

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY TIẾP NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc số: **01/QC/2017**

Của: **Văn phòng đại diện Zuellig Pharma Pte., Ltd.**

Địa chỉ: **180-192 Nguyễn Công Trứ, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh**

Điện thoại: **08 3910 2650**

Đăng ký thông tin thuốc: **Ovestin 1mg Tablet**

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0107/17/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **04/05/2017**

Hà Nội, ngày...17...tháng...5...năm 2017

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



Ovestin[®]
estriol

Liệu pháp hormone thay thế

- ❁ Dùng cho các triệu chứng suy giảm estrogen trên phụ nữ sau mãn kinh
- ❁ Điều trị vô sinh do môi trường cổ tử cung không thích hợp
- ❁ Điều trị trước và sau phẫu thuật âm đạo trên phụ nữ sau mãn kinh


4/5/2017

Tài liệu gồm 4 trang, thông tin sản phẩm xem ở trang 2,3,4. Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng.
Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục quản lý dược - Bộ Y tế XXXX/XX/QLD-TT
ngày tháng..... năm
In tài liệu ngày tháng năm 2016

Ovestin
estriol

**Thuốc bán theo đơn.
THÀNH PHẦN**

Mỗi viên thuốc chứa: **Hoạt chất:** Estriol 1 mg.
Tá dược: Amylopectin, Magnesium stearate, Tinh bột khoai tây, Lactose monohydrate.

Viên nén màu trắng, hình tròn, dẹt, có vạch ngang với cạnh vát. Tất cả các viên có chữ "Organon" trên một mặt và mã số trên mặt kia. Viên 1 mg: có chữ DG ở trên và số 7 ở dưới vạch ngang. Vạch ngang chỉ để dễ dàng bẻ viên thuốc cho dễ nuốt và không dùng để chia đôi viên thuốc thành hai liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

- Liệu pháp hormone thay thế (Hormone replacement therapy-HRT) dùng cho các triệu chứng suy giảm estrogen trên phụ nữ sau mãn kinh.
- Vô sinh do môi trường cổ tử cung không thích hợp.
- Điều trị trước và sau phẫu thuật âm đạo trên phụ nữ sau mãn kinh.
- Trợ giúp chẩn đoán trong trường hợp nghi ngờ teo niêm mạc trên phết cổ tử cung.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Ovestin là thuốc chỉ chứa estrogen có thể sử dụng cho phụ nữ còn hoặc không còn tử cung.

Liều dùng:

- Điều trị triệu chứng suy giảm estrogen:
- 4-8 mg/ngày trong những tuần đầu, sau đó giảm liều dần. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Trong trường hợp điều trị dài ngày cho phụ nữ còn tử cung, nên kiểm soát nội mạc tử cung hoặc, dùng đồng thời với một progestagen (xem mục "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt")
- Vô sinh do môi trường cổ tử cung không thích hợp:
- Thông thường là 1-2 mg/ngày vào các ngày 6-15 của vòng kinh. Tuy nhiên, đối với một số bệnh nhân liều thấp 1 mg/ngày là đủ, trong khi một số khác có thể cần đến 8 mg/ngày. Do đó, nên tăng liều hàng tháng cho đến khi đạt được tác dụng tối ưu trên chất nhầy cổ tử cung.
- Điều trị trước và sau phẫu thuật âm đạo trên phụ nữ sau mãn kinh: 4-8 mg/ngày trong 2 tuần trước phẫu thuật; 1-2 mg/ngày trong 2 tuần sau phẫu thuật
- Trợ giúp chẩn đoán trong trường hợp nghi ngờ teo niêm mạc trên phết cổ tử cung: 2-4 mg/ngày trong 7 ngày trước khi xét nghiệm phết cổ tử cung lần kế tiếp.

Khi quên uống một liều, nên uống liều ấy ngay khi nhớ ra, trừ khi đã trễ quá 12 giờ. Trong trường hợp đã trễ quá 12 giờ, nên bỏ qua liều quên uống và uống liều kế tiếp vào thời gian thường lệ.

Cách dùng

Nên uống thuốc với một ít nước hoặc đồ uống khác, tốt nhất là uống hàng ngày vào một thời gian nhất định. Lưu ý tổng liều thuốc dùng mỗi ngày nên được uống vào một lần duy nhất trong ngày (xem mục "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt").

Để bắt đầu và tiếp tục điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất (xem mục "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt").

Trên phụ nữ không dùng HRT hoặc phụ nữ chuyển từ một sản phẩm HRT phối hợp liên tục sang dùng Ovestin, có thể khởi trị Ovestin vào bất kỳ ngày nào. Trên phụ nữ chuyển từ phác đồ HRT theo chu kỳ sang dùng Ovestin, nên bắt đầu điều trị Ovestin sau khi đã kết thúc chu kỳ HRT được một tuần.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Có tiền sử ung thư vú hoặc nghi ngờ ung thư vú
- Đã biết hoặc nghi ngờ có khối u ác tính lệ thuộc estrogen (ví dụ ung thư nội mạc tử cung)
- Xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân
- Tăng sản nội mạc tử cung không được điều trị
- Trước đây hoặc hiện nay bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi)
- Đã biết bệnh lý huyết khối (như thiếu hụt protein C, protein S, hoặc antithrombin, xem Mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng")
- Đang bị hoặc mới gần đây bị bệnh thuyên tắc huyết khối động mạch (ví dụ đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim)

- Bệnh gan cấp tính, hoặc tiền sử bệnh gan mà xét nghiệm chức năng gan chưa trở lại bình thường
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin
- Bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc giảm hấp thu glucose-galactose (xem mục "Thành phần").

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Để điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, chỉ nên bắt đầu dùng HRT khi các triệu chứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Trong tất cả các trường hợp, cần thận trọng đánh giá nguy cơ và lợi ích điều trị ít nhất mỗi năm một lần và chỉ nên tiếp tục sử dụng HRT khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Bằng chứng về nguy cơ liên quan đến HRT trong điều trị mãn kinh sớm còn giới hạn. Do nguy cơ tuyệt đối thấp ở những người phụ nữ trẻ tuổi, tuy nhiên, sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ ở những phụ nữ này có thể có nhiều thuận lợi hơn so với phụ nữ cao tuổi.

Khám tổng quát/tái khám: Trước khi khởi trị hoặc dùng lại HRT, cần hỏi kỹ bệnh sử cá nhân và gia đình. Khám thực thể (bao gồm khám vùng chậu và khám vú), cần được định hướng bởi bệnh sử và bởi các chống chỉ định và những cảnh báo về dùng thuốc. Trong thời gian điều trị, nên kiểm tra sức khỏe định kỳ với tần suất và tính chất thích hợp với từng phụ nữ. Nên hướng dẫn người phụ nữ những thay đổi nào ở vú cần được báo cho bác sĩ hoặc y tá (xem "Ung thư vú" dưới đây). Việc thăm khám, kể cả các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như chụp nhũ ảnh cần được thực hiện theo những chuẩn mực thực hành tầm soát hiện hành, được thay đổi theo nhu cầu lâm sàng của từng bệnh nhân.

Những tình trạng cần theo dõi: Nếu bất kỳ tình trạng nào sau đây đang hoặc đã xảy ra, và/hoặc trở nặng trong khi có thai hoặc trong khi điều trị hormone trước đây, bệnh nhân cần được theo dõi sát. Cũng nên tính đến khả năng các tình trạng này có thể tái diễn hoặc tăng nặng trong khi điều trị với Ovestin, đặc biệt là:

- U cơ trơn (u xơ tử cung) hoặc lạc nội mạc tử cung
- Có bệnh sử, hoặc yếu tố nguy cơ về rối loạn thuyên tắc huyết khối (xem đoạn dưới)
- Có yếu tố nguy cơ mắc khối u lệ thuộc estrogen, ví dụ có thân nhân di truyền bậc một bị ung thư vú
- Tăng huyết áp
- Bệnh gan (ví dụ u tuyến gan)
- Tiểu đường có kèm hoặc không kèm tổn thương mạch máu
- Sỏi mật
- Đau nửa đầu hoặc đau đầu (nặng)
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Tiền sử tăng sản nội mạc tử cung (xem đoạn dưới)
- Động kinh
- Hen suyễn
- Xốp xơ tại

Lý do để ngừng ngay điều trị: Nên ngừng điều trị trong các trường hợp phát hiện thấy có một chống chỉ định và trong các tình huống sau đây:

- Vàng da hoặc suy giảm chức năng gan
- Tăng huyết áp đáng kể
- Mới biểu hiện đau đầu kiểu migraine
- Mang thai

Tăng sản nội mạc tử cung và ung thư: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sử dụng liều hàng ngày chia nhiều lần và sử dụng liều estriol cao kéo dài (hơn 8 mg mỗi ngày) có thể dẫn đến kích thích nội mạc tử cung. Ngoài ra, một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị estriol đường uống liều thấp kéo dài có thể làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nguy cơ này tăng cùng với thời gian điều trị và mất đi trong vòng một năm sau khi ngừng điều trị. Nguy cơ tăng cao này chủ yếu liên quan đến các khối u xâm lấn ít và biệt hóa cao. Ở phụ nữ còn tử cung, nên thận trọng như sau:

- Nên uống tổng liều hàng ngày cùng một lúc.
- Liên hệ với bác sĩ khi thấy ra máu âm đạo. Ra máu âm đạo trong thời gian dùng thuốc nên luôn luôn được thăm khám.
- Trong thời gian điều trị dài ngày, nên kiểm soát nội mạc tử cung ít nhất mỗi năm một lần. Hoặc nên dùng thêm một progestagen trong ít nhất 12-14 ngày mỗi tháng.
- Khi quyết định lựa chọn hoặc kiểm soát nội mạc tử cung hoặc sử dụng thêm progestagen, nên cân nhắc

nguy cơ ung thư vú tăng khi điều trị phối hợp estrogen-progestagen. Chưa có bằng chứng cho thấy đơn trị liệu estriol đường uống làm tăng nguy cơ ung thư vú.

Ung thư vú: Nhìn chung có bằng chứng gợi ý sự gia tăng nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ dùng HRT kết hợp estrogen-progestagen và có thể HRT chỉ chứa estrogen phụ thuộc vào thời gian dùng HRT.

Điều trị kết hợp estrogen-progestagen: Một nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng giả dược (nghiên cứu chủ động vì sức khỏe phụ nữ (Women's Health Initiative study - WHI)) và các nghiên cứu dịch tễ học thống nhất về phát hiện sự gia tăng ung thư vú ở những phụ nữ dùng HRT kết hợp estrogen-progestagen sau khoảng 3 năm (xem mục "Tác dụng ngoại ý").

Điều trị đơn chất estrogen: Nghiên cứu WHI không thấy tăng nguy cơ ung thư vú ở những phụ nữ đã cắt tử cung sử dụng HRT chỉ chứa estrogen. Các nghiên cứu quan sát chủ yếu báo cáo có sự tăng nhẹ ung thư vú được chẩn đoán và sự tăng này thấp hơn đáng kể so với những người điều trị kết hợp estrogen-progestagen (xem mục "Tác dụng ngoại ý"). Nguy cơ cao xuất hiện trong vài năm đầu dùng thuốc nhưng sẽ trở về mức cơ bản sau vài năm ngừng điều trị (nhiều nhất là 5 năm).

HRT, đặc biệt trị liệu kết hợp estrogen-progestagen, làm tăng mật độ X quang vú, điều này có thể gây khó khăn cho chẩn đoán ung thư vú bằng tia xạ. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy khuynh hướng tăng mật độ X quang vú xuất hiện ở bệnh nhân sử dụng estriol thấp hơn so với bệnh nhân điều trị bằng các loại estrogen khác.

Không rõ liệu Ovestin có tiềm ẩn những nguy cơ như vậy không. Trong một nghiên cứu bệnh chứng dựa vào quần thể trên 3345 phụ nữ bị ung thư vú xâm lấn và 3454 phụ nữ đối chứng, không thấy estriol liên quan tới tăng nguy cơ ung thư vú, trái ngược với các estrogen khác. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của kết quả này chưa được biết rõ. Do đó, điều quan trọng là cần thảo luận với bệnh nhân về nguy cơ ung thư vú và cân nhắc so sánh với các lợi ích đã biết của HRT.

Ung thư buồng trứng: Ung thư buồng trứng hiếm gặp hơn ung thư vú. Sử dụng kéo dài (ít nhất 5-10 năm) các thuốc HRT chỉ chứa estrogen gây tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng (xem mục "Tác dụng ngoại ý"). Một vài nghiên cứu bao gồm nghiên cứu WHI cho thấy sử dụng kéo dài HRT dạng kết hợp có thể gây nguy cơ tương tự hoặc ít hơn (xem mục "Tác dụng ngoại ý"). Chưa rõ liệu sử dụng kéo dài estrogen có hoạt tính nhẹ (như Ovestin) có tạo ra sự khác biệt nào về nguy cơ so với các thuốc chỉ chứa estrogen khác.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

HRT gây tăng 1,3-3 lần nguy cơ xuất hiện huyết khối tĩnh mạch (venous thromboembolism - VTE) như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi. Biến cố này thường xuất hiện vào năm đầu dùng thuốc HRT (xem mục "Tác dụng ngoại ý"). Những nghiên cứu đã tiến hành chưa bao gồm Ovestin và do thiếu dữ liệu nên chưa rõ liệu Ovestin có gây nguy cơ tương tự. Những bệnh nhân đã biết có chứng ưa huyết khối có nguy cơ cao VTE và HRT có thể làm tăng nguy cơ này. Do đó chống chỉ định HRT cho những bệnh nhân này (xem mục "Chống chỉ định").

Nhìn chung những yếu tố nguy cơ đã được nhận biết của VTE bao gồm sử dụng estrogen, cao tuổi, phẫu thuật lớn, bất động kéo dài, thừa cân (chỉ số cơ thể >30 kg/m², thai kỳ/sau khi sinh, lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và ung thư. Chưa có sự đồng thuận về vai trò của giãn tĩnh mạch trong VTE.

Cũng như những bệnh nhân trong giai đoạn hậu phẫu, nên cân nhắc các biện pháp phòng ngừa để phòng VTE sau phẫu thuật. Nếu bất động kéo dài sau phẫu thuật có chuẩn bị thì nên tạm ngừng dùng HRT từ 4 đến 6 tuần trước khi phẫu thuật. Không nên sử dụng lại thuốc cho đến khi người phụ nữ vận động hoàn toàn bình thường.

Ở những người phụ nữ không có tiền sử cá nhân bị VTE nhưng có yếu tố di truyền cấp độ 1 bị huyết khối khi tuổi trẻ, có thể cần sàng lọc sau khi thăm khám cẩn thận các giới hạn của bệnh (sàng lọc chỉ xác định được một tỷ lệ khiêm khuyết của chứng ưa huyết khối). Nếu xác định được khiếm khuyết của chứng ưa huyết khối khác với chứng huyết khối của các thành viên trong họ gia đình hoặc khiếm khuyết là "nghiêm trọng" (như thiếu hụt antithrombin, protein S, hoặc protein C, hoặc kết hợp của nhiều khiếm khuyết) thì chống chỉ định dùng HRT.

Cần cân nhắc thận trọng giữa lợi ích-nguy cơ của việc dùng

Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

HRT ở những phụ nữ đang điều trị thuốc chống đông máu.

Nên ngừng thuốc nếu VTE xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị. Nên khuyến bệnh nhân liên hệ ngay với bác sĩ khi họ nhận thấy một triệu chứng huyết khối tiềm năng (ví dụ sưng đau cẳng chân, đau ngực đột ngột, khó thở).

Bệnh động mạch vành

Không có bằng chứng từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về khả năng bảo vệ khỏi nhồi máu cơ tim ở những người phụ nữ bị hoặc không bị CAD được dùng HRT kết hợp estrogen-progestagen hoặc HRT chỉ chứa estrogen.

Điều trị kết hợp estrogen-progestagen: Nguy cơ tương đối CAD tăng nhẹ trong thời gian sử dụng HRT kết hợp estrogen-progestagen. Do nguy cơ tuyệt đối cơ bản của CAD phụ thuộc chủ yếu vào tuổi, số ca CAD bổ sung do sử dụng estrogen-progestagen ở phụ nữ khỏe mạnh rất thấp gần như mãn kinh, nhưng sẽ tăng lên cùng tuổi tăng.

Chỉ chứa estrogen: Dữ liệu ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy nguy cơ CAD không tăng lên ở những bệnh nhân cắt tử cung điều trị với một mình estrogen.

Đột quy do thiếu máu cục bộ: Điều trị kết hợp estrogen-progestagen và chỉ một mình estrogen gây tăng 1,5 lần nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ. Nguy cơ tương đối không thay đổi với tuổi hoặc thời gian từ khi mãn kinh. Tuy nhiên, do nguy cơ cơ bản của đột quy chủ yếu phụ thuộc vào tuổi, nguy cơ chung của đột quy ở phụ nữ dùng HRT sẽ tăng lên cùng với tuổi (xem mục "Tác dụng ngoại ý").

Các bệnh khác: Estrogen có thể gây giữ nước, do đó bệnh nhân rối loạn chức năng tim hoặc thận cần được theo dõi kỹ. Estriol là một chất ức chế gonadotropin yếu, không có các tác dụng có ý nghĩa khác trên hệ nội tiết. Sử dụng HRT không cải thiện chức năng nhận thức. Có một số bằng chứng về tăng nguy cơ giảm trí nhớ trên phụ nữ bắt đầu dùng HRT dạng kết hợp liên tục hoặc chỉ chứa estrogen sau tuổi 65. Estrogen không được sử dụng để tránh thai.

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

Không có các ví dụ tương tác giữa Ovestin và các thuốc khác được báo cáo trong thực hành lâm sàng. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, tương tác giữa Ovestin và những thuốc khác có thể xảy ra. Đã ghi nhận những tương tác sau đây khi sử dụng thuốc tránh thai kết hợp dạng uống và những tương tác này có thể liên quan tới Ovestin.

Chuyển hóa các estrogen có thể tăng khi dùng đồng thời với các chất đã biết gây cảm ứng các enzyme chuyển hóa thuốc, đặc biệt là các enzyme cytochrome P450, như thuốc chống co giật (như các phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), và các thuốc chống nhiễm khuẩn (như rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz kháng retrovirus).

Ritonavir và nelfinavir, tuy là những chất ức chế mạnh, nhưng lại có tính chất gây cảm ứng khi được dùng đồng thời với các hormon steroid.

Các chế phẩm chứa thảo dược của thánh John (Hypericum Perforatum) có thể gây cảm ứng chuyển hóa của các estrogen. Về mặt lâm sàng, tăng chuyển hóa các estrogen có thể dẫn đến giảm tác dụng của Ovestin và thay đổi đặc tính xuất huyết tử cung.

SỬ SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Sử sinh sản

Viên nén Ovestin có thể được sử dụng để điều trị cho phụ nữ vô sinh do nguyên nhân chất nhầy cổ tử cung. Liệu pháp estriol không gây ra các hậu quả sau sinh vì trị liệu kết thúc trước khi sự làm tổ của phôi xảy ra.

Phụ nữ có thai

Ovestin không được chỉ định trong khi có thai. Nếu có thai trong thời gian dùng thuốc Ovestin, phải ngừng điều trị ngay. Cho đến nay, kết quả của phân lớn các nghiên cứu dịch tễ học liên quan đến sự vô tình tiếp xúc với estrogen trên thai nhi không cho thấy không tác dụng gây quái thai hoặc nhiễm độc thai.

Người nuôi con bú

Ovestin không được chỉ định trong thời gian cho con bú. Estriol được tiết vào sữa mẹ và có thể làm giảm sự tạo sữa.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

MÓC: Không có thông tin gợi ý thấy Ovestin ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Theo các tài liệu y văn và theo dõi khảo sát tính an toàn, những phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo:

Hệ cơ quan	Tác dụng bất lợi*
Rối loạn dạ dày-ruột	Buồn nôn
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Giữ nước
Rối loạn vú và hệ sinh sản	Đau và khó chịu ở vú Rỉ huyết ở thời kỳ sau mãn kinh Tiết dịch cổ tử cung

*MedDRA phiên bản 15.1

Những phản ứng bất lợi khác đã được báo cáo khi điều trị với estrogen/progestagen.

- Các khối u lệ thuộc estrogen lành tính và ác tính, như ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú. Để biết thêm thông tin xin xem "Chống chỉ định" và "Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt"
- Bệnh túi mật
- Các rối loạn ở da và dưới da: nám mặt, ban đỏ đa hình, ban đỏ dạng nốt, ban xuất huyết mạch
- Có thể sa sút trí tuệ sau tuổi 65 (xem "Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt")

Ung thư vú

Đã có báo cáo tăng gấp 2 lần nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán ở những phụ nữ điều trị kết hợp estrogen-progestagen trên 5 năm.

Bất kỳ nguy cơ gia tăng nào ở người điều trị với một mình estrogen đều thấp hơn đáng kể so với người điều trị kết hợp estrogen-progestagen.

Mức độ nguy cơ phụ thuộc thời gian dùng thuốc (xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng").

Kết quả từ một nghiên cứu lớn nhất ngẫu nhiên có đối chứng giả dược (nghiên cứu WHI) và nghiên cứu dịch tễ học rộng lớn nhất (MWS) đã được trình bày.

Nghiên cứu một triệu phụ nữ - Ước lượng nguy cơ bổ sung ung thư vú sau 5 năm dùng thuốc

Độ tuổi (năm)	Số ca bổ sung trên mỗi 1000 người chưa từng sử dụng HRT trong 5 năm*	Tỷ lệ nguy cơ†	Số ca bổ sung trên mỗi 1000 người sử dụng HRT trong 5 năm (95%CI)
HRT chỉ chứa estrogen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Kết hợp estrogen-progestagen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Tỷ lệ nguy cơ chung. Tỷ lệ nguy cơ này không thống nhất nhưng sẽ tăng cùng với tăng thời gian dùng thuốc.

* Lấy từ tỷ lệ mắc phải cơ bản ở các nước đã phát triển.

Những nghiên cứu WHI ở Mỹ - nguy cơ bổ sung ung thư vú sau 5 năm dùng thuốc

Độ tuổi (năm)	Số ca mắc mới trên mỗi 1000 phụ nữ dùng placebo trong 5 năm	Tỷ lệ nguy cơ & 95%CI	Số ca bổ sung trên mỗi 1000 người sử dụng HRT trong 5 năm (95%CI)
CEE chỉ chứa estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA estrogen & progestagen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

‡Khi phân tích được giới hạn cho những người không sử dụng HRT trước nghiên cứu không có nguy cơ tăng rõ ràng trong 5 năm điều trị đầu tiên: sau 5 năm nguy cơ cao hơn ở những người không sử dụng.

* Nghiên cứu WHI ở những phụ nữ không còn tử cung, không thấy tăng nguy cơ ung thư vú. Ung thư buồng trứng: Sử dụng kéo dài HRT chỉ chứa estrogen và kết hợp estrogen-progestagen gây tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng. Trong một nghiên cứu một triệu phụ nữ 5 năm dùng HRT có thêm 1 trường hợp trong mỗi 2500 người sử dụng. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch: HRT gây tăng gấp 1,3-3 lần nguy cơ tương đối huyết khối tĩnh mạch (VTE), như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi. Biến cố này thường xuất hiện trong năm đầu tiên dùng thuốc (xem mục 4.4). Kết quả nghiên cứu WHI được trình bày dưới đây: **Nghiên cứu WHI - Nguy cơ bổ sung VTE trong 5 năm dùng thuốc**

Độ tuổi (năm)	Số ca mắc mới trên mỗi 1000 phụ nữ dùng giả dược trong 5 năm	Tỷ lệ nguy cơ và 95%CI	Số ca bổ sung trên mỗi 1000 người dùng HRT
Chỉ chứa estrogen* đường uống			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Kết hợp estrogen-progestagen, đường uống			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* Nghiên cứu ở phụ nữ không còn tử cung.

Nguy cơ bệnh động mạch vành: Nguy cơ bệnh động mạch vành tăng nhẹ ở những người trên 60 tuổi dùng HRT kết hợp estrogen-progestagen (xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng").

Nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ: Nguy cơ tương đối đột quỵ do thiếu máu cục bộ tăng gấp 1,5 lần ở những người dùng một mình estrogen và điều trị kết hợp estrogen-progestagen. Nguy cơ đột quỵ do xuất huyết không tăng trong thời gian dùng HRT. Nguy cơ tương đối không phụ thuộc vào tuổi hoặc thời gian dùng thuốc, nhưng nguy cơ ban đầu phụ thuộc rất nhiều vào tuổi, nhìn chung nguy cơ đột quỵ ở phụ nữ dùng HRT sẽ tăng cùng với tuổi, xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng").

Kết hợp nghiên cứu WHI - nguy cơ bổ sung đột quỵ do thiếu máu cục bộ* trong 5 năm dùng thuốc

Độ tuổi (năm)	Số ca mắc mới trên mỗi 1000 phụ nữ dùng giả dược trong 5 năm	Tỷ lệ nguy cơ và 95%CI	Số ca bổ sung trên mỗi 1000 phụ nữ dùng HRT trong 5 năm
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*không phân biệt đột quỵ do thiếu máu cục bộ và xuất huyết Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Độc tính cấp của estriol trên động vật rất thấp. Do đó, các triệu chứng độc tính có thể không xảy ra khi uống cùng một lúc một vài viên thuốc. Trong trường hợp quá liều cấp tính, buồn nôn, nôn và ra máu âm đạo ở phụ nữ có thể xảy ra. Chưa rõ thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng khi cần.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN

Bảo quản ở 2-30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm ướt.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 30 viên nén.

SẢN XUẤT BỞI

N.V. ORGANON, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands. S001337-E3-ALL-CCDS-3. RA 170 CCDS 9 (REF 6.0) May-2013

NHÀ PHÂN PHỐI: Công ty cổ phần Dược liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh.