ định

Liệu pháp hormon thay thế (HRT) được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng thiếu estrogen do mãn kinh tự nhiên hoặc giảm năng tuyến sinh dục.

Ngăn ngừa loãng xương ở thời kỳ sau mãn kinh.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc tránh thai hormon nên được ngừng sử dụng khi HRT được bắt đầu và bệnh nhân nên được tư vấn sử dụng các biện pháp tránh thai không hormon, nếu cần.

Cách sử dụng Progynova

Bệnh nhân đã cắt bỏ tử cung: có thể dùng thuốc vào bất cứ lúc nào.

Nếu bệnh nhân có tử cung còn nguyên vẹn và vẫn còn có kinh nguyệt, nên bắt đầu điều trị theo chế độ kết hợp Progynova và progestogen trong vòng 5 ngày đầu tiên của chu kỳ (Xem mục *Điều trị kết hợp*).

Các bệnh nhân đã hết kinh hoặc có vòng kinh không đều hoặc các bệnh nhân sau mãn kinh có thể bắt đầu điều trị theo chế độ kết hợp bất cứ lúc nào (Xem mục *Điều trị kết hợp*), cần loại trừ khả năng có thai trong thời gian điều trị.

Chuyển từ điều trị với các liệu pháp thay thế hormon khác (theo chu kỳ, dùng liên tục hoặc dùng kết hợp liên tục).

Những phụ nữ thay đổi từ phác đồ điều trị HRT khác nên sử dụng hết liều điều trị trước khi bắt đầu sử dụng Progynova.

Liều dùng

Một viên Progynova màu xanh 2,0 mg, uống hằng ngày.

Cách dùng

Vi Progynova 28 viên:

Mỗi vỉ gồm 28 viên cho 28 ngày điều trị. Điều trị liên tục, có nghĩa là sau khi dùng hết vỉ cũ, dùng tiếp vỉ mới mà không có thời gian nghỉ.

Chế độ dùng kết hợp

Ở những phụ nữ còn nguyên vẹn tử cung, nên điều trị kết hợp một loại progestogen thích hợp trong 10-14 ngày, mỗi chu kỳ 4 tuần (chế độ HRT liên tục hoặc theo chu kỳ) hoặc uống đồng thời progestogen với mỗi viên chứa estrogen (chế độ HRT phối hợp liên tục).

Để điều trị thành công, bác sĩ phải tìm cách giải thích để bệnh nhân hiểu cách dùng phối hợp và đảm bảo bệnh nhân tuân thủ chế độ điều trị kết hợp đã khuyến cáo.

Cách uống thuốc: nuốt nguyên viên với một ít nước.

Nên uống thuốc vào một thời gian cố định hàng ngày.

Quên uống thuốc

Trong trường hợp quên uống thuốc, cần uống ngay viên thuốc quên đó càng sớm càng tốt. Nếu hơn 24 giờ, không uống viên thuốc đã quên. Nếu quên uống vài viên thuốc, xuất huyết bất thường có thể xảy ra.

Thông tin thêm về các nhóm đối tượng đặc biệt

► Trẻ em và trẻ vị thành niên

Progynova không được chỉ định cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

► Bệnh nhân cao tuổi

Không có dữ liệu cho thấy cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Ở những phụ nữ từ 65 tuổi trở lên xin xem mục “Cảnh báo và thận trọng”.

► Bệnh nhân suy gan

Chưa có nghiên cứu riêng cho bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định Progynova ở những phụ nữ bị suy gan nặng (xem mục *Chống chỉ định*).

► Bệnh nhân suy thận

Chưa có nghiên cứu riêng cho bệnh nhân suy thận. Dữ liệu hiện có không gợi ý đến sự cần thiết phải điều chỉnh liều ở nhóm đối tượng này.

Chống chỉ định

Không được sử dụng HRT cho các trường hợp dưới đây. Cần dừng thuốc ngay nếu xuất hiện bất kỳ hiện tượng nào được ghi dưới đây trong thời gian điều trị:

- Phụ nữ có thai và đang cho con bú.
- Chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân
- Có, đã có hoặc nghi ngờ ung thư vú
- Có hoặc nghi ngờ có khối u ở tử cung lành tính hoặc ác tính, do ảnh hưởng của các hormon sinh dục.
- Hiện tại hoặc có tiền sử bị u gan (lành hoặc ác tính)
- Các bệnh gan nặng.
- Huyết khối động mạch tiến triển (như nhồi máu cơ tim, đột quỵ)
- Huyết khối tĩnh mạch sâu tiến triển, nghẽn mạch huyết khối hoặc có tiền sử mắc các bệnh này
- Nguy cơ cao mắc huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch.
- Tăng triglyceride máu nặng
- Có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị, cần cân nhắc các điều kiện và nguy cơ được liệt kê dưới đây để quyết định về lợi ích cũng như rủi ro khi điều trị cho từng bệnh nhân.

Khi đang điều trị bằng liệu pháp này, **cần ngưng thuốc ngay lập tức** nếu phát hiện chống chỉ định hoặc khi xuất hiện các tình trạng dưới đây:

- Xuất hiện đau nửa đầu hoặc thỉnh thoảng hay thường xuyên đau đầu nghiêm trọng xuất hiện lần đầu hoặc các tiền triệu khác báo trước nguy cơ tắc mạch não.
- Sự tái phát của bệnh vàng da tắc mật hoặc ngứa do tắc mật xuất hiện lần đầu tiên khi đang mang thai hoặc sử dụng các Steroid sinh dục trước đây.
- Có triệu chứng hoặc nghi ngờ tắc mạch.

Trong trường hợp các nguy cơ này xuất hiện lần đầu hoặc diễn tiến nặng hơn, cần phân tích lợi ích cũng như nguy cơ của liệu pháp đồng thời cân nhắc khả năng ngừng sử dụng liệu pháp hormon thay thế.

Cần cân nhắc tới khả năng tăng cộng hợp nguy cơ huyết khối ở những phụ nữ có đồng thời nhiều yếu tố nguy cơ hoặc có một yếu tố nguy cơ ở mức độ nặng. Điều này sẽ nghiêm trọng hơn nhiều chứ không chỉ đơn giản là tổng của các yếu tố nguy cơ. Không áp dụng trị liệu thay thế hormon (HRT) cho những trường hợp nguy cơ vượt trội lợi ích.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Cả hai nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng HRT có thể liên quan đến sự tăng nguy cơ phát triển bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), ví dụ như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi.

Cần thảo luận với bệnh nhân, cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ khi kê đơn trị liệu thay thế hormone ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch (VTE).

Các yếu tố nguy cơ chủ yếu của VTE gồm có tiền sử bản thân, tiền sử gia đình (nếu người có quan hệ huyết thống trực tiếp bị VTE ở tuổi tương đối trẻ chứng tỏ có yếu tố di truyền) và béo phì trầm trọng. Nguy cơ VTE cũng tăng cùng với tuổi tác. Không có đồng thuận về ảnh hưởng của giãn mạch trong VTE.

Nguy cơ bị VTE có thể tăng tạm thời khi bệnh nhân bất động kéo dài, phẫu thuật sau chấn thương hoặc đại phẫu theo chương trình hoặc chấn thương lớn. Tùy thuộc vào tính chất từng trường hợp và thời gian bất động, cần cân nhắc tạm thời ngừng HRT.

Thuyên tắc huyết khối động mạch

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn đã được tiến hành kết hợp Estrogen liên hợp (CEE) với Medroxyprogesterone Acetate (MPA), loại hormone được sử dụng trong liệu pháp hormone thay thế cho thấy khả năng tăng nguy cơ bệnh mạch vành (CHD) có thể tăng nhẹ trong năm đầu tiên sử dụng, sau đó không cho bất kỳ lợi ích nào. Thử nghiệm lâm sàng với CEE đơn thuần cho thấy khả năng giảm tỉ lệ CHD ở phụ nữ trong độ tuổi từ 50-59 và hoàn toàn không có lợi ích đối với tổng số người tham gia thử nghiệm. Một kết quả nữa là, trong hai thử nghiệm lâm sàng với CEE sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với MPA nguy cơ đột quỵ tăng từ 30% đến 40%. Người ta chưa xác định được rằng liệu những phát hiện này có liên quan đến các chế phẩm hormone thay thế khác không dùng theo đường uống hay không.

Các bệnh của túi mật

Estrogen được cho là làm tăng nguy cơ hình thành sỏi mật. Một số phụ nữ có khả năng mắc các bệnh về túi mật trong thời gian sử dụng liệu pháp Estrogen.

Chứng mất trí

Các thử nghiệm lâm sàng với các chế phẩm có chứa CEE cho thấy rất ít bằng chứng tăng nguy cơ mất trí nếu bắt đầu sử dụng liệu pháp hormone này ở những phụ nữ trên 65 tuổi. Nguy cơ này có thể giảm nếu điều trị được bắt đầu trong giai đoạn đầu của thời kỳ mãn kinh. Liệu những phát hiện này có liên quan đến các chế phẩm hormone thay thế khác hay không.

Các khối u

Ung thư vú

Theo dõi các nghiên cứu và triệu chứng trên lâm sàng cho thấy nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán xác định tăng lên đối với những phụ nữ đã sử dụng liệu pháp thay thế hormone trong vài năm.

Đánh giá tổng quát nguy cơ tương quan của ung thư vú được xác định trên hơn 50 nghiên cứu dịch tễ học cho thấy phần lớn nguy cơ được ghi nhận từ yếu tố nguy cơ từ 1 đến 2.

Các nguy cơ tương quan tăng theo thời gian điều trị và có thể thấp hơn hoặc không tăng nếu điều trị bằng các sản phẩm chỉ chứa Estrogen.

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên cỡ mẫu lớn trên CEE đơn thuần hoặc kết hợp với MPA cho thấy nguy cơ tương ứng là 0,77 (Khoảng tin cậy 95% CI; 0,59-1,01) hoặc 1,24 (95% CI; 1,01- 1,54) sau 6 năm sử dụng liệu pháp hormone thay thế. Người ta cũng không biết liệu nó có đúng với các chế phẩm thay thế hormone khác hay không.

Sự tăng lên này mất đi trong một vài năm sau khi ngưng sử dụng HRT.

Ung thư buồng trứng

Ung thư buồng trứng ít phổ biến hơn ung thư vú.

Một phân tích meta từ 52 nghiên cứu dịch tễ học báo cáo rằng nguy cơ chung được chẩn đoán của ung thư buồng trứng tăng nhẹ trên những người sử dụng HRT so với những phụ nữ chưa bao giờ sử dụng HRT (nghiên cứu tiên cứu: RR 1,20, 95% CI 1,15-1,26; phân tích gộp: RR 1,14, 95% CI 1,10-1,19). Trên những phụ nữ sử dụng HRT, nguy cơ ung thư buồng trứng tăng cao hơn (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56).

Sự liên quan giữa nguy cơ ung thư buồng trứng và HRT không được quan sát thấy trên những nghiên cứu có đối chứng. Ví dụ Woenzym's Health Initiative (WHI).

Ngoài ra, ảnh hưởng của thời gian sử dụng thuốc chưa có bằng chứng nhất quán, nhưng nguy cơ có thể tăng lên khi sử dụng dài hạn (vài năm).

HRT làm tăng mật độ của hình ảnh chụp tia X quang tuyến vú. Trong một vài trường hợp, điều này có thể làm ảnh hưởng đến sự phát hiện ung thư vú từ hình ảnh chụp tia X quang.

Ung thư nội mạc tử cung:

Sử dụng lâu dài Estrogen làm gia tăng nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung hoặc ung thư nội mạc tử cung. hormonhormonU gan

Trong một số hiếm trường hợp đã gặp u lành tính ở gan và hiếm hơn nữa là gặp u ác tính của gan sau khi sử dụng các chế phẩm có chứa hormon có thành phần giống với Progynova. Trong một vài trường hợp cá biệt, có thể xảy ra xuất huyết trong ổ bụng đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Các bệnh lý khác:

Mối liên hệ giữa việc sử dụng HRT và bệnh tăng huyết áp trên lâm sàng chưa được xác định. Hiện tượng tăng nhẹ huyết áp ở những phụ nữ sử dụng HRT cũng đã được báo cáo. Thường hiếm khi có biểu hiện trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu trong một số trường hợp các dấu hiệu tăng huyết áp trên lâm sàng kéo dài liên tục trong thời gian sử dụng HRT, có thể phải ngưng sử dụng thuốc.

Các rối loạn chức năng gan không trầm trọng, bao gồm cả tăng bilirubin máu như hội chứng Dubin-Johnson hoặc hội chứng Rotor, cần phải theo dõi chặt chẽ và kiểm tra chức năng gan định kỳ. Trong trường hợp các chỉ số về chức năng gan tăng lên, nên ngưng sử dụng HRT.

Đối với những phụ nữ có chỉ số Triglyceride tăng ở mức độ vừa phải cần đặc biệt theo dõi. Việc sử dụng HRT đối những phụ nữ này có thể làm tăng thêm chỉ số Triglyceride, có thể gây nguy cơ viêm tuy cấp.

Mặc dù sử dụng HRT có thể ảnh hưởng đến sự đề kháng insulin ở ngoại vi và độ dung nạp Glucose, nhìn chung không cần điều chỉnh liều dùng của các thuốc điều trị tiểu đường trong thời gian sử dụng HRT. Tuy nhiên những phụ nữ mắc bệnh tiểu đường cần được theo dõi cẩn thận trong thời gian sử dụng HRT.

Một số trường hợp có thể xuất hiện kích thích Estrogen không mong muốn trong thời gian sử dụng HRT như chảy máu tử cung bất thường. Chảy máu âm đạo bất thường hoặc dai dẳng trong quá trình điều trị thì phải đánh giá tình trạng của nội mạc tử cung.

Kích thích của tử cung có thể tăng lên do tác dụng của Estrogen. Nếu xuất hiện dấu hiệu này, nên ngưng sử dụng HRT.

Nếu bệnh lạc nội mạc tử cung xuất hiện trở lại trong thời gian điều trị thì nên ngưng sử dụng HRT.

Cần theo dõi y tế chặt chẽ (bao gồm cả định kỳ kiểm tra nồng độ prolactin) ở những bệnh nhân bị u tiết prolactin

Hiện tượng sạm da thường rất hiếm khi xảy ra, thường gặp ở những bệnh nhân có tiền sử sạm da trong thai kỳ. Những phụ nữ có xu hướng bị sạm da nên tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím trong thời gian sử dụng HRT.

Các dấu hiệu sau đây cũng đã được báo cáo là có thể xảy ra hoặc trở nên xấu đi khi sử dụng HRT. Tuy nhiên, nó không cho thấy có sự liên quan rõ ràng đến việc sử dụng HRT, những phụ nữ này cần được theo dõi chặt chẽ trong thời gian sử dụng HRT:

- Động kinh
- Các bệnh lành tính ở vú
- Hen phế quản
- Đau nửa đầu
- Porphyrin niệu
- Loãng xương
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Múa vờn nhẹ

Ở những phụ nữ mắc bệnh phù mạch do di truyền, estrogen ngoại sinh có thể gây ra hoặc làm tăng các triệu chứng phù mạch.

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

Chú ý: Thông tin về các thuốc dùng kèm nên được thông báo để xác định các tương tác có thể xảy ra.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên Progynova

Các tương tác có thể xảy ra với các thuốc gây cảm ứng enzym làm tăng độ thanh thải của các hormon sinh dục và có thể làm thay đổi sự ra máu kinh và/hoặc giảm tác dụng điều trị.

Các chất làm tăng độ thanh thải của hormon sinh dục (giảm bớt tác dụng do thuốc gây cảm ứng enzym), ví dụ: phenytoin, barbiturat, primidon, carbamazepin, rifampicin, ngoài ra còn có thể bao gồm oxcarbazepin, topiramat, felbamat và griseofulvin và các chế phẩm có chứa thảo dược St.John's.

Cảm ứng enzym có thể được quan sát sau vài tuần điều trị.

Tác dụng cảm ứng enzym lớn nhất của thuốc này được nhận thấy trong vài tuần và có thể kéo dài đến khoảng 4 tuần sau khi ngừng thuốc.

Các hoạt chất có ảnh hưởng đa dạng lên độ thanh thải của các hormon sinh dục.

Khi sử dụng đồng thời với các hormon sinh dục, nhiều chất ức chế HIV/HCV protease và ức chế quá trình sao chép ngược không nucleosid có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ estrogen huyết tương. Những thay đổi này có thể liên quan về mặt lâm sàng trong một số trường hợp.

Các hoạt chất làm giảm độ thanh thải của hormon giới tính (enzyme ức chế).

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình như các chất kháng nấm azole (ví dụ: Fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolid (ví dụ: Clarithromycin, erythromycin), diltiazem và nước bưởi có thể tăng nồng độ estrogen huyết tương.

Các hoạt chất phải trải qua quá trình liên hợp (ví dụ paracetamol) có thể làm tăng khả dụng sinh học của estradiol bằng khả năng ức chế cạnh tranh của hệ thống liên hợp trong quá trình hấp thu.

Tương tác với rượu

Sử dụng rượu trong quá trình điều trị HRT có thể dẫn đến tăng lượng estradiol tuần hoàn.

Tương tác với các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng:

Sử dụng các steroid sinh dục có thể ảnh hưởng lên các kết quả của một số xét nghiệm cận lâm sàng.

Sử dụng các steroid sinh dục có thể ảnh hưởng tới các chỉ số sinh hóa ví dụ gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và chức năng thận, hàm lượng của các protein (chất vận chuyển) trong huyết tương như các globulin gắn kết với Corticosteroids và thành phần Lipid/ Lipoprotein, các chỉ số chuyển hoá Carbohydrate, chỉ số về đông máu và tan sợi huyết. Các thay đổi này thường duy trì trong mức giới hạn cận lâm sàng bình thường.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

Không dùng liệu pháp thay thế hormon cho phụ nữ có thai và cho con bú. Nếu có thai trong thời gian sử dụng Progynova, nên ngừng điều trị ngay lập tức.

Một lượng nhỏ các hormon sinh dục được bài xuất vào trong sữa mẹ.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Chưa quan sát được ảnh hưởng nào lên khả năng lái xe và vận hành máy móc trong quá trình sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau được ghi chép lại trên những người sử dụng Progynova và các thuốc HRT đường uống khác.

U tân sinh lành tính, ác tính và không xác định

Ung thư vú*, ung thư nội mạc tử cung*.

Rối loạn hệ thống miễn dịch.

Phản ứng quá mẫn, Đợt cấp của phù mạch di truyền.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin trầm trọng hơn, tăng hay giảm cân, tăng sự thèm ăn, giảm dung nạp carbohydrat.

Rối loạn tâm thần.

Các triệu chứng lo lắng / trầm cảm, giảm hoặc tăng ham muốn tình dục.

Rối loạn hệ thần kinh.

Đau nửa đầu, nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, múa giật, đột quỵ *.

Rối loạn mắt.

Rối loạn thị giác, giảm dung nạp với kính áp tròng.

Rối loạn tim

Đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim *.

Rối loạn mạch máu.

Tăng huyết áp, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch *

Rối loạn tiêu hóa.

Rối loạn tiêu hóa, đau bụng, nôn, buồn nôn, phình hơi, đầy hơi.

Rối loạn gan mật.

Bệnh túi mật bao gồm ứ mật.

Rối loạn da và các mô dưới da.

Phát ban, các rối loạn da khác nhau (bao gồm ngứa, chàm, mày đay, mụn, rậm lông, rụng tóc, hồng ban nodosum, hồng ban đa dạng, xuất huyết phát ban, xạm da (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết.

Chuột rút cơ bắp, đau chân.

Rối loạn thân và tiết niệu.

Triệu chứng giống viêm bàng quang.

Rối loạn hệ sinh dục và tuyến vú.

Tăng kích thước của u xơ tử cung, candida âm đạo, loét cổ tử cung, các thay đổi trong quá trình chảy máu âm đạo và chảy máu bất thường hoặc chảy thành dòng, chảy máu đột biến, chảy đốm máu (chảy máu bất thường thường giảm khi tiếp tục được điều trị), thống kinh,

Những thay đổi trong chất tiết âm đạo, hội chứng giống tiền kinh nguyệt, chất tiết ở vú, căng tức vú, lan rộng hoặc đau.

Rối loạn chung và tại vị trí sử dụng.

Phù nề.

Các phản ứng phụ khác đã được báo cáo.

Mất trí nhớ có thể xảy ra ở độ tuổi trên 65 (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

* Xin vui lòng xem thêm thông tin bên dưới.

Nguy cơ ung thư vú.

- Nguy cơ bị chẩn đoán ung thư vú tăng lên đến 2 lần được báo cáo ở phụ nữ dùng liệu pháp kết hợp estrogen và progestagen trong hơn 5 năm.
- Bất kỳ nguy cơ nào bị tăng lên trên những người dùng liệu pháp estrogen đơn độc là thấp hơn đáng kể so với những người dùng kết hợp estrogen và progestagen.
- Mức độ nguy cơ phụ thuộc vào thời gian sử dụng (xem mục Cảnh báo và thận trọng).
- Kết quả của thử nghiệm có đối chứng giả được ngẫu nhiên lớn nhất (nghiên cứu WHI và nghiên cứu dịch tễ học (MWS) được trình bày dưới đây.

Million Women Study- nguy cơ ung thư vú được đánh giá tăng thêm sau 5 năm sử dụng thuốc.

Tuổi	Các trường hợp tăng thêm trên 1000 người không sử dụng HRT trong hơn 5 năm ^a	Tỉ lệ nguy cơ & 95% CI ^b	Các trường hợp tăng thêm trên 1000 người sử dụng hơn 5 năm (95% CI)
HRT Oestrogen đơn độc			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Kết hợp oestrogen-progestagen			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

^a Thực hiện trên tỉ lệ mắc bệnh nền ở những nước phát triển.

^b Tỉ lệ nguy cơ tổng thể. Tỉ lệ nguy cơ không hằng định nhưng sẽ tăng lên nếu tăng thời gian sử dụng.

Chú ý: Do nguy cơ mắc bệnh tăng thêm của ung thư vú khác nhau giữa các nước EU, số lượng của các trường hợp ung thư vú tăng thêm khác nhau giữa các nước EU, số lượng các trường hợp tăng thêm của ung thư vú sẽ thay đổi theo tỉ lệ.

Nghiên cứu US WHI - nguy cơ ung thư vú tăng lên sau 5 năm sử dụng thuốc.

Tuổi	Tỉ lệ mắc bệnh trên 1000 phụ nữ sử dụng giả được trong hơn 5 năm	Tỉ lệ nguy cơ & 95% CI	Các trường tăng thêm trên 1000 người sử dụng trong hơn 5 năm (95% CI)
CEE Oestrogen đơn độc			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ^a
CEE + MPA oestrogen và progestagen ^b			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

^a Nghiên cứu WHI trên phụ nữ không có tử cung, kết quả cho thấy không tăng nguy cơ của ung thư vú.

^b Khi các phân tích được giới hạn trên những phụ nữ không sử dụng HRT trước đó, không có nguy cơ tăng lên rõ ràng trong 5 năm đầu điều trị. Sau 5 năm, nguy cơ tăng lên hơn so với những người không sử dụng.

Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung

Phụ nữ sau mãn kinh có tử cung

Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung khoảng 5 trên 1000 phụ nữ có tử cung không sử dụng HRT.

Trên những phụ nữ có tử cung, sử dụng HRT chỉ bao gồm oestrogen không được khuyến cáo bởi vì nó làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Phụ thuộc vào thời gian sử dụng và liều của oestrogen, sự gia tăng nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung trong các nghiên cứu dịch tễ thay đổi từ 5 đến 55 trên 1000 phụ nữ tuổi từ 50 đến 65. Thêm progestogen vào phác đồ chỉ có oestrogen trong ít nhất 12 ngày mỗi chu kỳ có thể ngăn ngừa sự tăng nguy cơ này. Trong nghiên cứu Million Women Study, sử dụng 5 năm HRT kết hợp (tuần tự hoặc liên tục) không làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung (RR 1,0 (0,8 – 1,2)).

Ung thư buồng trứng

Sử dụng dài hạn HRT oestrogen đơn độc và kết hợp oestrogen – progestogen liên quan đến sự tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng. Trong nghiên cứu Million Women Study, 5 năm sử dụng HRT làm tăng 1 trường hợp cứ mỗi 2500 người sử dụng.

Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch

HRT liên quan đến sự tăng nguy cơ tương đối của phát triển huyết khối tĩnh mạch (VTE) 1,3 – 3 lần, ví dụ: huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc nghẽn phổi. Các biến chứng này phổ biến hơn trong năm đầu tiên sử dụng HRT (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Kết quả của nghiên cứu WHI được thể hiện dưới đây:

Nghiên cứu WHI- nguy cơ tăng lên của huyết khối tĩnh mạch khi sử dụng thuốc hơn 5 năm

Tuổi	Tỉ lệ mắc bệnh trên 1000 phụ nữ sử dụng giả được trong hơn 5 năm	Tỉ lệ nguy cơ & 95% CI	Các trường tăng thêm trên 1000 người sử dụng trong hơn 5 năm (95% CI)
Oestrogen đường uống đơn độc ^a			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kết hợp đường uống oestrogen và progestagen			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

^a Nghiên cứu trên phụ nữ không có tử cung

Nguy cơ bệnh động mạch vành

Nguy cơ bệnh động mạch vành tăng nhẹ trên những bệnh nhân sử dụng kết hợp HRT oestrogen – progestogen trên bệnh nhân hơn 60 tuổi (Xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Nguy cơ đột quỵ thiếu máu cục bộ

Sử dụng phác đồ đơn độc oestrogen và phối hợp oestrogen – progestogen liên quan đến việc tăng nguy cơ tăng tương đối lên tới 1,5 lần. Nguy cơ của đột quỵ xuất huyết không tăng lên khi sử dụng HRT.

Nguy cơ tương đối không liên quan đến tuổi hoặc thời gian sử dụng, nhưng nguy cơ nền phụ thuộc mạnh vào tuổi, nguy cơ tổng thể của đột quỵ trên những phụ nữ người sử dụng HRT sẽ tăng lên theo tuổi (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Nghiên cứu WHI- nguy cơ tăng lên của huyết khối tĩnh mạch^a khi sử dụng thuốc hơn 5 năm

Tuổi	Tỉ lệ mắc bệnh trên 1000 phụ nữ sử dụng giả được trong hơn 5 năm	Tỉ lệ nguy cơ & 95% CI	Các trường tăng thêm trên 1000 người sử dụng trong hơn 5 năm (95% CI)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

^a: Không có sự khác biệt giữa đột quỵ thiếu máu cục bộ và xuất huyết.

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

Quá liều và cách xử lý

Các nghiên cứu về độc tính cấp không cho thấy nguy cơ gây nên các tác dụng ngoại ý cấp tính khi sử dụng quá liều điều trị thông thường hàng ngày. Quá liều có thể gây buồn nôn và nôn và chảy máu trên vảy bệnh nhân. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần điều trị triệu chứng.

Đặc điểm dược lý học

Đặc điểm dược lực học

Estrogen có trong Progynova là Estradiol valerate, một tiền chất của 17 β -estradiol tự nhiên trong cơ thể người. Trong quá trình sử dụng Progynova, buồng trứng không bị ức chế và sự sản xuất các hormon nội sinh không bị ảnh hưởng nhiều.

Trong thời kỳ mãn kinh, sự suy giảm và mất hẳn quá trình sản xuất estradiol của buồng trứng có thể dẫn đến thay đổi nhiệt độ cơ thể gây ra các cơn bốc hỏa kèm theo mất ngủ và vã mồ hôi, teo cơ quan niệu sinh dục với hội chứng khô âm đạo, đau khi giao hợp và đi tiểu không kiểm soát. Có một số dấu hiệu tuy không đặc hiệu nhưng cũng nằm trong triệu chứng mãn kinh là đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, dễ nổi cáu, suy nhược thần kinh, giảm năng lực và khả năng tập trung, hay quên, suy giảm khả năng ham muốn tình dục, các hiện tượng đau cơ. Sử dụng liệu pháp thay thế hormon (HRT) sẽ làm giảm các triệu chứng trên do sự thiếu hụt estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

HRT với lượng estrogen vừa đủ trong Progynova làm giảm được sự tiêu xương và làm chậm hoặc ngừng quá trình mất xương sau mãn kinh. Khi ngưng HRT, khối lượng xương giảm ngay lập tức với tỉ lệ tương đương với thời kỳ sau mãn kinh. Không có bằng chứng cho thấy điều trị bằng HRT giữ được khối lượng xương như trong giai đoạn tiền mãn kinh. HRT cũng có ảnh hưởng tốt trên thành phần collagen và độ dày của da, nhờ đó có thể làm chậm quá trình tạo nếp nhăn trên da.

HRT làm thay đổi thành phần lipid: làm giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL- cholesterol và làm tăng lượng HDL-cholesterol và triglyceride. Tác dụng trên chuyển hoá có thể giảm bớt nếu bổ sung progesterone.

Việc bổ sung progesterone vào liệu pháp thay thế estrogen như Progynova trong vòng ít nhất là 10 ngày cho mỗi chu kỳ được khuyến cáo cho phụ nữ còn tử cung nguyên vẹn. Biện pháp này làm giảm bớt nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và tránh được nguy cơ ung thư biểu mô tuyến ở những phụ nữ này. Việc bổ sung progesterone vào HRT không ảnh hưởng đến hiệu quả của estrogen đối với những chỉ định đã được phê duyệt.

Các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu của Hiệp hội Sức khỏe Phụ nữ (WHI) trên Equine Estrogen liên hợp (CEE) kết hợp với MedroxyProgesteron Acetate (MPA) gợi ý nguy cơ tử vong của ung thư đại tràng giảm xuống ở những phụ nữ sau mãn kinh có sử dụng HRT. Trong nghiên cứu của WHI trên liệu

pháp CEE đơn thuần, không có báo cáo về việc giảm các nguy cơ gây bệnh. Tuy nhiên chưa chứng minh được những phát hiện này có liên quan tới các thuốc HRT khác hay không.

Đặc điểm dược động học

Hấp thu

Estradiol valerate được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Ester steroid này được tách thành acid valeric trong quá trình hấp thu và chuyển hóa đầu tiên qua gan. Cùng lúc này, Estradiol trải qua nhiều quá trình chuyển hoá sau đó, như chuyển thành Estrogen, Estriol và Estrone sulfate. Chỉ có khoảng 3% Estradiol trở thành dạng có hoạt tính sinh khả dụng sau khi uống estrogen valerate. Thức ăn không làm ảnh hưởng tới tính sinh khả dụng của Estradiol.

Phân bố

Nồng độ tối đa của Estradiol trong huyết thanh xấp xỉ 15 pg/ml (hoặc 30 pg/mL), thông thường đạt được trong vòng 4-9h sau khi uống. Trong vòng 24h sau khi uống, nồng độ của Estradiol trong huyết thanh giảm xuống còn 8 pg/mL (hoặc 15 pg/ml). Estradiol gắn kết với albumin và gắn kết với globulin gắn kết với hormon sinh dục (SHBG). Phần Estradiol không gắn kết với protein trong huyết thanh vào khoảng 1-1.5% và phần Estradiol gắn kết với SHBG vào khoảng 30-40%.

Thể tích phân bố của Estradiol sau khi tiêm liều đơn đường tĩnh mạch là vào khoảng 1L/kg.

Chuyển hoá:

Sau khi Estradiol valerate ngoại sinh được tách ester, thuốc được chuyển hoá thông qua con đường biến đổi sinh học của Estradiol nội sinh. Estradiol được chuyển hoá chính ở gan, tuy nhiên nó cũng được chuyển hoá ở các cơ quan khác ngoài gan như ruột, thận, hệ xương cơ và các cơ quan đích khác. Những quá trình này tham gia vào quá trình hình thành estrone, estriol, catecholestrogen và các liên kết sulfate và glucuronide, mà có hoạt tính estrogenic yếu hay không có hoạt tính estrogenic.

Đào thải:

Độ thanh thải toàn phần trong huyết thanh của estradiol sau khi dùng một liều đơn theo đường tĩnh mạch, rất khác nhau trong khoảng từ 10 đến 30mL/phút/kg. Một lượng lớn chất chuyển hoá của Estradiol được bài xuất vào trong dịch mật và tham gia vào vòng chu trình gan- ruột.

Sự chuyển hóa của estradiol ở giai đoạn cuối chủ yếu được bài tiết thành dạng sulphat và glucuronides trong nước tiểu.

Trạng thái ổn định

So với khi dùng một liều đơn duy nhất, nồng độ của Estradiol trong huyết tương cao hơn xấp xỉ 2 lần khi dùng nhiều liều liên tiếp. Trung bình, nồng độ của Estradiol thay đổi trong khoảng 15 (hoặc 30pg/ml) (mức tối thiểu) và 30 (hoặc 60 pg/mL) (mức tối đa). Estrone, một chất chuyển hoá ít hoạt tính estrogen, đạt được nồng độ trong huyết thanh cao gấp 8 lần, Estrone sulfate đạt tới nồng độ trong huyết thanh cao hơn khoảng 150 lần. Sau khi ngừng điều trị, nồng độ của Estradiol và Estrone trở về như trước khi điều trị trong vòng 2-3 ngày.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu về độc tính của estradiol hiện đã rõ ràng. Không có thêm dữ liệu nào có liên quan đến việc sử dụng thuốc ngoài các thông tin đã được nói đến trong các phần khác.

Khả năng gây ung thư

Các nghiên cứu độc tính khi dùng liều nhắc lại bao gồm các nghiên cứu về nguy cơ gây ung thư cho thấy không có những nguy cơ đặc biệt nào cho người. Tuy nhiên, nên ghi nhớ rằng các steroid sinh dục có thể thúc đẩy quá trình phát triển của một số loại mô và khối u phụ thuộc hormon.

Khả năng gây nhiễm độc thai nghén/ sinh quái thai

Nghiên cứu về độc tính sinh sản của estradiol valerate cho thấy hoàn toàn không có nguy cơ gây quái thai. Vì sử dụng estradiol valerate không tạo ra các nồng độ estradiol huyết tương bất bình thường về sinh lý nên chế phẩm này không gây nguy hại cho thai nhi.

Khả năng gây đột biến gen

Các nghiên cứu in vitro và in vivo với 17 β -estradiol cho thấy không có bằng chứng về khả năng gây đột biến gen của thuốc.

Tính tương kỵ

Không

Hạn dùng

2 năm kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

Tính chất và dung lượng bao bì đóng gói

Progynova được đóng trong vỉ thuốc có phần phim trong suốt được làm từ Polyvinyl chloride và phần giấy thiếc được làm từ Aluminum.

Hộp 1 vỉ 28 viên

Hướng dẫn sử dụng/tiêu hủy

Không

*Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ*

Sản xuất bởi: DELPHARM LILLE SAS

Parc d'Activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers, CS 50070, 59452 Lys-Lez-Lannoy, Pháp.

Đóng gói bởi: BAYER WEIMAR GmbH und Co. KG,

Dobereiner Strasse 20, Weimar, D-99627CH Đức

Cấp phép bởi: Bayer Pharma AG

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 14/07/2015

Progynova/CCDS12/140715/PI VN01



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

