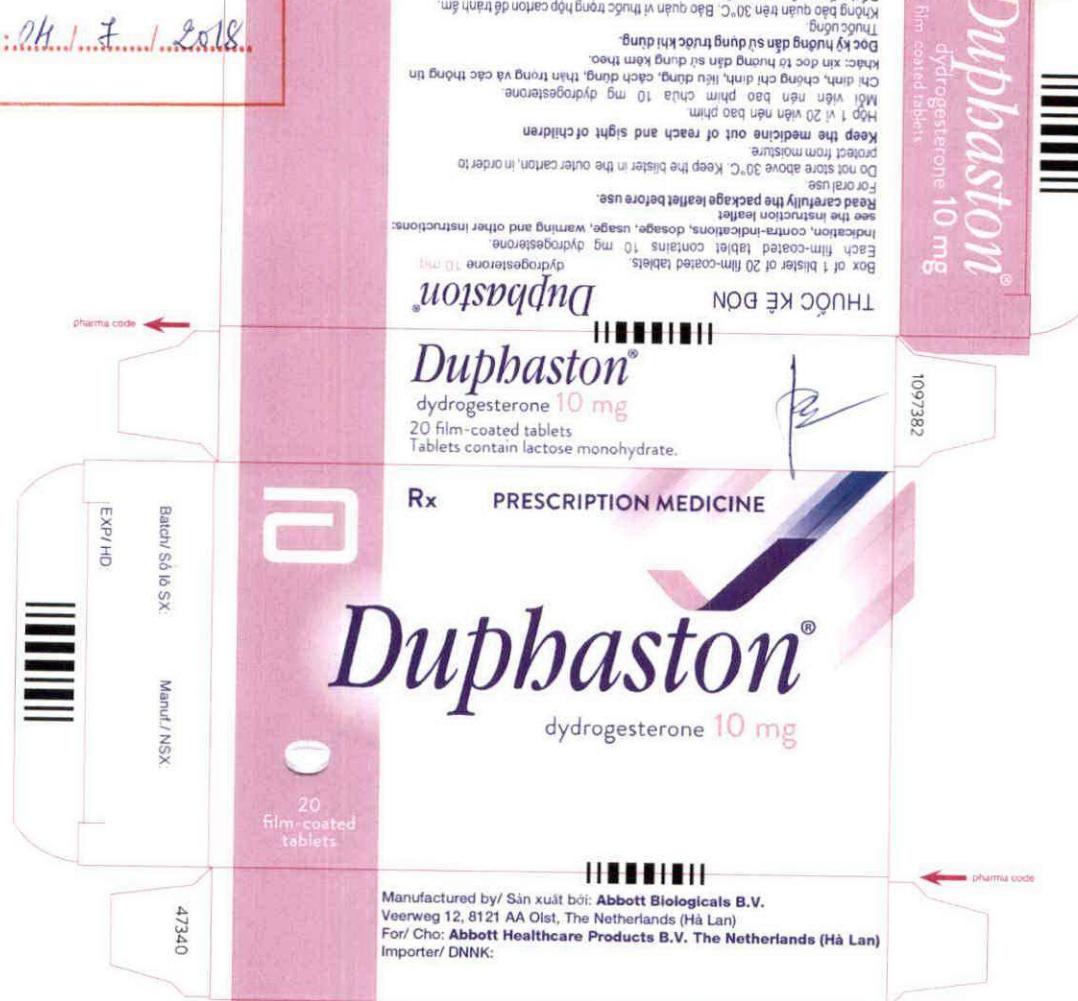


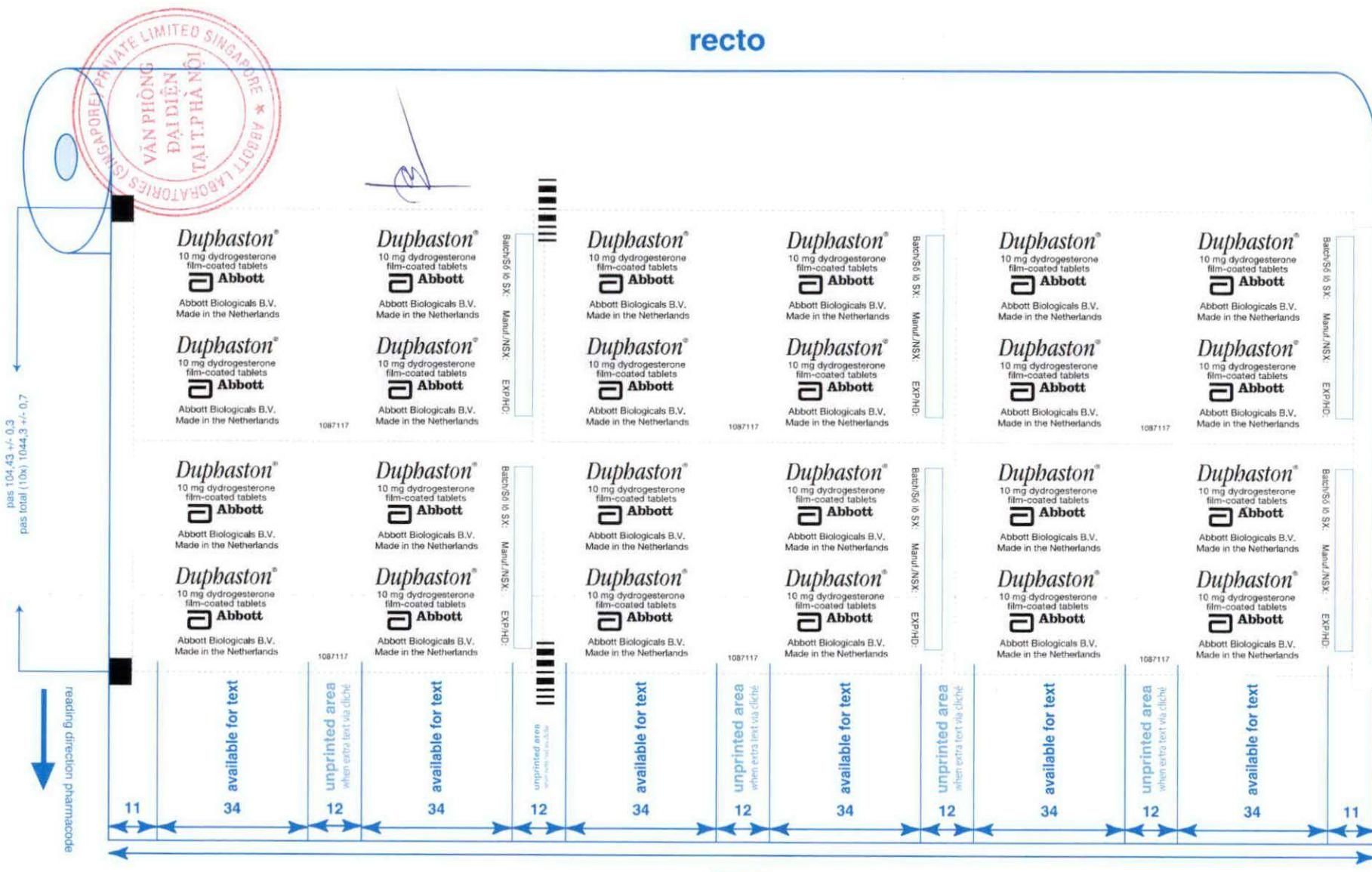
25587

BSQ

08/2020



BSL1



BS
3



Duphaston

10 mg dydrogesterone

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đeo xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Thuốc bán theo đơn.

Thành phần:

Mỗi viên nén Duphaston chứa 10 mg dydrogesterone.

Tá dược:

Nhân viên:

Lactose monohydrat, hypromellose, tinh bột, silica keo dạng khan, magnesi stearat.

Phim bao:

Hypromellose, macrogol 400, titanium dioxid (E171)

Dạng bào chế:

Viên nén bao phim màu trắng, tròn, 2 mặt lồi, có khía (đường kính 7 mm) dùng đường uống, một mặt với vết khắc '155' trên mặt bên kia của khía. Vạch khía ngang này chỉ để thuận tiện cho việc bẻ thuốc thành hai phần giúp dễ uống nhưng không phải để chia đôi viên thành hai liều cân bằng.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ 20 viên nén bao phim.

Vì được làm bằng lá nhôm và phim PVC, có bao hoặc không bao bằng PVDC

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý điều trị: hệ sinh dục - tiết niệu và hormon sinh dục, mã ATC: G03DB01

Cơ chế tác dụng

Dydrogesterone là một progesterone tổng hợp dùng đường uống, nó có hoạt tính sản sinh ra chất kích thích giai đoạn bài tiết của nội mạc tử cung đã có oestrogen. Nó giúp bảo vệ chống lại nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và/hoặc ung thư nội mạc tử cung gây ra bởi các oestrogen. Dydrogesterone không gây tác động nữ hóa hoặc nam hóa, không gây đồng hóa và không có hoạt tính corticoid.

Dydrogesterone không ức chế sự rụng trứng. Do đó, có thể dùng dydrogesterone cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ.

Ở phụ nữ sau mãn kinh có tử cung, oestrogen thay thế dẫn đến làm tăng nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung. Bổ sung progestogen để đề phòng nguy cơ này.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Hỗ trợ hoàng thể trong hỗ trợ sinh sản (ART):

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi 2 nhánh, so sánh hiệu quả, an toàn và khả năng dung nạp của dydrogesterone 30 mg đường uống hàng ngày so với viên nang progesterone dạng vi hạt 600 mg dùng hàng ngày đường đặt âm đạo nhằm hỗ trợ hoàng thể trong thụ tinh trong ống nghiệm (LOTUS I)

Nghiên cứu đã đạt được mục tiêu ban đầu cho việc chứng minh sự không kém hơn của dydrogesterone đường uống so với progesterone dạng vi hạt đường đặt âm đạo về sự hiện diện của nhịp tim thai tại tuần 12 của thai kì (tuần 10). Trong số bệnh nhân đã nghiên cứu, tỷ lệ mang thai tại tuần thứ 12 thai kỳ (tuần 10) là 37,6 % và 33,1 % lần lượt ở nhóm điều trị với dydrogesterone và progesterone dạng vi hạt. Sự khác nhau trong tỷ lệ mang thai giữa hai nhóm điều trị là 4,7 (95 % CI, -1,2; 10,6).



Với một cỡ mẫu an toàn bao gồm 1029 đối tượng, với tiêu chí có sử dụng ít nhất một liều của thuốc nghiên cứu, tần suất phản ứng phụ duy nhất liên quan đến điều trị (TEAE) mà được báo cáo nhiều nhất, thì được ghi nhận là tương tự giữa hai nhóm điều trị.

Do tính chất tự nhiên của chỉ định và của bệnh nhân được nghiên cứu, một số trường hợp sảy thai và phá thai sớm có thể được dự đoán; đặc biệt là đến khi mang thai tuần thứ 12 của thai kỳ (tuần 10) thì tỉ lệ mang thai dự kiến ở thời điểm này là khoảng 35%.

Dữ liệu an toàn được quan sát thấy trong nghiên cứu này là phù hợp với dữ liệu an toàn đã được biết của dydrogesterone cho bệnh nhân mục tiêu và chỉ định điều trị.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống, dydrogesterone được hấp thu nhanh chóng với T_{max} từ 0,5 đến 2,5 giờ. Sinh khả dụng toàn phần của dydrogesterone (uống liều 20 mg so với 7,8 mg tiêm tĩnh mạch) là 28%.

Bảng sau cung cấp các thông số dược động học của dydrogesterone (D) và 20 α -dihydrogesterone (DHD) sau khi dùng liều đơn 10mg dydrogesterone:

	D	DHD
C_{max} (ng/mL)	2,1	53,0
AUC _{inf} (ng·h/mL)	7,7	322,0

Phân bố:

Sau khi tiêm dydrogesterone thể tích phân bố tĩnh đạt xấp xỉ 1400 l. Trên 90% dydrogesterone và DHD liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa:

Sau khi uống, dydrogesterone được chuyển hóa nhanh chóng thành DHD. Dữ liệu in vitro cho thấy đường chuyển hóa chính tạo ra DHD là được xúc tác trong bào tương do aldo-keto reductase 1C (AKR 1C). Cùng với chuyển hóa trong bào tương này là chuyển hóa bởi các cytochrom P450 (CYPs), chủ yếu là CYP 3A4, theo đó tạo ra các chất chuyển hóa ít quan trọng hơn. Chất chuyển hóa chính DHD đạt đỉnh khoảng 1,5 giờ sau khi dùng. Nồng độ trong huyết tương của DHD về căn bản cao hơn so với thuốc gốc. Tỷ lệ diện tích dưới đường cong AUC và C_{max} của DHD so với dydrogesterone theo thứ tự là 40 và 25. Thời gian bán thải trung bình của dydrogesterone và DHD khác nhau từ 5 đến 7 và từ 14 đến 17 giờ. Một đặc điểm chung của tất cả các chất chuyển hóa là lượng lưu giữ của 4,6-diene-2-one cấu trúc của chất mẹ và sự thiếu vắng 17 α -hydroxylation. Điều này giải thích sự thiếu tác động nữ hóa hoặc nam hóa của dydrogesterone.

Thải trừ:

Sau khi uống dydrogesterone đánh dấu, trung bình khoảng 63% liều được thải trừ vào nước tiểu. Tốc độ thanh thải huyết tương là 6,4 l/phút. Thải trừ hoàn toàn trong vòng 72 giờ. DHD xuất hiện trong nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên kết với acid glucuronic.

Sự phu thuộc vào liều và thời gian:

Dược động học liều đơn và liều đa là tuyến tính trong khoảng liều uống từ 2,5 đến 10 mg. So sánh động học liều đơn và liều đa cho thấy rằng dược động học của dydrogesterone và DHD là không bị thay đổi khi dùng liều lặp lại. Trạng thái ổn định đạt được sau 3 ngày điều trị.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu tiền lâm sàng thu được từ các điều tra thông thường về độc tính liều đơn và liều lặp lại, độc tính gen và sự liên quan lâm sàng với khả năng gây ung thư đã không cho thấy bất cứ nguy cơ đặc biệt nào đối với người.

Nghiên cứu về độc tính sinh sản trên chuột cho thấy ở liều cao (>80 lần liều dùng cho người) thấy có tăng tỷ lệ nửm vú thẳng đứng (trong những ngày thứ 11 đến 19 của chu kỳ tiết sữa) và giảm chứng hạ đường huyết ở chuột cống.

Dữ liệu hạn chế về an toàn trên động vật cho thấy rằng dydrogesterone có tác dụng kéo dài quá trình sinh nở, nó tương ứng với hoạt tính của progestogen.

Chỉ định

- Điều hòa chu kỳ kinh nguyệt
- Lạc nội mạc tử cung
- Đau bụng kinh
- Vô sinh do suy hoàng thể
- Hỗ trợ hoàng thể trong hỗ trợ sinh sản (ART)
- Dọa sảy do thiếu hụt progesterone
- Sảy thai liên tiếp do thiếu hụt progesterone

Như một chất bổ sung theo chu kỳ trong liệu pháp oestrogen trên phụ nữ tử cung còn nguyên vẹn, Duphaston có thể được sử dụng:

- Để ngăn ngừa tăng sản nội mạc tử cung trong giai đoạn sau mãn kinh
- Cho chảy máu tử cung bất thường
- Vô kinh thứ phát

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng

Liều khuyến nghị dưới đây là cho Duphaston. Liều lượng có thể được điều chỉnh để thích hợp với mức độ nghiêm trọng của rối loạn và đáp ứng của từng bệnh nhân với trị liệu.

Điều hòa chu kỳ kinh nguyệt

Có thể đạt được chu kỳ 28 ngày bằng cách uống 1 viên Duphaston mỗi ngày vào ngày thứ 11 đến ngày thứ 25 của chu kỳ.

Lạc nội mạc tử cung

1 đến 3 viên Duphaston mỗi ngày từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 của chu kỳ hoặc cho cả chu kỳ. Liều 10mg nên được uống trải đều trong ngày. Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều cao nhất.

Đau bụng kinh

1 đến 2 viên Duphaston mỗi ngày từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 của chu kỳ. Liều 10 mg nên được uống trải đều trong ngày. Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều cao nhất.

Vô sinh do suy hoàng thể

1 viên Duphaston mỗi ngày từ ngày thứ 14 đến ngày thứ 25 của chu kỳ.

Trị liệu nên được duy trì trong ít nhất 6 chu kỳ liên tiếp. Nên tiếp tục trị liệu này trong những tháng đầu của thai kỳ ở liều lượng như đã chỉ định cho sảy thai liên tiếp.

Hỗ trợ hoàng thể trong hỗ trợ sinh sản (ART)

1 viên Duphaston ba lần một ngày (30 mg hàng ngày) bắt đầu từ ngày lấy noãn và tiếp tục sử dụng trong 10 tuần nếu chắc chắn mang thai.

Dọa sảy thai

Liều khởi đầu: 4 viên Duphaston cho lần đầu tiên và 1 viên Duphaston 10mg cho mỗi 8 giờ. Liều 10 mg nên được uống trải đều trong ngày. Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều cao nhất.

Nếu các triệu chứng vẫn còn hoặc tái phát trong quá trình điều trị, nên tăng liều thêm 1 viên Duphaston mỗi 8 giờ.

Liều hiệu quả nên được duy trì thêm 1 tuần sau khi các triệu chứng chấm dứt; có thể giảm liều dần dần. Nếu các triệu chứng trở lại, điều trị cần tiếp tục ngay với liều hiệu quả.

Sảy thai liên tiếp

1 viên Duphaston mỗi ngày đến tuần thứ 20 của thai kỳ; Có thể giảm liều dần dần. Trị liệu tốt nhất nên được bắt đầu trước khi thụ thai.

Nếu các triệu chứng của sảy thai xuất hiện trong quá trình điều trị, nên tiếp tục trị liệu như mô tả cho chỉ định đó.

Xuất huyết tử cung bất thường

Uống 2 viên Duphaston mỗi ngày trong 5 đến 7 ngày để ngừng xuất huyết. Xuất huyết giảm đáng kể trong vòng vài ngày. Một vài ngày sau khi kết thúc điều trị, có thể có tình trạng xuất huyết do vậy bệnh nhân cần được cảnh báo về điều này.

Có thể ngăn ngừa tình trạng xuất huyết này bằng cách kê đơn liều dự phòng 1 viên Duphaston mỗi ngày từ ngày thứ 11 đến ngày thứ 25 của chu kỳ, nếu cần kết hợp với oestrogen trong 2 đến 3 chu kỳ. Sau đó có thể ngưng điều trị, cần kiểm tra chắc chắn chu kỳ của bệnh nhân đã bình thường trở lại.

Vô kinh thứ phát

1 hoặc 2 viên Duphaston mỗi ngày từ ngày thứ 11 đến ngày thứ 25 của chu kỳ để làm tối ưu sự chuyển hóa bài tiết của nội mạc tử cung, để tử cung được cung cấp vừa đủ oestrogen nội sinh cũng như ngoại sinh.

Phòng ngừa tăng sản nội mạc tử cung trong thời kỳ mãn kinh

Với mỗi chu kỳ 28 ngày liệu pháp chỉ dùng oestrogen được dùng trong 14 ngày đầu tiên và trong 14 ngày sau đó thì ngoài oestrogen cần bổ sung thêm mỗi ngày 1 hoặc 2 viên dydrogesterone 10mg. Với liều 2 viên, thuốc được chia đều trong ngày (1 viên x 2 lần/ngày) khi dùng dydrogesterone 10mg. Ngừng chảy máu thường xảy ra trong khi uống dydrogesterone.

Liệu pháp phối hợp oestrogen/progesterone cho phụ nữ sau mãn kinh nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất để đạt được mục tiêu điều trị và hạn chế tối đa nguy cơ cho từng cá thể và cần phải đánh giá lại định kỳ (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc”).

Không có cách dùng dydrogesterone thích hợp trước tuổi dậy thì. Tính an toàn và hiệu quả của dydrogesterone ở thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi vẫn chưa được xác lập.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Dùng liều cao hơn nên dùng các viên nén trải đều trong ngày.



Chống chỉ định

- Xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân
- Hỗ trợ hoàng thể trong hỗ trợ sinh sản (ART) nên ngừng sau khi chẩn đoán đã sảy thai hoặc phá thai.
- Bị rối loạn về gan nghiêm trọng, hoặc tiền sử rối loạn về gan nghiêm trọng cho đến khi chức năng gan trở về bình thường.
- Chống chỉ định dùng các oestrogen kết hợp với các progestogen như dydrogesterone trong liệu pháp kết hợp.
- Dị ứng với dydrogesterone hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Được biết hoặc nghi ngờ có các ung thư ác tính do hormon.

Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc

Trước khi bắt đầu điều trị dydrogesterone cho xuất huyết tử cung bất thường, cần làm rõ nguyên nhân bệnh học của việc xuất huyết.

Xuất huyết tử cung bất thường và xuất huyết nhẹ có thể xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Nếu xuất huyết tử cung bất thường và xuất huyết nhẹ xuất hiện sau vài lần trong khi điều trị hoặc tiếp tục xuất hiện sau khi đã ngưng việc điều trị, nên tìm hiểu nguyên nhân, có thể bao gồm cả sinh thiết để loại trừ nội mạc tử cung ác tính.

Nếu một trong những rối loạn sau đây xuất hiện trong lần đầu sử dụng hoặc trở nên tồi tệ hơn, nên cân nhắc việc ngưng điều trị.

- Đau đầu trầm trọng, chứng đau nửa đầu hoặc các triệu chứng của thiếu máu cục bộ
- Dấu hiệu tăng huyết áp
- Huyết khối tĩnh mạch

Trong trường hợp sảy thai liên tiếp hoặc dọa sảy thai, cần xác định khả năng sống của thai nhi và cần theo dõi sự phát triển và sự sống của thai nhi trong cả quá trình trị liệu.

Những trường hợp cần giám sát

Những trường hợp hiếm gặp dưới đây có thể bị ảnh hưởng bởi hormon sinh dục và có thể làm phát sinh hoặc trầm trọng hơn trong thời kỳ mang thai hoặc thời kỳ sử dụng hormon sinh dục: vàng da ứ mật, nhiễm herpes khi mang thai, ngứa trầm trọng, xơ vữa động mạch và rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Bệnh nhân có tiền sử bị trầm cảm cần được theo dõi cẩn trọng; nếu xảy ra trầm cảm nghiêm trọng cần phải ngừng điều trị với dydrogesterone.

Các trường hợp khác:

Bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về di truyền như không dung nạp galactose, thiếu hụt một phần lactase hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Những cảnh báo và thận trọng sau đây áp dụng khi sử dụng Duphaston cho chỉ định “Phòng ngừa tăng sản nội mạc tử cung sau mãn kinh”

Xem mục cảnh báo và thận trọng trong phần thông tin sản phẩm của các chế phẩm oestrogen.

Đối với việc điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, điều trị bằng liệu pháp thay thế hormon (HRT) chỉ nên được bắt đầu nếu các triệu chứng gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Trong mọi trường hợp, việc đánh giá cẩn trọng các nguy cơ và lợi ích nên được thực hiện ít nhất hàng năm và chỉ nên tiếp tục liệu pháp thay thế nào lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ.

Kiểm tra/ theo dõi

Trước khi bắt đầu hoặc tái dùng liệu pháp thay thế hormon (HRT), tiểu sử bệnh của bệnh nhân (bao gồm cả tiền sử bệnh của gia đình) nên được biết. Các kiểm tra y tế (bao gồm kiểm tra phụ khoa và vú) phải được thực hiện dựa trên tiền sử bệnh, chống chỉ định và cảnh báo khi sử dụng. Trong quá trình điều trị, tần số và cách thức kiểm tra định kỳ được khuyến cáo dựa vào đáp ứng thực tế của từng cá thể. Cần khuyến cáo các bệnh nhân nên thông báo những thay đổi về vú cho bác sĩ hoặc y tá (xem “Ung thư vú” bên dưới).

Các kiểm tra về ngực, bao gồm các biện pháp hình ảnh như là X-quang vú, phải được tiến hành theo những hướng dẫn hiện hành về hình ảnh, dựa trên tình trạng bệnh của từng bệnh nhân.

Tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô:

Ở phụ nữ tử cung nguyên vịen, nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô tăng khi chỉ dùng estrogen mà không bổ sung progestogen trong thời gian dài. Tùy theo liệu trình điều trị và liều oestrogen mà rủi ro có thể cao hơn 2 đến 12 lần so với những người không dùng oestrogen. Sau khi ngừng điều trị với oestrogen thì rủi ro vẫn tiếp tục tồn tại trong ít nhất 10 năm. Những rủi ro bổ sung có thể ngăn ngừa được bằng cách phối hợp oestrogen với một progestogen như là dydrogesterone trong ít nhất 12 ngày mỗi tháng/chu kỳ 28 ngày.

Xuất huyết bất thường và xuất huyết nhẹ có thể xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Nếu xuất huyết tử cung bất thường hoặc xuất huyết nhẹ xuất hiện sau vài lần trong khi điều trị hoặc tiếp tục xuất hiện sau khi đã ngưng việc điều trị, nên tìm hiểu nguyên nhân. Điều này có nghĩa là nên làm sinh thiết nội mạc tử cung để loại trừ các rối loạn ác tính.

Ung thư vú:

Các dữ liệu hiện hành chỉ ra rằng nguy cơ ung thư vú tăng ở những phụ nữ dùng HRT dạng kết hợp estrogen-progestogen và thậm chí với HRT chỉ có oestrogen. Nguy cơ này phụ thuộc vào thời gian điều trị.

Liệu pháp oestrogen-progestogen kết hợp:

Thử nghiệm đối chứng có kiểm soát giả dược, nghiên cứu WHI (Women's Health Initiative), và các nghiên cứu dịch tễ học đều thống nhất trong việc phát hiện tăng nguy cơ ung thư vú ở những phụ nữ dùng HRT kết hợp estrogen-progestogen trở nên rõ ràng sau khoảng 3 năm hoặc lâu hơn. Sau khi ngừng điều trị những rủi ro phát sinh sẽ tiếp tục tồn tại trong tối đa là 5 năm. Như là kết quả của trị liệu HRT, đặc biệt khi phối hợp điều trị oestrogen-progestogen, tăng mật độ các lần chụp X-Quang vú có thể ảnh hưởng bất lợi đến sự phát hiện của tia X với ung thư vú.

Ung thư buồng trứng

Ung thư buồng trứng hiếm gặp hơn nhiều so với ung thư vú. Bằng chứng dịch tễ từ một phân tích gộp lớn kiến nghị rằng ở những phụ nữ dùng HRT với estrogen đơn thuần hoặc kết hợp estrogen-progestogen, nguy cơ ung thư tăng nhẹ trong vòng 5 năm sử dụng và giảm hẳn sau khi ngừng. Một số nghiên cứu, bao gồm thử nghiệm WHI, đã chỉ ra rằng sử dụng các HRT kết hợp có thể có nguy cơ tương tự hoặc giảm nhẹ (xem phần “Tác dụng không mong muốn”)

Huyết khối tĩnh mạch:

Liệu pháp thay thế hormon có liên quan đến tăng 1,3-3 lần nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE), ví dụ chứng huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi. Sự xuất hiện của những trường hợp này có thể xảy ra nhiều hơn ở năm đầu tiên điều trị với HRT.

Bệnh nhân mắc chứng huyết khối sẽ bị tăng nguy cơ tiền triền VTE và HRT có thể làm tăng thêm nguy cơ này. Do đó chống chỉ định dùng HRT với những bệnh nhân này.

Nhìn chung các yếu tố nguy cơ được nhận biết đối với VTE bao gồm việc dùng các oestrogen, cao tuổi, phẫu thuật lớn, bất động lâu dài, béo phì ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), thai kỳ/giai đoạn sau sinh, lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và ung thư. Không có sự liên quan về vai trò có thể có của chứng giãn tĩnh mạch trong VTE.

Như trong tất cả các trường hợp bệnh nhân hậu phẫu, biện pháp phòng ngừa cần được cân nhắc để phòng VTE sau khi phẫu thuật. Nếu bất động kéo dài sau phẫu thuật thì cần khuyến cáo ngưng tạm thời HRT trước từ 4 đến 6 tuần. Trị liệu chỉ nên được bắt đầu trở lại khi bệnh nhân đã hoàn toàn sẵn sàng.

Ở phụ nữ không có tiền sử cá nhân bị VTE nhưng những người có quan hệ ruột thịt có tiền sử bị chứng huyết khối lúc trẻ, cần sàng lọc cẩn trọng sau khi hướng dẫn về các giới hạn của nó (chỉ có một số lượng nhất định các chứng dị dạng tiểu huyết cầu có thể được xác định qua sàng lọc). Nếu phát hiện thấy sự khuyết thiếu dẫn đến chứng huyết khối ở các thành viên gia đình hoặc nếu khuyết thiếu là nghiêm trọng (ví dụ thiếu hụt chất chống đông, protein S, hoặc protein C hoặc các khuyết thiếu kết hợp) thì HRT bị chống chỉ định.

Ở những phụ nữ đang dùng thuốc chống đông máu cần cẩn trọng cân nhắc về lợi ích và nguy cơ của việc dùng HRT.

Nếu VTE tiền triỀn sau khi liệu pháp được sử dụng, nên ngừng thuốc. Bệnh nhân nên được khuyên rằng liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu họ nhận thấy triệu chứng huyết khối tiềm tàng (ví dụ: sưng đau ở chân, đau bất chợt ở ngực, khó thở).

Bệnh động mạch vành (CHD)

Không có bằng chứng nào từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát về việc chống lại nhồi máu cơ tim ở phụ nữ có hoặc không có tồn tại CHD những bệnh nhân mà đã dùng HRT kết hợp estrogen kết hợp progestogen hoặc HRT chỉ estrogen.

Liệu pháp kết hợp estrogen và progestogen:

Các rủi ro liên quan của CHD trong khi dùng HRT kết hợp estrogen và progestogen có tăng nhẹ. Các rủi ro cơ bản có liên quan của CHD phụ thuộc mạnh vào độ tuổi, tăng số lượng các trường hợp CHD do dùng estrogen-progestogen là rất thấp ở những phụ nữ khỏe mạnh sắp mãn kinh, nhưng sẽ tăng khi tuổi tác nhiều hơn.

Tai biến mạch máu não (CVA):

Sử dụng liệu pháp HRT kết hợp hoặc HRT chỉ estrogen có liên quan tới việc tăng 1 tới 1,5 lần nguy cơ tai biến mạch máu não (CVA). Nguy cơ liên quan không thay đổi theo tuổi hay thời gian kể từ khi mãn kinh. Tuy nhiên, nguy cơ giới hạn của CVA phụ thuộc mạnh mẽ vào độ tuổi, nguy cơ tổng thể của đột quỵ ở phụ nữ dùng HRT sẽ tăng theo độ tuổi.

Tá dược:

Vì thuốc có chứa lactose monohydrat, nên bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt yếu tố phân giải đường sữa hoặc chứng kém hấp thu glucose-galactose thì không nên sử dụng thuốc này.

Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Mang thai

Ước tính rằng có tới hơn 9 triệu phụ nữ đã phơi nhiễm với dydrogesterone trong quá trình mang thai. Cho đến nay không có trường hợp nào cho thấy ảnh hưởng có hại của dydrogesterone trong thời kỳ mang thai. Một số progestogen đã được báo cáo trong các tài liệu về việc liên quan đến tăng nguy cơ của tật lỗ tiểu lệch dưới. Tuy nhiên do các yếu tố trùng hợp trong thời kỳ mang thai còn chưa xác định được, nên kết luận cuối cùng về vai trò của progestogen đến tật lỗ tiểu lệch dưới vẫn chưa được đưa ra.

Các thử nghiệm lâm sàng với số lượng người hạn chế đã điều trị với dydrogesterone trong giai đoạn đầu của thai kỳ nhưng đã không cho thấy có sự gia tăng rủi ro. Cho đến nay chưa có dữ liệu dịch tễ.

Các ảnh hưởng trên phôi thai và phát triển sau sinh trên các nghiên cứu tiền lâm sàng song song với các mô tả được lý. Các tác dụng không hay đã xảy ra chỉ ở mức độ phơi nhiễm vượt quá mức tối đa của người bị phơi nhiễm, cho thấy ít liên quan đến việc dùng lâm sàng (xem mục “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”)

Dydrogesterone có thể được dùng trong thời kỳ mang thai nếu được chỉ định một cách rõ ràng.

Cho con bú

Chưa xác định được liệu dydrogesterone có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào được thực hiện để nghiên cứu về sự bài tiết của dydrogesterone vào sữa mẹ. Kinh nghiệm với các progestogen khác chỉ ra rằng các progestogen và các chất chuyển hóa của nó thấm vào sữa mẹ với một lượng nhỏ. Chưa xác định được có nguy cơ đối với trẻ nhỏ có hay không. Không nên dùng dydrogesterone trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có bằng chứng về sự ảnh hưởng của dydrogesterone lên khả năng sinh sản.

3/

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Dydrogesterone có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Hiếm gặp, dydrogesterone có thể gây buồn ngủ nhẹ và/hoặc hoa mắt chóng mặt, đặc biệt là trong vòng mấy giờ đầu tiên sau khi uống. Do vậy, cần cẩn trọng trong khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác

Dữ liệu từ các nghiên cứu *in vitro* cho rằng chất chuyển hóa chính là 20 α -dihydrodydrogesterone (DHD) và có cả một phần nhỏ dydrogesterone được chuyển hóa chính bởi CYP3A4.

Các chất làm tăng độ thải trừ của các progestogen (giảm hiệu quả do cảm ứng enzym), ví dụ như: các barbiturat, phenytoin, carbamazepin, primidon, rifampicin và thuốc kháng HIV như ritonavir, nevirapine và efavirenz, và có thể là các sản phẩm chứa thảo dược St John's Wort (Hypericum perforatum).

Sự tăng độ thải trừ của dydrogesterone có thể dẫn tới giảm tác dụng lâm sàng và các thay đổi sự chảy máu.

Các chất làm thay đổi thải trừ của các progestogen:

Nhiều sự kết hợp của các chất ức chế protease HIV và các chất ức chế sao chép ngược không phải nucleoside bao gồm kết hợp với các chất ức chế HCV có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ huyết tương của progestogen nếu được uống đồng thời với các progestogen. Trong một vài trường hợp tác dụng thực tế của những sự thay đổi này có thể liên quan về mặt lâm sàng.

Với lý do này thông tin sản phẩm của các thuốc HIV/HCV nên được tư vấn, nếu chúng được uống đồng thời, để xác định tương tác tiềm năng và bất cứ khuyến cáo liên quan.

Các chất làm chậm thải trừ của các progestogen (ức chế enzym):

Sự liên quan lâm sàng của các tương tác có thể xảy ra với các chất ức chế enzym là không biết. Sử dụng đồng thời của các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể tăng nồng độ huyết tương của các progestogen.

Tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sỹ những tác dụng không mong muốn gấp phải khi sử dụng thuốc.

Hầu hết các tác dụng không mong muốn của thuốc này được ghi nhận từ các bệnh nhân sử dụng dydrogesterone trong các thử nghiệm lâm sàng với các chỉ định không điều trị oestrogen là chảy máu tử cung, đau/nhạy cảm vú và đau nửa đầu/đau đầu.

Các tác dụng không mong muốn cùng với các tần suất được chỉ định bên dưới đã ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng dùng dydrogesterone ($n=3483$) cho các chỉ định không điều trị oestrogen và từ các báo cáo tự phát:

Tác dụng không muôn theo hệ cơ quan	Thường gặp $\geq 1/100, < 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1,000, < 1/100$	Hiếm gặp $\geq 1/10,000, < 1/1,000$
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (kể cả u nang và polyp)			Gia tăng kích cỡ khối u phụ thuộc progestogen (ví dụ u màng não)*
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Thiểu máu tan huyết*
Rối loạn tâm thần		Trạng thái trầm cảm	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Đau nửa đầu/ đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Nôn	
Rối loạn gan		Bất thường chức năng gan (với vàng da, mệt mỏi, khó ở và đau bụng dưới)	
Rối loạn da và mô dưới da		Viêm da dị ứng (ví dụ phát ban, ngứa, nổi mẩn)	Phù mạch*
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Rối loạn kinh nguyệt (bao gồm: chảy máu tử cung, rong kinh, mất kinh, thống kinh và kinh nguyệt không đều) Đau/ nhạy cảm vú		Căng vú
Rối loạn chung và rối loạn tại nơi dùng thuốc			Phù
Các điều tra nghiên cứu		Tăng cân	

* Các tác dụng không mong muốn từ các báo cáo tự phát mà không quan sát được từ các thử nghiệm lâm sàng được quy vào tần suất “hiếm gặp” dựa trên thực tế rằng giới hạn trên của 95% khoảng độ tin cậy của tần suất được ước tính không cao hơn $3/x$, $x=3483$ (tổng số đối tượng được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng).

Nghiên cứu LOTUS I cho hỗ trợ hoàng thể trong hỗ trợ sinh sản (ART) (xem phần “Đặc tính dược lực học”):

Các tác dụng đã được báo cáo thường xuyên nhất là: xuất huyết âm đạo, buồn nôn, đau do điều trị, đau đầu, đau bụng, và có thai dựa trên chỉ số sinh hóa.

Phản ứng phụ duy nhất liên quan đến điều trị (TEAE) chỉ báo cáo ở $\geq 2\%$ đối tượng ở cả hai nhóm điều trị là xuất huyết âm đạo.

Các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong quá trình điều trị với oestrogen- progestogen (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc” và thông tin sản phẩm của chế phẩm oestrogen):

- Ung thư vú, tăng sản nội mạc tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng
- Ung thư buồng trứng: sử dụng estrogen hoặc kết hợp estrogen-progestogen liên quan đến nguy cơ tăng nhẹ ung thư buồng trứng được chẩn đoán (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc”). Một nghiên cứu phân tích gộp từ 52 nghiên cứu dịch tễ đã báo cáo tăng nguy cơ của ung thư buồng trứng trên những phụ nữ hiện tại đang dùng liệu pháp thay thế hormon (HRT) so với các phụ nữ chưa bao giờ sử dụng HRT (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Các phụ nữ độ tuổi từ 50 đến 54 uống HRT 5 năm, kết quả này trong khoảng 1 người thêm/ 2000 người dùng. Các phụ nữ độ tuổi từ 50 đến 54 không uống HRT, khoảng 2 người trong 2000 sẽ bị chẩn đoán ung thư buồng trứng qua giai đoạn 5 năm.
- Huyết khối tĩnh mạch
- Nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch vành, tai biến mạch máu não (CVA)

Báo cáo của các phản ứng bất lợi được nghi ngờ

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ sau lưu hành của sản phẩm là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục giám sát nguy cơ/ lợi ích của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu để báo cáo tất cả các phản ứng bất lợi nghi ngờ thông qua trung tâm cảnh giác dược của Bộ Y tế qua địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com hoặc qua bộ phận cảnh giác dược của Công ty tại địa chỉ email pv.vietnam@abbott.com

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Dydrogesterone là chất có độc tính rất thấp. Các biểu hiện có thể xảy ra khi quá liều: buồn nôn, nôn, buồn ngủ và chóng mặt. Chưa có trường hợp nào quá liều dydrogesterone mà gây ra tác dụng có hại.

Điều trị

Không cần thiết điều trị đặc hiệu, trong trường hợp quá liều nên cân nhắc điều trị triệu chứng.

Tương kỵ

Không

Thông tin thêm

Thuốc chưa được sử dụng hoặc đồ phế thải cần được tiêu hủy tuân thủ theo đúng các quy định của nước sở tại. Những thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng này còn hạn chế. Để biết thêm thông tin, xin hỏi bác sĩ hoặc dược sỹ.

Hạn dùng và điều kiện bảo quản

60 tháng kể từ ngày sản xuất

Không bảo quản trên 30°C.

Bảo quản thuốc trong hộp carton để tránh ẩm

Không dùng thuốc quá thời hạn ghi trên hộp thuốc

Để thuốc xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Nhà sản xuất:

Abbott Biologicals B.V.

Địa chỉ: Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands (Hà Lan)

Cho

Abbott Healthcare Products B.V., The Netherlands (Hà Lan)

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

...



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh