

249/91

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Labeling for paper box of Valiera 2 mg

Lần đầu: 6/1/2018

Thuốc bán theo đơn. Mỗi viên nén bao phim chứa 2mg estradiol, hộp 1 vỉ x 30 viên. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xem tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, ngày SX, HD: Xem Lot No., Mfg. date, Exp. date trên hộp thuốc. Ngày hết hạn là ngày 1 trên tháng hết hạn in ở hộp thuốc. Bảo quản: giữ thuốc nơi khô ráo, dưới ánh sáng. Dùng kèm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nhà sản xuất: LABORATORIOS RECALCINE S.A, Carrascal 5670, Santiago, Chi Lê. DNNK: .....SDK: VN-xxxxx-xx



R<sub>x</sub>

30 coated tablets

Valiera<sup>®</sup>  
ESTRADIOL

2 mg



CFR Recalcine

30 coated tablets  
2 mg

Valiera<sup>®</sup>

Prescription only. Composition: Each coated tablet contains estradiol 2mg, box of 1 blister of 30 coated tablets. For Indications, Contraindications, Dosage, Warnings, Adverse effects, Drug Interactions: read enclosed leaflet or as prescribed by physician. Quality specifications: USP. Method of Administration: Oral. Store in a fresh dry place, below 30°C. KEEP ALL MEDICINES OUT OF REACH OF CHILDREN. Manufactured by LABORATORIOS RECALCINE S.A., No. 5670 Carrascal, Santiago, Chile. Imported by: .....Reg No.: VN-xxxxx-xx

Lot No.:  
Mfg. Date:  
Exp. Date:

CFR Recalcine

2 mg

ESTRADIOL  
Valiera<sup>®</sup>  
30 coated tablets

R<sub>x</sub>





**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.**

**VALIERA 2 mg viên nén bao phim**

**THÀNH PHẦN:**

Mỗi viên nén bao phim Valiera 2 mg chứa: Estradiol 2 mg.

*Tá dược:* Polividone, Lactose monohydrate, Sodium starch glycolate, Talc, Magnesium stearate, Corn starch vừa đủ.

*Tá dược bao phim:* Hypromellose 2910, Macrogol 6000, Talc, White polymeric coating (White opaspray K-1-7000-S).

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ:**

**Dược lực học:**

Estradiol là estrogen mạnh nhất có trong tự nhiên và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol và các estrogen khác có vai trò quan trọng đối với sự phát triển và duy trì bộ máy sinh sản và những đặc tính sinh dục của phụ nữ.

Ở nhiều phụ nữ mãn kinh, ngừng tiết estradiol làm mất cân bằng vận mạch và điều tiết thân nhiệt gây nên các triệu chứng “bốc hỏa”, kèm theo rối loạn giấc ngủ, ra mồ hôi quá nhiều và hiện tượng teo dần bộ máy sinh dục – tiết niệu. Liệu pháp thay thế estradiol làm giảm nhẹ nhiều triệu chứng trên do thiếu hụt estradiol ở phụ nữ mãn kinh. Ở phần lớn phụ nữ mãn kinh, sự tiêu xương tăng dần do thiếu hụt estradiol gây nên bệnh loãng xương. Kết quả là xương trở nên thưa, yếu, tăng gãy xương, đặc biệt là gãy đốt sống, gãy xương hông và xương cổ tay. Loãng xương là chỉ định quan trọng của điều trị bằng estradiol và có kết quả rõ rệt. Cơ chế tác dụng chủ yếu là estrogen làm giảm sự tiêu xương. Estrogen dùng như thuốc bổ sung trong đề phòng loãng xương chứ không thể khôi phục lại phần xương đã bị tiêu.

**Dược động học:**

*Hấp thu:* estradiol được hấp thu tốt qua da, niêm mạc và đường tiêu hóa.

*Phân bố:* thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể và có nồng độ cao ở các cơ quan đích của hormon sinh dục. Trong máu có khoảng 60% estradiol liên kết với albumin, 38% kết hợp với globulin liên kết hormon sinh dục và 2% ở dạng tự do.

*Chuyển hóa:* estradiol chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu chuyển thành estron, estriol và các dạng liên hợp như glucuronic hoặc sulfat và glucuronic ở gan, bài tiết các chất liên hợp ở mật vào ruột và tiếp theo là tái hấp thu vào máu.

*Thải trừ:* estradiol chủ yếu bài tiết vào nước tiểu và một lượng nhỏ vào phân, dưới 1% bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu và 50 – 80% bài tiết dưới dạng liên hợp.

**CHỈ ĐỊNH:**

VALIERA 2 mg được chỉ định trong những trường hợp sau:

- Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch từ trung bình đến nặng liên quan đến thời kỳ mãn kinh. Không có bằng chứng tương đương cho thấy các estrogen có ảnh hưởng đến các triệu chứng thần kinh hay trầm cảm thường xảy ra ở thời kỳ mãn kinh do vậy không chỉ định điều trị các trường hợp này.
- Điều trị teo âm hộ và âm đạo.
- Điều trị các trường hợp giảm tiết estrogen do thiếu năng sinh dục, cắt buồng trứng hay thiếu năng buồng trứng nguyên phát.
- Điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt tiên triển phụ thuộc androgen (chỉ dùng để điều trị tạm thời)
- Dự phòng loãng xương.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

**a. Trong điều trị triệu chứng vận mạch từ trung bình tới nặng, teo âm hộ và âm đạo thời kỳ mãn kinh nên bắt đầu bằng liều điều trị thấp nhất và lựa chọn phác đồ có thể kiểm soát được các triệu chứng đó và sau đó nên ngừng thuốc sớm nhất có thể:**

Việc ngưng hoặc giảm liều nên tiến hành theo từng khoảng thời gian từ 3 tới 6 tháng.

Liều khởi đầu thông thường mỗi ngày là  $\frac{1}{2}$  viên - 1 viên Valiera 2 mg, tùy theo mức độ kiểm soát các triệu chứng hiện có của bệnh nhân. Liều duy trì tối thiểu có hiệu quả cần xác định bằng cách chuẩn độ ( tăng liều từ từ cho đến liều đạt hiệu quả điều trị, dùng nó là liều duy trì). Việc dùng thuốc phải tiến hành theo từng chu kỳ (ví dụ: Uống 3 tuần, ngưng 1 tuần)

**b. Điều trị cho phụ nữ bị giảm tiết estrogen do thiếu năng sinh dục, cắt buồng trứng hay thiếu năng buồng trứng nguyên phát:**

Liều khởi đầu thông thường hàng ngày là  $\frac{1}{2}$  viên - 1 viên Valiera 2 mg tùy theo mức độ kiểm soát các triệu chứng hiện có của bệnh nhân. Liều duy trì tối thiểu có hiệu quả cần xác định bằng cách chuẩn độ.

**d. Điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt tiến triển phụ thuộc androgen:**

Liều khuyến cáo là  $\frac{1}{2}$  viên - 1 viên Valiera 2 mg, 3 lần/ngày. Hiệu quả của phác đồ điều trị có thể được đánh giá bằng xác định lượng phosphatase cũng như sự cải thiện triệu chứng của bệnh nhân.

**e. Dự phòng loãng xương:**

Nên bắt đầu điều trị dự phòng loãng xương với Valiera 2 mg ngay sau khi mãn kinh càng sớm càng tốt. Liều hàng ngày là 0.5 mg estradiol, uống theo chu kỳ (nghĩa là uống 23 ngày, ngưng 5 ngày) (nên dùng viên Valiera 1mg,  $\frac{1}{2}$  viên/ngày). Liều dùng có thể điều chỉnh nếu cần để kiểm soát các triệu chứng hiện có của bệnh nhân. Ngừng liệu pháp thay thế estrogen có thể lặp lại tỷ lệ mất xương tự nhiên.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Các estrogen chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Có thai hoặc nghi ngờ có thai. Estrogen có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng cho người mẹ đang mang thai.
- Chảy máu âm đạo bất thường chưa rõ nguyên nhân.
- Xác định hoặc nghi ngờ ung thư vú, ung thư cổ tử cung hoặc các ung thư khác thuộc phụ khoa.
- Đã biết hoặc nghi ngờ khối u phụ thuộc estrogen.
- Người bệnh có tiền sử gia đình về ung thư phụ khoa.
- Viêm tĩnh mạch huyết khối tiến triển hoặc bệnh huyết khối tắc mạch.
- Bệnh gan, thận hoặc tim nặng.

## NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG THUỐC:

### LƯU Ý ĐẶC BIỆT:

**a. Kích thích tạo các khối u ác tính:**

**Ung thư nội mạc tử cung:** Nguy cơ bị ung thư nội mạc tử cung ở những bệnh nhân dùng đơn độc estrogen lớn hơn những người không dùng thuốc từ 2 tới 12 lần, phụ thuộc vào thời gian điều trị và liều dùng. Trong hầu hết các nghiên cứu đó, không thấy tăng ung thư nội mạc tử cung với các trường hợp dùng thuốc dưới 1 năm. Nguy cơ cao nhất ghi nhận ở những người dùng thuốc từ 10 năm trở lên và cao hơn từ 15 tới 24 lần người không dùng thuốc. Trong 3 nghiên cứu, nguy cơ bị ung thư nội mạc tử cung tăng sau thời gian dùng thuốc từ 8 tới 15 năm. Trong 1 nghiên cứu khác, tỷ lệ các trường hợp bị ung thư nội mạc tử cung giảm đáng kể 6 tháng sau khi ngưng estrogen. Việc dùng phối hợp với progestin có thể làm giảm nguy cơ trên nhưng hiệu quả trên lâm sàng với phụ nữ sau khi mãn kinh vẫn chưa được xác định (Xem Cảnh báo).

**Ung thư vú:** Trong khi hầu hết các nghiên cứu chưa chứng minh được sự gia tăng các trường hợp ung thư vú ở phụ nữ đã từng dùng liệu pháp thay thế estrogen, một số nghiên cứu đã ghi nhận nguy cơ bệnh nhân bị ung thư vú khi dùng liệu pháp thay thế estrogen với liều cao hoặc liều thấp nhưng trong thời gian dài, đặc biệt trên 10 năm tăng ở mức trung bình (nguy cơ tăng tương đối 1.3-2.0 lần). Các nghiên cứu khác vẫn chưa đưa ra được mối liên hệ nào.

Trong khi ảnh hưởng của việc dùng phối hợp với các progestin tới nguy cơ bị ung thư vú cũng chưa được xác định, các kết quả dịch tễ học hiện có cho thấy việc dùng progestin không những không giảm mà thậm chí còn làm tăng các trường hợp bị ung thư vú ghi nhận được khi dùng liệu pháp thay thế estrogen kéo dài (Xem phần Cảnh báo).

**Các tổn thương bẩm sinh với nguy cơ ác tính:** Việc dùng estrogen trong thai kỳ làm tăng nguy cơ bị tổn thương bộ máy sinh sản bẩm sinh và có thể gây ra các khuyết tật bẩm sinh khác. Các nghiên cứu với phụ nữ dùng diethylstilbestrol trong khi mang thai cho thấy trẻ em gái sinh ra bởi các bà mẹ này dễ có nguy cơ bị hạch âm đạo, loạn sản tế bào sừng của cổ tử cung, và ung thư âm đạo khi lớn lên; trẻ em trai sinh ra tăng nguy cơ gặp bất thường về hệ sinh dục tiết niệu và có thể bị ung thư tinh hoàn khi lớn lên. Mặc dù một số trường hợp lành tính nhưng một số khác bị ác tính.

**b. Bệnh túi mật.** Hai nghiên cứu đã ghi nhận được tỷ lệ bệnh nhân nữ sau khi mãn kinh dùng estrogen bị bệnh túi mật phải phẫu thuật tăng từ 2 tới 4 lần so với người không dùng thuốc.

**c. Bệnh tim mạch.** Việc dùng liều cao estrogen (5 mg estrogen liên hợp một ngày), so với khi dùng mức liều điều trị ung thư vú và ung thư tiền liệt tuyến, trong các nghiên cứu lâm sàng với nam giới đã làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, nghẽn mạch phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối không gây tử vong. Tuy nhiên, để tránh các nguy cơ về tim mạch trên lý thuyết ở phụ nữ khi dùng liều cao estrogen, không nên dùng quá liều tối thiểu có tác dụng trong các liệu pháp thay thế estrogen.

**d. Tăng huyết áp.** Tăng huyết áp cơn trong khi điều trị bằng liệu pháp thay thế estrogen được xem là phản ứng đặc ứng của estrogen. Thường huyết áp sẽ giữ hoặc giảm xuống. Trong 1 nghiên cứu cho thấy, phụ nữ dùng estrogen sau khi mãn kinh thường có huyết áp cao hơn những người không dùng thuốc. Trong 2 nghiên cứu khác, những người dùng estrogen lại có huyết áp thấp hơn một chút so với những người không dùng thuốc. Việc dùng estrogen sau khi mãn kinh không gây ra đột quy. Tuy nhiên, nên kiểm tra huyết áp định kỳ ở những người dùng estrogen.

**e. Tăng calci huyết.** Việc dùng estrogen có thể dẫn tới tăng calci huyết nặng ở những bệnh nhân ung thư vú và ung thư xương di căn. Trong những trường hợp như vậy, phải ngưng thuốc và áp dụng những biện pháp thích hợp để đưa nồng độ calci trong máu về mức bình thường.

## **CẢNH BÁO:**

### **A. Tổng quát**

- **Việc điều trị đồng thời với một progestin:** Các nghiên cứu điều trị bằng estrogen kết hợp với progestin kéo dài 10 ngày hoặc hơn trong 1 chu kỳ điều trị bằng estrogen cho thấy tỷ lệ các ca bị tăng sản nội mạc tử cung giảm so với khi dùng đơn độc estrogen. Các nghiên cứu về hình thái học và sinh hoá của nội mạc tử cung cho thấy, thời gian điều trị từ 10 tới 14 ngày là đủ để nội mạc tử cung phát triển bình thường và giảm nguy cơ tăng sản tế bào.

Tuy nhiên, có thể xảy ra các nguy cơ liên quan tới việc dùng kết hợp với progestin trong phác đồ điều trị bằng estrogen. Các nguy cơ này bao gồm: (1) Phản ứng có hại do chuyển hoá của lipoprotein (giảm HDL và tăng LDL), điều này có thể dẫn tới làm giảm hiệu quả của việc dùng estrogen để phòng bệnh về tim mạch; (2) Ảnh hưởng tới dung nạp của glucose; và (3) có thể làm tăng hoạt động gián phân tế bào biểu mô vú, tuy nhiên các nghiên cứu về dịch tễ học chứng minh tác động này không lớn (xem Lưu ý).

Việc lựa chọn progestin, liều dùng và phác đồ điều trị có thể giúp hạn chế các tác dụng phụ này nhưng những vấn đề trên vẫn cần phải được nghiên cứu thêm để làm rõ.

- **Nguy cơ tim mạch.** *Mối quan hệ nhân quả giữa việc dùng liệu pháp thay thế estrogen và giảm bệnh tim mạch ở những phụ nữ sau khi mãn kinh hiện chưa được làm rõ. Hơn nữa, việc dùng kết hợp với các progestin với mục đích này cũng chưa được chứng minh.*

Trong những năm gần đây, các nghiên cứu được công bố cho rằng, có thể có mối quan hệ nhân quả giữa việc dùng liệu pháp thay thế estrogen đường uống không phối hợp với progestin và tỷ lệ các trường hợp bị bệnh về tim mạch giảm ở phụ nữ. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu đã ghi nhận được tỷ lệ các trường hợp bị bệnh mạch vành và các trường hợp tử vong liên quan giảm từ 20% tới 50% ở những người dùng estrogen nhưng cũng cần phải lưu ý tới các điểm sau:

(1) Do chỉ có 1 trong số các nghiên cứu đó là ngẫu nhiên và số mẫu quá ít để có được kết quả có tính thống kê, còn lại hầu hết các nghiên cứu liên quan đều thiếu tính khách quan. Do vậy, việc kết

luận dùng liệu pháp thay thế estrogen làm giảm đáng kể nguy cơ bị bệnh mạch vành là không chắc chắn. Có thể thay vì chọn những người phụ nữ bị bệnh do cách sống và đặc điểm sinh lý của họ, những nhà nghiên cứu đã chọn những người phụ nữ khoẻ mạnh tham gia vào nghiên cứu. Nói chung, những phụ nữ được điều trị là những người có học thức và địa vị kinh tế xã hội cao, không béo phì, hoạt động thể chất thường xuyên, có khả năng họ mãn kinh do phẫu thuật, ít có nguy cơ bị tiểu đường hơn những phụ nữ không được điều trị. Mặc dù trong một số các nghiên cứu, người ta đã cố gắng hạn chế các yếu tố trên nhưng vẫn khó khăn trong việc khẳng định kết quả của các nghiên cứu thiếu chặt chẽ hơn bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên được thiết lập đúng. Do đó, các nghiên cứu đang và sẽ được tiến hành ngẫu nhiên với số lượng cá thể lớn có thể sẽ không khẳng định được kết quả này.

(2) Hiện nay người ta thường chỉ định dùng đồng thời progestin với liệu pháp thay thế estrogen ở phụ nữ không bị cắt tử cung (xem Thận trọng và Cảnh báo). Trong khi lợi ích của việc dùng kết hợp với progestin với những nguy cơ bị bệnh thiếu máu cục bộ ở tim chưa được làm rõ thì việc dùng đồng thời với progestin làm giảm tác dụng có ích của estrogen tới nồng độ HDL và LDL trong máu.

- **Các đánh giá về thể chất.** Trước khi bắt đầu bất kỳ chỉ định một liệu pháp thay thế estrogen nào, cần phải kiểm tra kỹ tiền sử gia đình và bệnh án của bệnh nhân. Việc điều trị bước đầu và định kỳ đánh giá về thể chất cần phải chú ý tới huyết áp, vú, bụng, các cơ quan vùng chậu và tiến hành cả xét nghiệm kính phết Papanicolaou. Một quy tắc chung, không nên dùng estrogen kéo dài trên 1 năm nếu không tiến hành đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân.

- **Tính tăng đông máu.** Một số nghiên cứu cho thấy những phụ nữ dùng liệu pháp thay thế estrogen xuất hiện tính tăng đông máu, chủ yếu liên quan tới sự giảm hoạt tính của prothrombin. Ảnh hưởng này phụ thuộc vào liều dùng và thời gian dùng thuốc và ít gặp hơn so với khi dùng thuốc tránh thai đường uống. Thêm vào đó, máu của những phụ nữ mãn kinh dường như dễ đông hơn ở những người chưa mãn kinh. Người ta khuyến cáo rằng việc dùng liều thấp mestranol cho phụ nữ sau khi mãn kinh làm tăng nguy cơ bị bệnh huyết khối tắc mạch mặc dù hầu hết các nghiên cứu (chủ yếu với người dùng estrogen liên hợp) không ghi nhận được nguy cơ này tăng. Hiện chưa có đủ thông tin về tăng tính đông máu ở phụ nữ có tiền sử bị bệnh huyết khối tắc mạch.

- **Tăng lipoprotein có yếu tố gia đình.** Liệu pháp thay thế estrogen có thể làm tăng mạnh nồng độ triglycerides trong máu dẫn tới viêm tụy và những biến chứng khác ở những bệnh nhân bị khiếm khuyết về chuyển hoá lipoprotein có yếu tố gia đình.

- **Giữ nước.** Do các estrogen có thể gây ra giữ nước ở các mức độ khác nhau nên những bệnh và chứng có thể bị tăng nặng do giữ nước như hen, động kinh, đau nửa đầu và rối loạn chức năng tim mạch hoặc thận cần phải được theo dõi chặt chẽ.

- **Xuất huyết tử cung và chứng đau vú.** Một số bệnh nhân có thể bị tác dụng không mong muốn do kích thích estrogen như xuất huyết tử cung và chứng đau vú.

- **Suy giảm chức năng gan.** Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, chuyển hoá của các estrogen giảm nên cần phải thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

**B. Các xét nghiệm cận lâm sàng.** Việc sử dụng estrogen trong điều trị nói chung cần dựa vào các đáp ứng lâm sàng ở mức liều thấp nhất hơn là dựa vào các xét nghiệm cận lâm sàng. Trong chỉ định estrogen để phòng loãng xương, xem thêm phần Liều lượng và cách dùng.

**C. Nguy cơ gây ung thư, đột biến gen và ảnh hưởng tới khả năng sinh sản.** Các nghiên cứu dùng estrogen tự nhiên và tổng hợp kéo dài trên một số loài động vật thí nghiệm nhận thấy nguy cơ bị ung thư biểu mô vú, tử cung, cổ tử cung, âm đạo, tinh hoàn và gan. Xem phần Chống chỉ định và Lưu ý.

**D. Việc dùng thuốc cho trẻ em.** An toàn và hiệu quả của việc dùng thuốc cho trẻ em chưa được thiết lập. Việc dùng liều cao và lặp lại estrogen trong một thời gian dài làm cho quá trình cốt hoá đầu xương nhanh hơn dẫn tới giảm chiều cao ở tuổi trưởng thành nếu việc điều trị tiến hành trước khi giai đoạn dậy thì kết thúc ở trẻ phát triển bình thường. Với những trẻ mà xương phát triển chưa hoàn thiện, cần phải định kỳ đánh giá sự phát triển của xương.

Việc điều trị bằng estrogen cho trẻ em chưa dậy thì sẽ làm cho tuyến vú phát triển sớm và sừng hoá tế bào âm đạo và có thể gây ra xuất huyết âm đạo ở trẻ gái. Với trẻ trai, estrogen có thể làm thay đổi quá trình dậy thì bình thường. Tất cả các ảnh hưởng sinh lý và các tác dụng phụ liên quan tới việc

dùng estrogen ở người trưởng thành có thể có nguy cơ xảy ra khi dùng cho trẻ em, bao gồm huyết khối tắc mạch và sự phát triển bất thường của một số mô. Do vậy, chỉ dùng estrogen cho trẻ em khi thật sự cần thiết và chỉ dùng ở liều tối thiểu có tác dụng.

### **DÙNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

#### **Dùng thuốc cho phụ nữ có thai:**

Không dùng thuốc cho phụ nữ có thai. (Xem phần Chống chỉ định.)

#### **Dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.**

Một quy tắc chung, việc chỉ định bất kỳ một thuốc nào cho phụ nữ đang cho con bú chỉ áp dụng khi thật sự cần thiết vì rất nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Ngoài ra, việc dùng estrogen cho phụ nữ đang cho con bú đã được chứng minh là làm giảm chất lượng và số lượng sữa.

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Không có báo cáo.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**

- a. Việc dùng đồng thời các sản phẩm chứa estrogen với các thuốc glucocorticoid có thể ảnh hưởng tới chuyển hoá của chúng, khi thời gian bán thải bị kéo dài, tác dụng điều trị và độc tính của thuốc cũng sẽ tăng. Nếu dùng chung với các thuốc có khả năng gây độc cho gan có thể làm tăng độc tính của thuốc với gan.  
Cảnh báo cho bệnh nhân khi sử dụng chung với một số thuốc khác (như: các barbiturat, phenylbutazol, hydantoin, rifampin) do việc dùng đồng thời có thể làm giảm tác dụng của Valiera.
- b. Giảm thời gian prothrombin, thời gian riêng thromboplastin và thời gian ngưng kết tiểu cầu; tăng số lượng tiểu cầu; tăng các yếu tố số II, kháng nguyên VII, kháng nguyên VIII, tăng hoạt tính của yếu tố đông máu số VIII, IX, X, XII, phức hợp VII-X, phức hợp II-VII-X và beta-thromboglobulin; giảm nồng độ yếu tố đối kháng Xa và kháng thrombin III; giảm hoạt tính của yếu tố kháng thrombin số II; tăng nồng độ fibrinogen và hoạt tính fibrinogen; tăng kháng nguyên plasminogen và hoạt tính của nó đã được ghi nhận.
- c. Tăng nồng độ globulin gắn với tuyến giáp ( TBG) dẫn tới tăng tổng nồng độ các hormone tuyến giáp lưu thông trong máu. Những bệnh nhân đang dùng liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp cần phải dùng liều cao hơn.
- d. Các chất gắn kết protein trong huyết thanh khác cũng có thể tăng (ví dụ như corticosteroid gắn với globulin, hormon sinh dục gắn với globulin) làm tăng nồng độ corticosteroid và hormon sinh dục steroid. Nồng độ hormon tự do có thể giảm. Các protein huyết tương khác có thể tăng ( cơ chất angiotensinogen/renin, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
- e. Tăng nồng độ HDL và bán phần HDL<sup>2</sup> cholestrerol huyết tương; giảm nồng độ LDL cholesterol; tăng nồng độ triglycerid máu.
- f. Rối loạn dung nạp glucose.
- g. Giảm đáp ứng với test metyrapon.
- h. Có thể dùng ciclosporin với estrogen nhưng phải thận trọng vì có tiềm năng làm tăng nồng độ của ciclosporin, creatinine và transaminase trong máu. Hiện tượng này là do đào thải ciclosporin ở gan giảm.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Các tác dụng phụ sau đã được ghi nhận khi dùng liệu pháp thay thế estrogen (xem phần Lưu ý liên quan tới kích thích tạo khối u, tác dụng phụ với bào thai, tăng nguy cơ bị bệnh túi mật, bệnh tim mạch, tăng huyết áp và tăng calci huyết).

#### **Sinh dục tiết niệu:**

Thay đổi về thời gian hành kinh và chảy máu bất thường giữa kỳ kinh hay bất thường về tốc độ ra kinh; kinh nguyệt nhiều, lốm đốm; Tăng kích cỡ u xơ cơ tử cung; Nhiễm nấm candida âm đạo; Thay đổi lượng dịch tiết của tử cung.

**Vú:** Căng và sưng to.

**Tiêu hoá:** Buồn nôn, nôn, đau quặn bụng, đầy hơi; vàng da ứ mật; tăng nguy cơ bị bệnh túi mật.

**Da:** Rám da hoặc da có đồi mồi có thể tồn tại kể cả khi ngưng thuốc; ban đỏ nốt; ban xuất huyết; rụng tóc; rậm lông ở nữ.

**Mắt:** Tăng độ cong của giác mạc; không dung nạp kính áp tròng.

**Hệ thần kinh trung ương:** Đau đầu, đau nửa đầu, chóng mặt; ức chế thần kinh; chứng co giật.

**Các trường hợp khác:** Tăng hoặc giảm cân; giảm dung nạp carbohydrat; làm nặng thêm sự rối loạn chuyển hoá porphyrin; phù; thay đổi ham muốn tình dục.

### QUÁ LIỀU:

Hiện chưa có báo cáo về độc tính cấp trầm trọng khi uống quá liều các thuốc chứa estrogen ở người trẻ. Uống quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và nôn và mất kinh nguyệt ở nữ.

Điều trị quá liều bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

**HẠN DÙNG:** 60 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN:** Giữ thuốc nơi khô ráo, dưới 30°C.

**TRÌNH BÀY:** Hộp 1 vỉ 30 viên

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Nhà sản xuất

**NHÀ SẢN XUẤT:**

**LABORATORIES RECALCINE SA**  
**Carrascal 5670, Santiago, Chile**



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*