

**GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC**

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Femoston 1/10	VN-18648-15
2		

Đơn đề nghị số:

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: VPDD Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited

Địa chỉ: 521 Kim Mã, Q. Ba Đình, Hà Nội

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin thuốc

Số giấy xác nhận: 0393/2017/XNTT/QLD

Hà Nội, ngày 21 tháng 11 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt

Femoston® conti

1 mg/5 mg

17β-Estradiol hemihydrat 1 mg và Dydrogesterone 5 mg

Viên nén bao phim



Liệu pháp thay thế hormone (HRT) để

- Điều trị các triệu chứng thiếu hụt estrogen ở những phụ nữ đã qua kỳ kinh nguyệt gần ít nhất 12 tháng
- Ngăn ngừa loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh mà có nguy cơ cao rạn gãy xương mà không dung nạp, hoặc chống chỉ định với các thuốc khác dùng dự phòng loãng xương

Femoston® conti là viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu hồng cam, có khắc số "379" ở một mặt. Femoston® conti chứa 1 mg 17β-estradiol (hemihydrat) và 5 mg dydrogesterone. Tá dược: Nhân viên (cho tất cả các viên nén): Lactose monohydrat, hypromellose, tinh bột ngô, silica khan dạng keo, magnesi stearat. Bao phim: Titanium dioxid (E171), oxyd sắt vàng (E172), oxyd sắt đỏ (E172), hypromellose, macrogol 400.

Tài liệu gồm 6 trang

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem trang 2, 3, 4, 5, 6

Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y tế.../XNTT/..., ngày ... tháng ... năm ...

16/11/17
My

WH-060/08/2017



CHỈ ĐỊNH: Liệu pháp thay thế hormone (HRT) để điều trị các triệu chứng thiếu hụt estrogen ở những phụ nữ đã qua kỳ kinh nguyệt gần nhất ít nhất 12 tháng. Ngăn ngừa loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh mà có nguy cơ cao rạn gãy xương mà không dùng nạp, hoặc chống chỉ định với các thuốc khác dùng dự phòng loãng xương.

Người già: Kinh nghiệm trong điều trị ở phụ nữ trên 65 tuổi còn hạn chế.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG: Thuốc dùng đường uống. Oestrogen và progestogen này được

dùng mỗi ngày không gián đoạn. Liều dùng là một viên mỗi ngày trong chu kỳ 28 ngày. Dùng Femoston® conti liên tục mà không gián đoạn giữa các hộp thuốc. Bắt kể là để khởi đầu hay tiếp tục điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, cần dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả và dùng trong thời gian ngắn nhất (xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc"). Điều trị kết hợp liên tục có thể bắt đầu với Femoston® conti phụ thuộc vào thời gian từ lúc mãn kinh và mức độ trầm trọng của các triệu chứng. Dựa vào đáp ứng lâm sàng, liều dùng có thể được điều chỉnh sau đó. Bệnh nhân chuyển từ chế phẩm dùng liên tục theo trình tự hoặc chu kỳ nên hoàn thành chu kỳ 28 ngày sau đó chuyển sang Femoston® conti. Bệnh nhân chuyển từ chế phẩm kết hợp được dùng liên tục có thể bắt đầu điều trị ở bất kỳ thời điểm nào. Nếu quên dùng một liều thuốc, nên dùng càng sớm càng tốt. Nếu hơn 12 giờ trôi qua, việc điều trị nên được tiếp tục với viên nén tiếp theo mà không dùng viên đã quên. Khả năng chảy máu bất thường hoặc có vết máu có thể tăng. Femoston® conti có thể dùng hoặc không dùng cùng với thức ăn.

Trẻ em: Femoston® conti không được chỉ định dùng cho trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: ■ Ung thư vú đã có hoặc còn nghi ngờ. ■ Các u ác tính phụ thuộc estrogen đã biết hoặc còn nghi ngờ (ví dụ: ung thư màng trong tử cung).

■ Các u phụ thuộc Progestogen đã biết hoặc còn nghi ngờ (ví dụ: u màng não). ■ Chảy máu bộ phận sinh dục chưa chẩn đoán được. ■ Tăng sản nội mạc tử cung mà chưa được điều trị. ■ Huyết khối tắc tĩnh mạch tự phát trước đây hoặc đang gặp (huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi). ■ Rối loạn chảy máu đã biết (ví dụ protein C, protein S hoặc thiếu hụt chất chống đông máu (xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc" bên dưới). ■ Bệnh huyết khối động mạch cấp tính hoặc gần đây. (ví dụ: đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim). ■ Bệnh gan cấp tính hoặc tiền sử bệnh gan, cholestasis mà các test chức năng gan chưa trở lại bình thường. ■ Rối loạn sắc tố hiếm gặp "porphyria". ■ Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ tá dược nào.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC: Đối với việc điều trị triệu chứng sau mãn kinh, chỉ nên

bắt đầu dùng liệu pháp dùng hormon thay thế (HRT) khi các triệu chứng ảnh hưởng xấu tới chất lượng cuộc sống. Trong mọi trường hợp, cần đánh giá cẩn thận định kỳ, ít nhất là hàng năm về các lợi ích và nguy cơ. Chỉ tiếp tục dùng HRT khi lợi ích là vượt trội so với nguy cơ. Bằng chứng về các rủi ro liên quan tới HRT trong điều trị mãn kinh sớm khá hạn chế. Tuy nhiên do mức độ thấp của nguy cơ tuyệt đối ở phụ nữ trẻ, cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ rủi ro ở những phụ nữ này có thể thuận lợi hơn ở phụ nữ lớn tuổi. **Khám/theo dõi:** Trước khi bắt đầu sử dụng hoặc bắt đầu sử dụng lại HRT, cần tìm hiểu đầy đủ tiền sử y khoa của cá nhân và của cả gia đình. Dựa vào tiền sử y khoa và các chống chỉ định, cảnh báo

khi dùng thuốc, cần phải khám thực thể (bao gồm cả vùng xương chậu và vú). Trong khi điều trị, cần khám định kỳ về tần suất và tính chất phù hợp với từng phụ nữ. Cần yêu cầu người phụ nữ thông báo cho bác sỹ hoặc điều dưỡng bất cứ thay đổi nào ở vú (xem "ung thư vú" dưới đây). Phải kiểm tra, bao gồm cả bằng các phương pháp hình ảnh thích hợp như là chụp nhũ ảnh, phù hợp với các hướng dẫn khám sàng lọc hiện có và được thay đổi theo yêu cầu lâm sàng của từng cá nhân. **Những trường hợp cần theo dõi:** Với bất cứ trường hợp nào sau đây, đã từng xảy ra trước đây, và/hoặc trầm trọng hơn trong quá trình mang thai hoặc trước khi điều trị hormon, bệnh nhân cần được theo dõi chặt. Cần tính đến việc những trường hợp này có thể tái xuất hiện hoặc nặng hơn trong quá trình điều trị bằng Femoston® conti, đặc biệt là: • U cơ trơn (u xơ tử cung) hoặc lạc nội mạc tử cung. • Các yếu tố nguy cơ rối loạn huyết khối tắc mạch (xem bên dưới). Các yếu tố nguy cơ khối u phụ thuộc estrogen, ví dụ như sự di truyền mức độ 1 đối với ung thư vú. • Tăng huyết áp. • Rối loạn chức năng gan (ví dụ như u tuyến gan). • Đái tháo đường có hoặc không có biến chứng 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 bên dưới). • Bệnh động kinh. • Hen. • Xơ cứng tai.

Các lý do cần ngưng dùng Femoston® conti ngay lập tức: Cần dùng điều trị ngay

lập tức trong các trường hợp chống chỉ định và trong các trường hợp sau: ■ Vàng da hoặc suy giảm chức năng gan. ■ Tăng huyết áp đáng kể. ■ Khởi đầu mới của chứng đau đầu kiểu migraine. ■ Mang thai. **Tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô:** Ở phụ nữ còn tử cung nguyên vẹn, nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô tăng lên khi dùng oestrogen một mình trong thời gian dài. Các báo cáo cho thấy nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở những người chỉ dùng oestrogen tăng lên gấp từ 2 đến 12 lần so với người không sử dụng, phụ thuộc vào thời gian điều trị và liều oestrogen sử dụng (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Nguy cơ này vẫn còn cao trong ít nhất 10 năm sau khi ngừng điều trị. Dùng thêm progestogen theo chu kỳ, ít nhất 12 ngày mỗi tháng/chu kỳ 28 ngày, hoặc dùng liên tục phối hợp oestrogen-progestogen cho phụ nữ chưa phẫu thuật cắt bỏ tử cung có thể tránh được sự tăng nguy cơ ung thư do chỉ dùng riêng oestrogen. Chảy máu bất thường hoặc có vết máu có thể xảy ra trong tháng đầu điều trị. Nếu bạn thấy chảy máu bất thường hoặc có vết máu xuất hiện nhiều lần trong khi điều trị hoặc vẫn còn tiếp tục sau khi đã ngừng điều trị, hãy thông báo ngay với bác sỹ. Bác sỹ sẽ điều tra xác định nguyên nhân, chẳng hạn sinh thiết tử cung để loại trừ ung thư tử cung.

Ung thư vú: Dẫn chứng tổng quan cho thấy tăng nguy cơ tiến triển ung thư vú ở những phụ nữ dùng dạng kết hợp oestrogen-progestogen và cũng có thể chỉ dùng oestrogen, điều đó phụ thuộc vào thời gian điều trị. Liệu pháp oestrogen-progestogen kết hợp. ■ Nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát giả dược, nghiên cứu WHI (Tổ chức Nghiên cứu sức khỏe phụ nữ), và các nghiên cứu dịch tễ đã tìm thấy rằng nguy cơ ung thư vú tăng lên ở phụ nữ dùng HRT phối hợp oestrogen-progestogen, thấy rõ sau khoảng 3 năm (xem mục "Tác dụng không mong muốn").

Liệu pháp dùng riêng oestrogen: ■ Thử nghiệm của WHI cho thấy nguy cơ ung



thư vú không tăng ở phụ nữ đã phẫu thuật cắt bỏ tử cung chỉ dùng oestrogen để thay thế hormon. Các nghiên cứu quan sát cho thấy tỉ lệ tăng nguy cơ ung thư vú ở nhóm chỉ dùng oestrogen thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng hỗn hợp oestrogen-progestogen (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Sự tăng nguy cơ bắt đầu nhận thấy được từ vài năm sau khi điều trị nhưng lại trở lại như cũ sau vài (thường là 5) năm sau khi dùng thuốc. HRT, đặc biệt là điều trị phối hợp oestrogen-progestogen, làm tăng mật độ nhũ ảnh, do đó có thể ảnh hưởng xấu tới việc phát hiện ung thư vú bằng phóng xạ. **Ung thư buồng trứng:** Ung thư buồng trứng hiếm gặp hơn ung thư vú nhiều. Sử dụng lâu dài (ít nhất 5-10 năm) chỉ oestrogen có liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Một số nghiên cứu, gồm có các nghiên cứu WHI ám chỉ rằng dùng lâu dài HRT dạng kết hợp có thể gây ra nguy cơ tương tự hoặc nhẹ hơn (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). **Huyết khối tĩnh mạch:** HRT có liên quan tới việc tăng 1,3 - 3 lần nguy cơ tiến triển huyết khối tĩnh mạch (VTE), như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi. Nguy cơ này ở năm đầu tiên dùng HRT cao hơn là ở những năm về sau (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). ■ Bệnh nhân đã ở tình trạng tăng đông máu sẽ tăng nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch, và HRT có thể làm nặng thêm nguy cơ này. Vì vậy chống chỉ định HRT cho các bệnh nhân này (xem mục "Chống chỉ định"). ■ Nhìn chung, các yếu tố nguy cơ về huyết khối tĩnh mạch bao gồm: dùng oestrogen, tuổi già, đại phẫu thuật, bất động thời gian dài, béo phì (BMI > 30kg/m²), thời kỳ có thai/sau sinh, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), và ung thư. Vai trò gây giãn tĩnh mạch không có liên quan trong VTE. ■ Cũng giống như tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật khác, cần có các biện pháp dự phòng tránh VTE sau khi phẫu thuật. Nếu sau khi phẫu thuật chọn lọc cần bất động thời gian dài thì nên tạm thời ngừng HRT trước từ 4 đến 6 tuần. Không tiếp tục dùng HRT cho tới khi người bệnh cử động được hoàn toàn. ■ Nếu phụ nữ không có tiền sử VTE nhưng trong số những người có quan hệ huyết thống gần nhất trong gia đình có người bị huyết khối khi còn trẻ thì có thể cần chiếu/chụp sau khi thăm khám cẩn thận nhằm giới hạn nguy cơ này (chiếu/chụp chỉ xác định được 1 tỉ lệ nhất định khuyết tật tắc mạch do huyết khối). ■ Nếu khuyết tật do huyết khối được xác định là không liên quan đến huyết khối của các thành viên khác trong gia đình, hoặc nếu là khuyết tật nghiêm trọng (tức là thiếu antithrombin, protein S hoặc protein C hoặc phối hợp nhiều khuyết tật) thì chống chỉ định HRT cho những trường hợp này. ■ Phụ nữ đã điều trị chất chống đông mãn tính cần cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ rủi ro khi dùng HRT. ■ Nếu VTE phát triển sau khi bắt đầu điều trị HRT thì phải dùng thuốc. Bệnh nhân cần đến gặp bác sĩ ngay lập tức khi nhận thấy nguy cơ có triệu chứng huyết khối (như sưng đau ở 1 chân, hoặc đau thắt ngực đột ngột, thở gấp). **Bệnh động mạch vành (CAD):** Không có bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát về sự bảo vệ chống lại nhồi máu cơ tim ở phụ nữ có hoặc không có bệnh mạch vành (CAD) dùng HRT phối hợp oestrogen-progestogen hoặc chỉ riêng oestrogen. Liệu pháp phối hợp oestrogen-progestogen. Nguy cơ tương đối CAD tăng nhẹ khi dùng

HRT phối hợp giữa oestrogen và progestogen. Vì nguy cơ tuyệt đối cơ bản CAD phụ thuộc nhiều vào tuổi tác nên ở phụ nữ khỏe mạnh ở tuổi gần mãn kinh, số các ca CAD tăng thêm do sử dụng oestrogen - progestogen là rất ít, nhưng sẽ tăng lên khi nhiều tuổi hơn. Liệu pháp chỉ dùng oestrogen. Dữ liệu ngẫu nhiên có kiểm soát cho thấy nguy cơ CAD không tăng thêm ở phụ nữ phẫu thuật cắt tử cung chỉ dùng oestrogen. **Đột quy não:** Liệu pháp phối hợp oestrogen-progestogen và liệu pháp chỉ dùng oestrogen làm tăng nguy cơ đột quy não lên 1,5 lần. Liên quan này không phụ thuộc vào tuổi hay thời gian trước khi mãn kinh. Tuy nhiên, vì rằng nguy cơ đột quy thông thường phụ thuộc nhiều vào tuổi, nên nguy cơ đột quy nói chung ở phụ nữ dùng HRT cũng sẽ tăng theo tuổi (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). **Các trường hợp khác:** ■ Oestrogen có thể gây giữ nước, vì vậy bệnh nhân rối loạn chức năng tim hay thận cần được theo dõi cẩn thận. ■ Nếu bạn bị tăng nồng độ lipid trong máu (tăng triglyceride máu), bạn nên được theo dõi sát khi điều trị bằng HRT (dù chỉ dùng oestrogen hoặc hay chế phẩm kết hợp). Trong những trường hợp hiếm gặp mức lipid máu (triglyceride) tăng quá cao dẫn tới viêm tụy khi điều trị bằng oestrogen cho những trường hợp này. ■ Oestrogens làm tăng globulin liên kết tuyến giáp (TBG), dẫn tới tăng tổng lượng hormon tuyến giáp trong tuần hoàn. Hormon tuyến giáp trong tuần hoàn được xác định bởi iodine liên kết với protein (PBI), hàm lượng T4 (đo bằng cột hoặc bằng miễn dịch huỳnh quang) hoặc T3 (đo bằng miễn dịch huỳnh quang). Sự giảm hấp thụ hạt T3 phản ánh TBG cao. Nồng độ T3 và T4 tự do là không đổi. Các protein liên hợp khác có thể cũng tăng cao trong huyết tương, tức là globulin liên kết với corticoid (CBG), globulin liên kết với hormone sinh dục (SHBG) dẫn tới tăng lượng corticosteroid và steroid sinh dục trong tuần hoàn chung. Nồng độ hormon tự do hoặc có hoạt tính sinh học là không thay đổi. Nồng độ các protein khác trong huyết tương cũng có thể tăng lên (chất nền tiền chất angiotensin/renin, alpha-1 antitrypsin, ceruloplasmin). ■ Sử dụng HRT không cải thiện chức năng nhận thức một cách rõ ràng. Có một vài dẫn chứng về sự tăng nguy cơ khủng hoảng thần kinh ở phụ nữ ngoài 65 tuổi bắt đầu dùng HRT cả chế phẩm phối hợp liên tục hoặc chỉ dùng oestrogen. ■ Không dùng thuốc này nếu bạn có vấn đề về di truyền hiếm gặp như: không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose. Trị liệu phối hợp oestrogen và progestogen này không phải là thuốc tránh thai. **TƯƠNG TÁC THUỐC:** Không có nghiên cứu nào được thực hiện để khảo sát tương tác giữa Femoston® conti và các thuốc khác. Hiệu quả của oestrogen và progestogen có thể bị suy giảm: ■ Oestrogen và progestogen có thể bị tăng chuyển hóa khi sử dụng đồng thời với các chất gây tăng chuyển hóa men, đặc biệt là các men P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, như là các thuốc chống động kinh (ví dụ phenobarbital, carbamazepine và phenytoin) và thuốc chống nhiễm trùng (ví dụ rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). ■ Ritonavir và nelfinavir, mặc dù đã được biết là ức chế mạnh CYP450 3A4, A5, A7, nhưng ngược lại, lại gây tăng tác dụng khi dùng đồng thời với các hormon steroid. ■ Các chế phẩm được thảo có chứa St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) có thể gây chuyển hóa oestrogen



và progestogen qua đường CYP450 3A4. ■ Về mặt lâm sàng, tăng chuyển hóa oestrogen và progestogen có thể dẫn tới giảm hiệu quả và thay đổi đặc tính chảy máu tử cung của người sử dụng. Oestrogen có thể ảnh hưởng tới sự chuyển hóa các thuốc khác. Oestrogen có thể ức chế men chuyển hóa thuốc CYP450 do ức chế cạnh tranh. Ảnh hưởng này đặc biệt đáng kể với những chất có chỉ định điều trị hẹp, như: - Tacrolimus và cyclosporine A (CYP450 3A4, 3A3). - Fentanyl (CYP450 3A4). - Theophyllin (CYP450 1A2). Trên lâm sàng, điều này dẫn tới tăng nồng độ thuốc bị ảnh hưởng trong huyết tương tới mức gây độc. Vì vậy, có thể cần chỉ định theo dõi chặt nồng độ thuốc trong thời gian dài và giảm liều của tacrolimus, fentanyl, cyclosporine A và theophylline có thể cần thiết.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, MANG THAI VÀ CHO CON BÚ: *Mang thai:*

Không dùng Femoston® conti trong thời kỳ mang thai. Nếu mang thai trong khi đang điều trị bằng Femoston® conti này thì cần ngừng thuốc ngay lập tức. Các kết quả của hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học từ trước đến nay liên quan đến tiếp xúc vô tình giữa bào thai với hỗn hợp oestrogen và progestogen cho thấy không có tác dụng gây quái thai hoặc gây độc cho bào thai. Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng các dydrogesterone/estradiol ở phụ nữ mang thai. **Cho con bú:** Không dùng Femoston® conti khi đang cho con bú. **ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG**

LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC: Femoston® conti không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

THÔNG TIN QUAN TRỌNG VỀ CÁC THÀNH PHẦN: Femoston® conti có chứa lactose monohydrat. Nếu bạn được bác sĩ thông báo về việc bạn không dung nạp với một số đường, đặc biệt là lactose, hãy hỏi bác sĩ trước khi dùng thuốc này. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** *Thông*

báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo phổ biến nhất khi điều trị với estradiol/dydrogesterone trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu, đau bụng, đau vú và đau lưng. Các tác dụng không mong

muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng như sau (n=4929): Các tần suất của nghiên cứu liên quan đến các tác dụng phụ được sắp xếp theo sau: Rất thường gặp (nhiều hơn 1 trường hợp trong 10 bệnh nhân được điều trị); thường gặp (từ 1 đến 10 trường hợp trong 100 bệnh nhân được điều trị); ít gặp (từ 1 đến 10 trường hợp trong 1000 bệnh nhân được điều trị); hiếm gặp (từ 1 đến 10 trường hợp trong 10000 bệnh nhân được điều trị). **Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:** Thường gặp: Nấm candida âm đạo. Khối u lành tính, ác tính và không xác định. *Ít gặp:* Tăng kích thước u mềm cơ trơn. **Rối loạn hệ miễn dịch:** *Ít gặp:* Các phản ứng dị ứng (quá mẫn cảm). **Rối loạn tâm thần:** Thường gặp: Trầm cảm, căng thẳng. *Ít gặp:* Ảnh hưởng dục năng. **Rối loạn hệ thần kinh:** *Rất thường gặp:* Đau đầu. Thường gặp: Migraine, chóng mặt. **Rối loạn tim:** *Hiếm gặp:* Nhồi máu cơ tim. **Rối loạn mạch:** *Ít gặp:* Huyết khối tĩnh mạch (xem bên dưới để biết thêm thông tin). **Rối loạn tiêu hóa:** *Rất thường gặp:* Đau bụng. Thường gặp: Buồn nôn, nôn, đầy hơi. **Rối loạn gan:** *Ít gặp:* Bất thường chức năng gan, thi thoảng kèm vàng da hoặc suy nhược, và đau bụng, rối loạn túi mật. **Rối loạn da và mô dưới da:** Thường gặp: Phản ứng dị ứng da (ví dụ: phát ban, ngứa ngáy). *Hiếm gặp:* Phù

mạch, ban xuất huyết mạch máu. **Rối loạn cơ xương và mô liên kết:** *Rất thường gặp:* Đau lưng. **Rối loạn hệ sinh sản và vú:** *Rất thường gặp:* Đau/căng vú. Thường gặp: Rối loạn kinh nguyệt (vết máu sau mãn kinh, chảy máu tử cung, rong kinh, vô kinh, kinh nguyệt bất thường, đau bụng kinh), đau khung chậu, ăn mòn cổ tử cung. *Ít gặp:* Ngực to, hội chứng tiền kinh nguyệt. **Rối loạn chung và phản ứng tại nơi dùng thuốc:** Thường gặp: Các trạng thái suy nhược (suy nhược, mệt mỏi, bất ổn), phù ngoại biên. **Khám/xét nghiệm:** Thường gặp: Tăng cân. *Ít gặp:* Giảm cân. **Nguy cơ ung thư vú:** ■ Đã có báo cáo cho thấy nguy cơ ung thư vú tăng gấp đôi ở phụ nữ dùng phối hợp oestrogen và progestogen trên 5 năm. ■ Mức độ tăng nguy cơ ung thư vú ở người sử dụng riêng oestrogen thấp hơn rõ rệt so với ở người sử dụng phối hợp oestrogen và progestogen. ■ Mức độ nguy cơ phụ thuộc vào thời gian sử dụng (xem mục "Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc"). ■ Kết quả của nghiên cứu lớn nhất, ngẫu nhiên có so sánh với placebo (nghiên cứu của WHI) và nghiên cứu dịch tễ học lớn nhất (MWS) được đưa ra dưới đây.

MWS - Ước lượng nguy cơ mắc thêm ung thư vú sau 5 năm sử dụng			
Độ tuổi	Số trường hợp mắc bệnh thêm/1000 trường hợp chưa bao giờ dùng HRT trong 5 năm ¹	Tỉ lệ nguy cơ và CI 95%	Số trường hợp mắc bệnh thêm/1000 trường hợp dùng HRT trên 5 năm (95%CI)
HRT với riêng oestrogen			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Phối hợp oestrogen và progestogen			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
# Tỉ lệ nguy cơ tổng thể. Tỉ lệ nguy cơ không cố định mà tăng theo thời gian sử dụng. Chú ý: vì rằng chỉ số nền về ung thư vú là khác nhau ở các nước Châu Âu nên số lượng các trường hợp mắc ung thư vú tăng thêm cũng thay đổi tương ứng			

Nghiên cứu của US WHI - Nguy cơ mắc thêm ung thư vú sau 5 năm sử dụng			
Độ tuổi (năm)	Chỉ số trên 1000 phụ nữ dùng giả dược trong 5 năm	Tỉ lệ nguy cơ và CI 95%	Số trường hợp mắc bệnh thêm/1000 trường hợp dùng HRT trên 5 năm (95%CI)
CEE với riêng oestrogen			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ²
CEE+MPA oestrogen và progestogen**			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)
**Khi phân tích giới hạn ở phụ nữ không sử dụng HRT trước nghiên cứu, nguy cơ bị ung thư vú không tăng trong 5 năm đầu điều trị: Sau 5 năm, nguy cơ cao hơn ở nhóm không sử dụng.			

ph



Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Phụ nữ sau mãn kinh có tử cung: Khoảng 5/1000 phụ nữ có tử cung không dùng HRT có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Với phụ nữ có tử cung, không nên dùng HRT với riêng oestrogen vì làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung (xem mục “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc”). Tùy thuộc vào thời gian điều trị bằng oestrogen riêng và liều oestrogen sử dụng, cứ 1000 phụ nữ trong độ tuổi từ 50 đến 65 thì nguy cơ ung thư nội mạc tử cung tăng thêm từ 5 đến 55 trường hợp. Có thể tránh khỏi nguy cơ tăng thêm này bằng cách dùng thêm progestogen ít nhất 12 ngày mỗi chu kỳ trong liệu pháp oestrogen đơn. Trong nghiên cứu của MWS, sử dụng HRT phối hợp trong 5 năm (liên tục hoặc đứt đoạn) không làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung (Tỉ lệ nguy cơ bằng 1,0 (0,8 - 1,2)). **Ung thư buồng trứng:** Nguy cơ ung thư buồng trứng tăng nhẹ khi dùng lâu dài HRT với oestrogen riêng và phối hợp oestrogen với progestogen. Trong nghiên cứu của MWS, trong số 2500 người sử dụng HRT trong 5 năm thì có 1 trường hợp tăng thêm. **Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch:** HRT làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tiến triển (VTE) lên 1,3 - 3 lần, tức là huyết khối tĩnh mạch sâu hay thuyên tắc tĩnh mạch phổi. Hiện tượng này thường xảy ra hơn trong năm đầu tiên dùng HRT (xem mục “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc”). Kết quả nghiên cứu của WHI cho thấy:

Nghiên cứu của WHI - Nguy cơ mắc thêm VTE sau 5 năm sử dụng			
Độ tuổi (năm)	Chỉ số trên 1000 phụ nữ dùng giả dược trong 5 năm	Tỉ lệ nguy cơ và CI 95%	Số trường hợp mắc bệnh thêm/1000 trường hợp dùng HRT
Uống riêng oestrogen ³			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Uống oestrogen và progestogen phối hợp			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

Nguy cơ bệnh động mạch vành: Nguy cơ bệnh động mạch vành tăng nhẹ ở những người dùng kết hợp oestrogen-progestogen ở độ tuổi trên 60 (xem mục “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc”). **Nguy cơ đột quỵ:** Chỉ dùng oestrogen và điều trị với oestrogen - progestogen có liên quan tới việc tăng 1,5 lần nguy cơ tương đối đột quỵ. Nguy cơ đột quỵ não không tăng trong thời gian dùng HRT. Nguy cơ tương đối không phụ thuộc vào tuổi tác hay khoảng thời gian dùng thuốc, nhưng vì nguy cơ giới hạn phụ thuộc nhiều hơn vào tuổi nên nguy cơ đột quỵ chung ở phụ nữ dùng HRT sẽ không tăng theo tuổi (xem mục “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc”).

Nghiên cứu của WHI - Nguy cơ đột quỵ sau 5 năm sử dụng			
Độ tuổi (năm)	Chỉ số trên 1000 phụ nữ dùng giả dược trong 5 năm	Tỉ lệ nguy cơ và CI 95% [#]	Số trường hợp mắc bệnh thêm/1000 trường hợp dùng HRT
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo có liên hệ tới việc điều trị oestrogen-progestogen (bao gồm estradiol/dydrogesterone): ■ Khối u lành tính, ác tính và không xác định: Khối u phụ thuộc oestrogen cả khối u lành tính và u ác tính, ví dụ ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng. Tăng kích thước khối u phụ thuộc progestogen (ví dụ u màng não). ■ Rối loạn hệ máu và bạch huyết: Thiếu máu tan máu. ■ Rối loạn hệ miễn dịch: Lupus ban đỏ hệ thống. ■ Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng triglyceride máu. ■ Rối loạn hệ thần kinh: Khả năng mất trí tăng, chứng múa giật, làm nặng thêm các triệu chứng động kinh. ■ Rối loạn mắt: Ngắm vào độ cong của giác mạc, không dung nạp với kính áp tròng. ■ Rối loạn mạch: Các cục máu đông ở động mạch (chứng huyết khối động mạch). ■ Rối loạn tiêu hóa: Viêm tụy (ở những phụ nữ đã bị tăng triglyceride máu trước đó). ■ Rối loạn da và mô dưới da: Ban đỏ đa dạng, ban đỏ nút, chứng râm da/da đổi màu, chúng có thể vẫn còn khi ngừng dùng thuốc. ■ Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Chuột rút ở chân. ■ Rối loạn thận và tiết niệu: Mất kiểm soát của bàng quang (không kiểm chế được tiểu tiện). ■ Rối loạn hệ sinh sản và vú: Bệnh ở vú lành tính, ăn mòn cổ tử cung. ■ Rối loạn do bẩm sinh, yếu tố gen/gia đình: Trầm trọng thêm bệnh đái ra porphyria. ■ Khám/xét nghiệm: Tăng hormone tuyến giáp. **QUÁ LIỀU:** Cả estradiol và dydrogesterone đều là các hoạt chất có độc tính thấp. Tuy nhiên, triệu chứng quá liều có thể gồm có: Buồn nôn, nôn, căng vú, chóng mặt, đau bụng, buồn ngủ/mệt mỏi và ngừng kinh. Không chắc rằng điều trị triệu chứng quá liều là cần thiết. Thông tin bên trên cũng được áp dụng cho các trường hợp quá liều ở trẻ em. **ĐƯỢC LỰC HỌC: Nhóm được điều trị:** Hệ tiết niệu sinh dục và hormon sinh dục, progestogen và oestrogen, kết hợp cố định. Mã ATC: G03FA14. **Estradiol:** Hoạt chất 17β-estradiol đã được xác định về mặt hóa học và sinh học là estradiol nội sinh ở người. Nó thay thế cho oestrogen đã bị giảm tiết ở phụ nữ mãn kinh, và làm giảm nhẹ triệu chứng mãn kinh. Oestrogen giúp tránh mất xương do mãn kinh hoặc phẫu thuật buồng trứng. **Dydrogesterone:** Dydrogesterone là một progestogen dùng đường uống có hoạt tính tương đương với progestogen dùng đường tiêm truyền. Vì rằng oestrogen kích thích sự phát triển của nội mạc tử cung nên oestrogen làm tăng nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung. Sử dụng thêm progestogen làm giảm mạnh nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung do oestrogen gây ra ở phụ nữ không phẫu thuật tử cung. **Thông tin thử nghiệm lâm sàng:** • Giảm các triệu chứng và kiểu chảy máu do thiếu oestrogen. • Giảm các triệu chứng tiền mãn kinh đạt được trong các tuần đầu điều trị. Ngừng kinh thường xuyên được thấy ở 88% phụ nữ trong tháng 10-12 của đợt điều trị. Chảy máu bất thường và/hoặc chỉ có vết máu xuất hiện ở 15% phụ nữ trong vòng 3 tháng điều trị đầu tiên và 12% phụ nữ trong tháng 10 đến 12 của đợt điều trị. **Tác dụng tránh xấp xương:** Thiếu oestrogen khi mãn kinh thường kèm với tăng luân chuyển và giảm khối lượng xương. Ảnh hưởng của oestrogen trên mật độ khoáng của xương phụ thuộc vào liều dùng. Tác dụng chống mất xương vẫn duy trì khi điều trị còn tiếp tục. Sau khi ngừng HRT, xương bị giảm khối lượng với tỉ lệ tương đương với phụ nữ không điều trị. Các dẫn chứng từ thử nghiệm WHI và các phân tích thử nghiệm meta đã chứng minh rằng việc sử dụng HRT hiện nay cho phụ nữ



khỏe mạnh, dù là dùng đơn chất hay phối hợp với progestogen, đều làm giảm nguy cơ gãy xương do loãng xương ở xương hông, xương cột sống và các xương khác. HRT cũng có thể chống gãy xương ở những phụ nữ có mật độ xương thấp và/hoặc đã bắt đầu loãng xương, nhưng các dẫn chứng đó vẫn còn hạn chế. Sau 1 năm điều trị bằng Femoston® conti, mật độ khoáng của xương cột sống thắt lưng tăng $4,0 \pm 3,4\%$ (TB $\pm$ SD). 90% phụ nữ có mật độ khoáng ở xương tăng hoặc không đổi trong suốt thời gian điều trị. Femoston® conti cũng có tác dụng trên mật độ khoáng của xương hông. Sự tăng sau 1 năm điều trị tại đùi là $1,5\% \pm 4,5\%$ (TB $\pm$ SD), $3,7\% \pm 6,0\%$ (TB $\pm$ SD) tại đốt chuyển và ở tam giác Ward tăng $2,1\% \pm 7,2\%$ (TB $\pm$ SD). Tỷ lệ phụ nữ có mật độ khoáng của xương giữ nguyên hoặc tăng lên ở 3 vùng xương hông sau khi điều trị bằng Femoston® conti tương ứng là 71 %, 66 và 81%. **DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

Estradiol: ■ **Hấp thu:** Khả năng hấp thu của estradiol phụ thuộc vào kích thước tiểu phân, estradiol dạng vi tiểu phân hấp thu ngay qua đường tiêu hóa. Bảng sau đây đưa ra các thông số dược động học trung bình của estradiol (E2), estron (E1) và estron sulphat (E1S) cho mỗi liều estradiol dạng vi tiểu phân. Dữ liệu được thể hiện là giá trị trung bình (SD).

Estradiol 1 mg

	E2 (estradiol)	E1 (estron)		E1S (estron sulphat)
C _{max} (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (ng/ml)	9,3 (3,9)
C _{min} (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	C _{min} (ng/ml)	2,099 (1,340)
C _{av} (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	C _{av} (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	112,7 (55,1)

■ **Phân bố:** Oestrogen đã được tìm thấy cả ở dạng tự do và dạng liên kết. Khoảng 98-99% estradiol liên kết với protein huyết tương trong đó có khoảng 30-52% liên kết với albumin và 46-69% liên kết yếu globulin gắn với hormon sinh dục (SHBG). ■ **Chuyển hóa:** Sau khi uống, estradiol bị chuyển hóa rất mạnh. Các chất chuyển hóa không liên kết và liên kết chủ yếu là estron và estron sulphat. Những chất chuyển hóa này có thể góp phần vào hoạt tính của oestrogen, hoặc trực tiếp hay sau khi chuyển dạng thành estradiol. Estron sulphat có thể tham gia vào tuần hoàn gan-ruột. ■ **Thải trừ:** Trong nước tiểu, các hợp chất chính là các glucuronide của estron và estradiol. Thời gian bán thải từ 10 - 16 giờ. Oestrogen được tiết vào sữa mẹ. ■ **Sự phụ thuộc vào liều dùng và thời gian:** Sau khi uống Femoston mỗi ngày, nồng độ estradiol đạt đến trạng thái ổn định sau khoảng 5 ngày. Nhìn chung nồng độ ổn định đạt được trong vòng 8 đến 11 ngày dùng thuốc. **Dydrogesterone:** ■ **Hấp thu:** Sau khi uống, dydrogesterone nhanh chóng được hấp thu với T_{max} từ 0,5 đến 2,5 giờ. Sinh khả dụng hoàn toàn của dydrogesterone (uống liều 20 mg so với tiêm truyền tĩnh mạch 7,8 mg) là 28 %. Bảng sau đây cung cấp các

thông số dược lực học liều đơn trung bình của dydrogesterone (D) và dihydrodydrogesterone (DHD).

Dydrogesterone 5 mg

	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
AUC _{inf} (ng.h/ml)		121,36 (63,63)

■ **Phân bố:** Sau khi tiêm tĩnh mạch dydrogesterone, thể tích phân bố tĩnh của thuốc vào khoảng 1400 lít. Hơn 90% dydrogesterone và DHD liên kết với protein huyết tương. ■ **Chuyển hóa:** Sau khi được dùng đường uống, dydrogesterone nhanh chóng bị chuyển hóa thành DHD. Nồng độ chất chuyển hóa chính 20 α -dihydrodydrogesterone (DHD) đạt đỉnh vào khoảng 1,5 giờ sau khi uống. Nồng độ DHD trong huyết tương cao hơn đáng kể so với thuốc mẹ. Tỷ số AUC và C_{max} của DHD và chất mẹ lần lượt vào khoảng 40 và 25. Nửa đời bán thải trung bình của dydrogesterone và DHD thay đổi lần lượt giữa 5 đến 7 và 14 đến 17 giờ. Một đặc điểm chung của tất cả các chất chuyển hóa là sự lưu giữ cấu hình 4,6 dien-3-on của chất mẹ và sự mất đi của 17 β -hydroxy. Điều này giải thích sự thiếu tác dụng của oestrogen và androgen của dydrogesterone. ■ **Thải trừ:** Sau khi uống dydrogesterone kể trên, khoảng 63% liều bị thải trừ qua đường niệu. Hệ số thanh thải huyết tương tổng số là 6,4 lít/phút. Trong vòng 72 giờ thuốc bị thải trừ hoàn toàn. DHD có mặt trong nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic. ■ **Sự phụ thuộc vào liều dùng và thời gian:** Dược động học của liều đơn (dùng 1 lần duy nhất) và dùng nhiều lần là đường thẳng trong khoảng liều uống từ 2,5 đến 10 mg. So sánh động học giữa dùng 1 lần duy nhất và dùng nhắc lại nhiều lần cho thấy rằng dược động học của dydrogesterone và DHD không thay đổi như là kết quả của những liều nhắc lại. Sự ổn định đạt được sau 3 ngày điều trị. **TƯƠNG KỊ:** Không thấy **HẠN DÙNG VÀ ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** 3 năm kể từ ngày sản xuất. Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc và nơi khô ráo. **Không dùng thuốc quá hạn được ghi trên bao bì. Để thuốc xa tầm với và tầm nhìn của trẻ em. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 vỉ 28 viên và 3 vỉ 28 viên. Vỉ được làm bằng PVC/nhôm. **THÔNG TIN THÊM:** Bất kỳ chế phẩm không được sử dụng hoặc rác nguyên liệu cần được tiêu hủy theo yêu cầu của địa phương. Thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng này còn hạn chế. Để biết thêm thông tin, hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ. **NGÀY PHÁT HÀNH THÔNG TIN:** Tháng 1 năm 2013. **NHÀ SẢN XUẤT:** Abbott Biologicals B.V., Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands (Hà Lan). **Cho:** Abbott Healthcare Products B.V., The Netherlands (Hà Lan), CCDS (base-Id-0087) 012013

¹ Sử dụng chỉ số cơ bản ở các nước đang phát triển

² Nghiên cứu WHI trên phụ nữ không có tử cung và không thấy tăng nguy cơ ung thư vú

³ Nghiên cứu trên phụ nữ không có tử cung

Văn phòng đại diện Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited:

TP.HCM: Lầu 10 tòa nhà M&L Point, số 02 Ngõ Đức Kế, Quận 1. Điện thoại: (08) 3824 2006

Hà Nội: Lầu 7, tòa nhà Handi Resco, 521 Kim Mã, Quận Ba Đình. Điện thoại: (04) 3733 7486

