

R<sub>x</sub> Thuốc kê đơn



**Cyclo-Progynova®**

Viên nén bao đường

Bayer Weimar GmbH und Co. KG

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

**Thành phần công thức thuốc**

**Thành phần hoạt chất:**

Mỗi viên bao đường màu trắng chứa 2mg Estradiol valerat.

Mỗi viên bao đường màu nâu nhạt chứa 2mg Estradiol valerat và 0,5mg Norgestrel.

**Thành phần tá dược:**

Lactose, Tinh bột ngô, Povidon 25000, Talc, Magnesi stearat, Sucrose, Povidon 700000, macrogol 6000, Calci carbonat, Sáp Montanglycol, Glycerol 85%, Titani dioxyd, Oxít sắt vàng, Oxít sắt đỏ

**Dạng bào chế**

11 viên bao đường màu trắng mỗi viên chứa 2mg Estradiol valerat.

10 viên bao đường màu nâu nhạt mỗi viên chứa 2mg Estradiol valerat và 0,5mg Norgestrel.

**Chỉ định**

Liệu pháp hormon thay thế (HRT) được dùng để điều trị cho các bệnh nhân có hội chứng thiếu estrogen do mãn kinh tự nhiên hoặc giảm năng tuyến sinh dục, cắt bỏ hoặc suy buồng trứng nguyên phát ở những bệnh nhân còn tử cung.

Ngăn ngừa chứng loãng xương sau thời kỳ mãn kinh.

Điều chỉnh vòng kinh bất thường

Điều trị chứng vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát.

**Cách dùng, liều dùng**

Nên dùng các phương pháp tránh thai dùng hormon khi bắt đầu liệu điều trị bằng hormon thay thế và nên áp dụng các biện pháp tránh thai khác nếu cần thiết.

**Bắt đầu sử dụng Cyclo-Progynova như thế nào**

Nếu bệnh nhân vẫn còn có kinh nguyệt, nên bắt đầu điều trị từ ngày thứ 5 của chu kỳ (Ngày đầu tiên có kinh sẽ tính là ngày thứ nhất của chu kỳ).

Các bệnh nhân đã hết kinh hoặc có vòng kinh không đều hoặc các bệnh nhân sau mãn kinh có thể bắt đầu liệu điều trị bất cứ lúc nào, không được dùng cho phụ nữ có thai (xem mục “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”).

**Liều dùng**

Viên thuốc màu trắng được uống hằng ngày trong suốt 11 ngày đầu tiên, uống tiếp viên màu nâu nhạt trong 10 ngày sau. Sau thời gian 21 ngày uống thuốc sẽ ngừng uống trong 7 ngày.

**Cách dùng**

Mỗi vỉ thuốc sẽ dùng cho 21 ngày điều trị. Vỉ thuốc Cyclo-Progynova mới nên bắt đầu vào cùng ngày với tuần trước đó sau khi ngừng uống thuốc 7 ngày.

Nên uống nguyên viên thuốc với một ít nước.

Nên uống thuốc vào một thời điểm 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 nhiều hơn 24 giờ, không cần uống thêm viên thuốc nào khác ngoài viên thuốc đã quên. Nếu quên uống thuốc trong vài ngày, hiện tượng chảy máu kinh nguyệt bất thường có thể xảy ra.

Hiện tượng ra máu của chu kỳ kinh nguyệt thường xảy ra trong 7 ngày ngưng uống thuốc, có thể một vài ngày sau khi uống viên thuốc cuối cùng.

### **Thông tin thêm về các nhóm đối tượng đặc biệt**

#### **Trẻ em và trẻ vị thành niên**

Cyclo-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. Xem thông tin ở mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”.

#### ***Bệnh nhân suy gan***

Cyclo-Progynova chưa được nghiên cứu riêng trên bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định sử dụng Cyclo-Progynova cho phụ nữ có bệnh gan nghiêm trọng (Xem mục “*Chống chỉ định*”).

#### ***Bệnh nhân suy thận***

Cyclo-Progynova chưa được nghiên cứu riêng trên bệnh nhân suy thận. Các dữ liệu hiện có cho thấy không cần điều chỉnh liều thuốc ở đối tượng bệnh nhân này

### **Chống chỉ định**

Không được điều trị liệu pháp hormon thay thế 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 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
- Nghẽn mạch huyết khối động mạch cấp tính (ví dụ: nhồi máu cơ tim, đột quy)
- Huyết khối tĩnh mạch sâu tiến triển, nghẽn mạch huyết khối hoặc có tiền sử mắc các bệnh này
- Nguy cơ cao bị huyết khối động mạch và tĩnh mạch
- Tăng triglyceride máu nặng
- Có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

**Cyclo-Progynova không được dùng cho mục đích ngừa thai.**

Khi dùng thuốc, nên áp dụng ngừa thai bằng các phương pháp không dùng nội tiết (ngoại lệ: không dùng phương pháp tính theo chu kỳ và theo dõi thân nhiệt). Nếu khả năng có thai có thể xảy ra, ngay lập tức ngưng dùng thuốc cho đến khi loại bỏ khả năng này. (xem mục “*Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*”)

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

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

- Xuất hiện lần đầu tiên đau nửa đầu hoặc thỉnh thoảng hay thường xuyên đau đầu trầm trọng hoặc các triệu chứng 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 vấn tắc mạch.

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

### **Huyết khối tĩnh mạch**

Cả hai nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng liệu pháp thay thế hormon (HRT) có thể liên quan đến sự tăng nguy cơ phát triển thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối (VTE), ví dụ như huyết khối tắc tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi. Cần phải cân nhắc cẩn thận giữa nguy cơ và lợi ích của việc dùng thuốc và tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ này sử dụng liệu pháp hormon thay thế cho những phụ nữ có yếu tố nguy cơ.

Nhìn chung, những yếu tố nguy cơ đối với huyết khối tĩnh mạch có thể được nhận biết bao gồm tiền sử cá nhân, tiền sử gia đình (xây dựng huyết khối tĩnh mạch ở những người có quan hệ huyết thống trực tiếp khi tuổi còn trẻ có thể do xu hướng di truyền) và bệnh béo phì trầm trọng. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tăng theo tuổi. Không có sự đồng thuận về vai trò có thể có của giãn tĩnh mạch trong huyết khối tĩnh mạch.

Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch có thể tạm thời tăng khi bị bất động kéo dài, phẫu thuật sau chấn thương hoặc đại phẫu theo chương trình, hoặc chấn thương lớn. Phụ thuộc vào tính chất của từng trường hợp và thời gian bất động, cần phải xem xét đến việc tạm thời ngừng dùng HRT.

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

### **Huyết khối động mạch**

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn đã được tiến hành kết hợp Equine Estrogen liên hợp (CEE) với Medroxyprogesterone Acetate (MPA), loại hormon được sử dụng trong liệu pháp hormon thay thế cho thấy nguy cơ mắc bệnh về mạch vành (CHD) có thể tăng nhẹ trong năm đầu tiên sử dụng. 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 hormon này nguy cơ đột quỵ tăng từ 30% đến 40%. Người ta chưa xác định được rằng liệu những phát hiện này có tương ứng với các chế phẩm hormon thay thế khác 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 thí nghiệm lâm sàng với các chế phẩm có chứa CEE cho thấy rất ít khả năng làm tăng nguy cơ mất trí nếu bắt đầu sử dụng liệu pháp hormon 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 tới các chế phẩm hormon thay thế khác hay không vẫn chưa xác định được.

### **Các khối u**

#### **► Ung thư vú**

Các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán xác định tăng lên với những phụ nữ đã sử dụng liệu pháp thay thế hormon trong vài năm. Sự phát hiện này có thể do được chẩn đoán sớm, hoặc do sự phát triển của các khối u có sẵn, hoặc do cả hai. Đánh giá tổng quát nguy cơ có liên quan tới chẩn đoán ung thư vú trên hơn 50 nghiên cứu dịch tễ học cho thấy phần lớn nguy cơ được ghi nhận ở nguyên nhân 1 và 2.

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

Người ta cũng quan sát thấy nguy cơ ung thư vú tăng lên tương tự trong một số trường hợp như: quá trình mãn kinh tự nhiên diễn ra chậm, uống rượu, hoặc béo phì.

Sự tăng lên này mất đi trong một vài năm sau khi ngưng sử dụng liệu pháp hormon thay thế.

Liệu pháp hormon thay thế 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 buồng trứng**

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

Một phân tích tổng hợp từ 52 nghiên cứu dịch tễ được báo cáo cho thấy nguy cơ nói chung chẩn đoán ung thư buồng trứng tăng nhẹ ở người dùng HRT so với phụ nữ chưa bao giờ sử dụng HRT (nghiên cứu tiến cứu: RR 1,20; KTC 95% 1,15-1,26; tất cả nghiên cứu kết hợp: RR 1,14; KTC 95% 1,10-1,19). Ở phụ nữ hiện tại sử dụng HRT nguy cơ ung thư buồng trứng cũng đã tăng (RR 1,43; KTC 95% 1,31 – 1,56).

Các nguy cơ đi kèm này chưa được chỉ ra trong tất cả các nghiên cứu bao gồm thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên; ví dụ Sáng tạo vì sức khỏe phụ nữ (The women's Health Initiative – WHI).

Hơn nữa, ảnh hưởng trong quá trình phối nhiễm không được chỉ ra một cách thống nhất, nhưng nguy cơ có thể liên quan nhiều đến việc sử dụng kéo dài (vài năm).

► Ung thư nội mạc tử cung:

Sử dụng lâu dài Estrogen đơn thuần có thể làm gia tăng nguy cơ xuất hiện tăng sinh nội mạc tử cung hoặc ung thư nội mạc tử cung. Các nghiên cứu cũng đã gợi ý rằng khi điều trị kết hợp với Progestogen sẽ làm giảm nguy cơ tăng sinh và/ hoặc ung thư nội mạc tử cung.

► U 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 thuốc sử dụng trong liệu pháp thay thế hormon. Trong một vài trường hợp có thể xảy ra xuất huyết nặng trong ổ bụng đe dọa tính mạng bệnh nhân. Nên nghĩ đến khả năng có khối u gan bằng các chẩn đoán phân biệt trong trường hợp có triệu chứng đau vùng bụng trên, gan to hoặc có dấu hiệu chảy máu trong ổ bụng.

► Các vấn đề 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 trong 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 có dấu hiệu suy chức năng gan, 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 tụy cấp.

Mặc dù sử dụng HRT có thể ảnh hưởng đến sự kháng lại 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 nhất định có thể xuất hiện dấu hiệu kích thích hệ Estrogenic trong thời gian sử dụng HRT như chảy máu tử cung bất thường. Chảy máu âm đạo bất thường thường xuyên hoặc dai dẳng trong quá trình điều trị có thể là một dấu hiệu để đánh giá tình trạng nội mạc tử cung.

Nếu việc điều trị kinh nguyệt bất thường không có hiệu quả, cần phải áp dụng các chẩn đoán thích hợp để loại trừ các bệnh của các cơ quan khác.

U xơ tử cung có thể tăng kích thước 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 có 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 sản sinh hoặc làm tăng các triệu chứng phù mạch.

### **Thăm khám y khoa**

Cần hỏi rõ đầy đủ tiền sử bệnh tật của bệnh nhân và tiến hành thăm khám nội khoa trước khi bắt đầu hoặc trước khi tái sử dụng liệu pháp hormon thay thế, thực hiện theo định kỳ những hướng dẫn ở mục chống chỉ định (xem mục “*Chống chỉ định*”) và cảnh báo (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”). Tần suất và tính chất thăm khám này cần phải dựa vào những kinh nghiệm thực tế và áp dụng đối với từng trường hợp cụ thể tuy nhiên phải bao gồm thăm khám cổ tử cung, làm tế bào học cổ tử cung, khám bụng, vú và huyết áp.

### **Tương tác, tương kỵ của thuốc**

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

*Lưu ý: Nên tham khảo thông tin kê toa của các thuốc sử dụng đồng thời để xác định các tương tác tiềm tàng.*

#### **Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với Cyclo-progynova**

Các tương tác có thể xảy ra với các thuốc bao gồm các enzym vi thể có thể dẫn đến việc làm tăng độ thanh thải của các hormon giới tính và có thể dẫn đến những thay đổi trong việc gây chảy máu tử cung và/ hoặc làm giảm hiệu quả điều trị.

*Các thuốc làm tăng độ thanh thải của các hormon giới tính (hiệu quả làm giảm là do cảm ứng enzym), ví dụ:*

phenytoin, các barbiturat, primidon, carbamazepin rifampicin và cũng có thể oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin và các sản phẩm có chứa cỏ thảo dược St. John. Cảm ứng enzym cũng có thể đã được quan sát sau vài ngày điều trị. Cảm ứng enzym tối đa được quan sát thấy toàn bộ sau 2 đến 3 tuần. Sau khi ngừng dùng các thuốc nói trên, cảm ứng enzym có thể duy trì trong khoảng 4 tuần.

*Các thuốc với những tác động khác nhau lên độ thanh thải của các hormon giới tính*

Khi sử dụng phối hợp với các hormon giới tính, nhiều chất ức chế enzym thủy phân protein (protease) HIV/HCV và các chất ức chế vận chuyển ngược non-nucleosid có thể làm giảm hoặc tăng nồng độ huyết tương của estrogen hoặc progestin. Những thay đổi này có thể liên quan về mặt lâm sàng trong một vài trường hợp.

*Các thuốc làm giảm độ thanh thải của các hormon giới tính (các chất ức chế enzym)*

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình và mạnh như các chất chống nấm azol (ví dụ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, các macrolid (ví dụ clarithromycin, erythromycin), diltiazem và nước ép bưởi có thể làm tăng nồng độ huyết tương của estrogen hoặc progestin hoặc cả hai. Các hoạt chất phải trải qua phản ứng 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 bằng liệu pháp hormon thay thế có thể dẫn đến tăng lượng estradiol tuần hoàn.

*Các dạng tương tác khác*

*Kết quả xét nghiệm cận lâm sàng:*

Sử dụng các steroid sinh dục có thể ảnh hưởng tới các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng nhất định, bao gồm các chỉ số sinh hóa của gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và chức năng thận, hàm lượng của các protein (chất vận chuyển) trong huyết tương ví dụ các globulin gắn kết với các corticosteroid và thành phần lipid/ lipoprotein, các chỉ số chuyển hoá carbohydrat, chỉ số về đông máu và chảy máu. Những thay đổi này thường thì vẫn duy trì trong khoảng thông thường.

**Tương kỵ**

Không có

**Sử dụng thuốc cho 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 Cyclo-Progynova, nên ngừng điều trị ngay lập tức.

Nghiên cứu dịch tễ trên diện rộng về sử dụng hormon steroid cho thấy không gia tăng nguy cơ đối với những đứa trẻ sinh ra ở những bà mẹ có sử dụng hormon trước khi có thai cũng như không có biểu hiện sinh quái thai đối với những bà mẹ sử dụng hormon trong thời gian đầu của thai kỳ.

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

**Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, 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. Tuy nhiên, thuốc gây đau đầu, trầm cảm, chóng mặt, rối loạn thị giác do đó cần thận trọng khi lái tàu xe và vận hành máy móc.

**Tác dụng không mong muốn của thuốc**

Các tác dụng ngoại ý trầm trọng có liên quan đến việc sử dụng liệu pháp hormon thay thế cũng như các triệu chứng khác được đề cập trong mục “*Cảnh báo thận trọng khi dùng thuốc*”

Các tác dụng ngoại ý khác cũng được báo cáo ở những phụ nữ sử dụng liệu pháp hormon thay thế (các nghiên cứu hậu mãi), tuy nhiên người ta chưa xác định được rằng chúng có mối liên quan với Cyclo-Progynova hay không.

Cơ quan	Thường gặp (≥1/100, <1/10)	Ít gặp (≥1/1,000, <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10,000, <1/1,000)
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Phản ứng quá mẫn	
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Tăng cân Giảm cân		
Rối loạn tâm thần		Trạng thái trầm cảm D <sub>1</sub>	Lo lắng Tăng libido Giảm libido
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Đau nửa đầu
Rối loạn thị lực		Ảnh hưởng thị giác	Không thích ứng kính áp tròng
Rối loạn tim mạch		Tim đập nhanh	
Rối loạn hệ tiêu hoá	Đau bụng, buồn nôn	Khó tiêu	Chướng bụng, nôn
Rối loạn da và tổ chức mô dưới da	Phát ban, ngứa	Chứng ban đỏ chứng mày đay	Chứng rậm lông, da nổi mụn
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Chuột rút
Rối loạn cơ quan sinh sản và vú	Chảy máu tử cung/âm đạo dạng chấm giọt (chảy máu bất thường trong thời gian điều trị)	Đau vú, căng tức vú	Thống kinh, khí hư âm đạo. Hội chứng tiền kinh nguyệt, vú to
Rối loạn toàn thân và các triệu chứng khác		Phù	Mệt mỏi

Phần lớn các thuật ngữ thích hợp trong MedDRA (phiên bản 8.0) để mô tả một dấu hiệu nhất định đã được liệt kê ở trên. Một số thuật ngữ đồng nghĩa hoặc các tình trạng liên quan chưa được liệt kê cũng cần phải được ghi nhận.

Ở những phụ nữ mắc bệnh phù mạch do di truyền, estrogen ngoại sinh có thể sản sinh hoặc làm tăng các triệu chứng phù mạch (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Liệu pháp hormon thay thế chỉ dùng estrogen hoặc kết hợp estrogen-progestin gây tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng trong các nghiên cứu dịch tễ. Những nguy cơ này có thể liên quan nhiều hơn đến việc sử dụng kéo dài (vài năm) (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

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

### **Quá liều và cách xử trí**



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. Việc sử dụng quá liều có thể gây ra cảm giác buồn nôn và nôn và xuất huyết âm đạo khi dừng thuốc có thể xảy ra ở một số phụ nữ.

Không có biện pháp giải độc đặc hiệu. Xử lý quá liều nên dựa vào triệu chứng.

### **Đặc tính dược lực học**

Estrogen có trong Cyclo-Progynova là Estradiol valerate, một tiền chất của 17 $\beta$ -estradiol tự nhiên trong cơ thể con người. Cấu tạo của norgestrel là một tổ hợp progestogen. Với thành phần và chế độ sử dụng đều đặn của Cyclo-Progynova bao gồm sử dụng estrogen một pha trong 11 ngày và kết hợp estrogen-progestogen trong 10 ngày theo sau là 7 ngày ngừng uống thuốc, nếu dùng thuốc đều đặn sẽ có chu kỳ kinh bình thường trong trường hợp tử cung còn nguyên vẹn.

Sự rụng trứng thường không bị ức chế trong thời gian sử dụng Cyclo-Progynova và sự sản xuất các hormon nội sinh bị ảnh hưởng nặng nề. Chế phẩm này có thể được sử dụng cho những phụ nữ trẻ để tạo ra và điều hoà kinh nguyệt cũng như điều trị tình trạng chảy máu tử cung bất thường trong thời kỳ quanh mãn kinh.

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, 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. Không đặc trưng nhưng cũng thường được nói đến tương tự như các triệu chứng trong thời kỳ mãn kinh đó là các dấu hiệu đau thất 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 tình dục, các hiện tượng đau mỏi cơ. Liệu pháp thay thế hormon (HRT) sẽ làm giảm các hội chứng nêu trên do thiếu estradiol đối với phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh. Liệu pháp thay thế hormon với liều cân bằng estrogen có trong Cyclo-Progynova làm giảm nguy cơ loãng xương và làm chậm lại sự mất xương trong giai đoạn tiền mãn kinh. Khi ngừng điều trị bằng liệu pháp này, khối lượng của xương giảm tương đương giai đoạn đầu của thời kỳ sau mãn kinh. Không có bằng chứng cho thấy điều trị bằng liệu pháp thay thế hormon giữ được khối lượng của xương như trong giai đoạn tiền mãn kinh. Liệu pháp thay thế hormon có ảnh hưởng tích cực tới các thành phần cấu tạo da và độ dày của da đồng thời làm chậm quá trình nhăn da.

Từ nhiều năm nay, có rất nhiều tài liệu nghiên cứu đã gợi ý rằng có thể có quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng liệu pháp thay thế hormon theo đường uống và sự giảm xuống các bệnh về tim mạch ở phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh. Tuy nhiên mối quan hệ nhân quả giữa việc điều trị bằng liệu pháp hormon thay thế và việc giảm các bệnh về tim mạch ở phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh chưa được chứng minh. Thêm nữa, tác dụng của Progesterone thêm vào đối với giả định này cũng chưa được biết. Tác dụng không có lợi lên các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch có hoặc không có lipid ở phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh. Liệu pháp thay thế hormon làm thay đổi thành phần lipid. Liệu pháp này cũng làm giảm lượng cholesterol and LDL-cholesterol và làm tăng lượng HDL-cholesterol và triglycerid. Những ảnh hưởng của sự trao đổi chất có thể mất tác dụng do progestogen bổ sung có trong Cyclo-Progynova. Nhìn chung, tác dụng chuyển hoá của liệu pháp thay thế hormon được cho là có lợi và góp phần làm giảm nguy cơ mắc các bệnh tim mạch ở phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh. Bên cạnh đó sự bổ sung progestogen trong liệu pháp thay thế estrogen ít nhất 10 ngày trong một chu kỳ sử dụng Cyclo-Progynova sẽ làm

giảm nguy cơ tăng sinh lớp nội mạc tử cung và nguy cơ ung thư tế bào biểu mô đối với các phụ nữ tử cung còn nguyên vẹn. Bổ sung Progesterone trong liệu pháp thay thế Estrogen không cho thấy sự ảnh hưởng tới hiệu quả của Estrogen khi dùng theo những chỉ định đã được chứng minh.

Theo dõi các nghiên cứu và các thử nghiệm của WHI đối với Equine Estrogen liên hợp (CEE) kết hợp với Medroxyprogesterone Acetate (MPA) cho thấy nguy cơ ung thư đại tràng có thể giảm xuống ở những phụ nữ có sử dụng liệu pháp điều trị hormone thay thế trong thời kỳ sau mãn kinh. Trong các thử nghiệm của WHI đối với 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 hormone thay thế khác hay không.

## **Đặc tính dược động học**

### **Estradiol valerat**

#### ► Hấp thu

Estradiol valerat được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Ester steroid này được tách thành estradiol và acid Valeric trong quá trình hấp thu và giai đoạn qua gan đầu tiên. Trong cùng thời điểm này, lượng Estradiol trải qua nhiều quá trình chuyển hoá sau đó, ví dụ thành Estrogen, Estriol và Estrone sulfat. Chỉ có khoảng 3% estradiol trở thành dạng có hoạt tính sinh khả dụng sau khi uống. Thức ăn không làm ảnh hưởng tới tính sinh khả dụng của estradiol.

#### ► Phân bố:

Nồng độ tối đa của estradiol trong huyết tương là 30 pg/mL, đạt được trong vòng 4-9h sau khi uống. 24h sau khi uống, nồng độ của estradiol giảm xuống còn 15 pg/mL. Estradiol gắn kết với albumin và globulin gắn kết với hormone giới tính (SHBG). Tuy nhiên tỷ lệ gắn kết với SHBG của estradiol thấp hơn so với tỷ lệ gắn kết với SHBG của levonorgestrel. Phần estradiol không gắn kết với protein trong huyết tương 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 tĩnh mạch một liều đơn là vào khoảng 1L/kg.

#### ► Chuyển hoá:

Sau khi estradiol valerat 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 mục tiêu khác. Những quá trình này tham gia vào quá trình hình thành estron, estriol, catecholesterogen và sulfat và các liên kết glucuronid của các thành phần ít được chuyển hoá của estrogenic hay nonestrogenic.

#### ► Đào thải:

Tổng lượng thanh thải 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 nhất định chất chuyển hoá của Estradiol được bài xuất vào trong dịch mật và tham gia vào vòng tuần hoàn gan-ruột.

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

#### ► Tính bền vững:

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 30 (mức tối thiểu) và 60 pg/mL (mức tối đa). Estron, một chất chuyển hoá ít của estradiol đạt được nồng độ trong huyết thanh cao gấp 8 lần, estron sulfat đạt tới nồng độ trong huyết thanh cao hơn 150 lần. Sau khi ngừng điều trị Cyclo-Progynova, nồng độ của estradiol và estron trở về như trước khi điều trị trong vòng 2-3 ngày. Không có sự khác biệt rõ rệt về nồng độ của estradiol trong quá trình điều trị estradiol đơn độc hay khi điều trị estradiol kết hợp với norgestrel.

### **Norgestrel**

#### ► Hấp thu:

Norgestrel được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Thành phần có hoạt tính của norgestrel là levonogestrel, một chất có hoạt tính sinh khả dụng tương đương với khoảng một nửa của liều dùng norgestrel.

#### ► Phân bố:

Trung bình, nồng độ tối đa của levonogestrel trong huyết thanh là từ 7-8 ng/mL và đạt được trong vòng 1- 1.5h sau khi dùng một liều duy nhất Cyclo-Progynova. Sau đó nồng độ của levonogestrel sẽ giảm xuống qua 2 giai đoạn với thời gian bán huỷ trung bình trong vòng 27h và nồng độ tối thiểu đạt được vào khoảng 1ng/mL trong vòng 24h sau khi uống thuốc.

Levonogestrel gắn kết với albumin và SHBG trong huyết tương. Chỉ khoảng 1- 1.5% tổng lượng levonogestrel trong huyết tương không gắn kết với protein. Mối liên quan giữa tỷ lệ thuốc tự do, gắn kết với albumin và gắn kết với SHBG phụ thuộc rất nhiều vào nồng độ của SHBG trong huyết tương. Sau khi gắn kết với protein, phần gắn kết với SHBG tăng lên trong khi đó phần thuốc gắn kết với albumin và thuốc ở dạng tự do giảm xuống. Tại cuối thời điểm sử dụng Estrogen đơn thuần khi dùng Cyclo-Progynova, nồng độ của SHBG đạt tới nồng độ cao nhất trong huyết thanh và sau sẽ giảm tới nồng độ thấp nhất khi kết thúc giai đoạn sử dụng thuốc phối hợp.

Theo đó, lượng levonogestrel tự do đạt ở mức 1% tại thời điểm bắt đầu và đạt tới chỉ số 1.5% tại cuối giai đoạn dùng thuốc kết hợp. Và lượng levonogestrel đạt được tại 2 thời điểm nêu trên tương ứng là 70 và 65%.

#### ► Chuyển hoá sinh học:

Norgestrel được chuyển hoá hoàn toàn. Quá trình chuyển hoá sinh học của hoạt chất Levonogestrel tuân theo con đường chuyển hoá của steroid. Đặc tính dược lý của chất chuyển hoá có hoạt tính chưa được biết

#### ► Đào thải

Tổng lượng thanh thải trong huyết thanh là 1mL/phút/kg. Với thời gian bán huỷ trung bình vào khoảng 1 ngày, có xấp xỉ một lượng tương đương chất chuyển hoá của Norgestrel được đào thải vào trong nước tiểu và trong dịch mật.

#### ► Tính ổn định

Dựa vào thời gian bán thải của levonogestrel trong huyết tương vào khoảng 24h cho thấy có thể có một lượng hoạt chất được tích lũy trong huyết thanh. Theo đó, nồng độ thấp nhất ở mức 1ng/mL đạt được sau khi dùng nhiều liều nhắc lại. Tuy nhiên, do tỷ lệ gắn kết với protein trong huyết tương thay đổi

trong một chu kỳ điều trị (do giảm nồng độ SHBG trong huyết tương), diện tích đường cong dưới nồng độ của lenovogestrel không khác nhau giữa thời điểm bắt đầu và cuối cùng ở 10 ngày điều trị phối hợp Estrogen/Progestogen. Do vậy, không có sự tích lũy lenovogestrel trong huyết thanh sau khi dùng nhắc lại nhiều liều Cyclo-Progynova.

### **Dữ liệu từ các thử nghiệm phi lâm sàng**

#### **Chất sinh ung thư**

Kết quả từ các nghiên cứu độc tính đối với liều dùng nhắc lại bao gồm các nghiên cứu về nhiễm độc gen khi sử dụng cùng lúc hai hoạt chất cho thấy không có những nguy cơ đặc biệt nào đối với con 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.

#### **Nhiễm độc thai nghén/ nguy cơ sinh quái thai**

Nghiên cứu về sự sản sinh độc tố khi sử dụng levonorgestrel (LNG) đã cho thấy hoàn toàn không tạo ra nguy cơ nam hoá ở thai nhi nữ có liên quan tác động cường androgen của LNG trong liều dùng điều trị.

Tuy nhiên không sử dụng Cyclo-Progynova trong thời gian mang thai.

Vì sử dụng estradiol valerate không tạo ra các nồng độ estradiol huyết tương bất bình thường về sinh lý, thành phần của chế phẩm này không có nguy hại cho thai nhi.

#### **Chất sinh đột biến**

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

### **Điều kiện bảo quản, hạn dùng**

#### **Điều kiện bảo quản**

Giữ thuốc trong hộp kín. Bảo quản không quá 30°C.

#### **Hạn dùng**

2 năm kể từ ngày sản xuất

#### **Quy cách đóng gói**

Một hộp thuốc bao gồm một vỉ ghi nhớ có chứa 11 viên bao đường màu trắng và 10 viên bao đường màu nâu nhạt (1x21's)

#### **Tiêu chuẩn chất lượng**

Tiêu chuẩn cơ sở

#### **Cơ sở sản xuất**

**Bayer Weimar GmbH und Co. KG**

Doebereinerstrasse 20, D-99427, Weimar, CHLB Đức

#### **Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm:**

Cyclo-Progynova/CCDS 14/140715/PI VN02



a) Pte Ltd  
4<sup>th</sup> Floor  
14

TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*