



BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 8 / 11 / 2016

10/195

ITEM NUMBER		CHECKLIST	POINTS
NAME	5000835.A1	N° BESINS	NA
REG SITE		ZONE D'EMBOSSEGE LIBRE	NA
TYPE	TUBE	LISIBILITE CODE BARRE	NA
DWG NR	516	CONFORMITE BRAILLE	NA
# COLORS	502	POSITION SPOT	NA
COUNTRY	BMB	ROUTING	NA
DATE	28/04/09	DATE	NA
ROUTING	4	STANDARDISATION	1
APPROVALS			
Regulatory Approval			
COLORS (QC tolerance: +/- 1 PMS LEVEL)			
NAME	OPACITY	VARNISH	Marketing Approval
#1 PANTONE Process Black C		BRAILLE	
#2 PANTONE 192 C		DIECUT	Technical Approval

12

17 β estradiol (exprimé en estradiol anhydre).....60 mg
 Carbomère, tolamine, éthanol, eau purifiée q.s.p. 100 g de gel.
 Voie transdermique
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES - USAGE EXTERNE
 Médicament soumis à prescription médicale.

Pes de précautions particulières de conservation
 Lire attentivement la notice avant emploi.
 NE LAISSER NI À LA PORTÉE NI À LA VUE DES ENFANTS.

LOT: ►

17 β estradiol (expressed as anhydrous estradiol).....60 mg
 Carbomer, tolamine, ethanol, purified water q.s.f. 100 g of gel.
 Transdermal route
RESPECT THE DOSES PRESCRIBED - EXTERNAL USE ONLY
 Medicinal product subject to medical prescription.

There are no special storage instructions.
 Read carefully the package insert before use.
 KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.

EXP. DATE: ►

5000835

GEL FOR CUTANEOUS APPLICATION, 80 g tube

oestrogel[®]

17β Estradiol

BESINS HEALTHCARE
 BESINS MANUFACTURING BELGIUM - 128, Groot-Bijgaardenstraat - 1620 Drogenbos - BELGIUM

GEL POUR APPLICATION CUTANÉE, tube de 80 g



OESTROGEL 0.06%

17 β estradiol – Gel bôi ngoài da

THUỐC CHỈ DÙNG THEO ĐƠN BÁC SỸ
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN CHI TIẾT, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: 17 β estradiol 0,06%

Tá dược: carbomer, trolamin, ethanol và nước tinh khiết

DẠNG BÀO CHẾ - QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Gel bôi ngoài da

Hộp 1 tube 80 g gel và 01 thước đo liều

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- Liệu pháp hormon thay thế dùng để điều trị thiếu estrogen và các triệu chứng do thiếu estrogen, nhất là các triệu chứng liên quan đến mãn kinh tự nhiên hoặc nhân tạo: triệu chứng vận mạch (bốc hỏa, ra mồ hôi ban đêm), các triệu chứng teo niệu – dục (teo âm hộ – âm đạo, đau khi giao hợp, tiểu tiện không kiểm soát) và triệu chứng về tâm lý (rối loạn giấc ngủ, suy nhược,...).
- Phòng ngừa loãng xương sau mãn kinh ở phụ nữ có nguy cơ cao bị gãy xương và không dung nạp các loại thuốc được cấy ghép để phòng ngừa bệnh loãng xương hoặc cho các phụ nữ bị chống chỉ định với các thuốc này.
- Có ít kinh nghiệm về liệu pháp này đối với phụ nữ trên 65 tuổi.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng bôi ngoài da

Liều lượng thay đổi tùy theo từng cá nhân.

Để điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, liều tối thiểu có hiệu quả là 1,25g gel mỗi ngày (= 0,75 mg estradiol) và nên dùng từ 21 đến 28 ngày mỗi tháng. Liều dùng thay đổi theo nhu cầu bệnh nhân. Liều trung bình là 2,5 g gel mỗi ngày. Để khởi đầu và tiếp tục điều trị các triệu chứng liên quan đến mãn kinh, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian điều trị ngắn nhất có thể.

Không khuyến cáo điều trị estrogen liên tục mà không dùng cùng lúc với progestin do các nguy cơ đối với nội mạc tử cung (tăng sản nang tuyến, loạn sản có thể có nguy cơ cao gây ung thư nội mạc tử cung); Việc điều trị nên được tiếp tục trong ít nhất 3 tuần liên tiếp, sau đó ngưng điều trị một tuần kết hợp với việc dùng progestin đường uống trong 12 đến 14 ngày mỗi tháng. Việc điều trị có thể áp dụng từ ngày 1 đến ngày 25 của tháng, kết hợp với uống progestin. Xuất huyết do ngưng dùng thuốc có thể xảy ra trong tuần gián đoạn điều trị. Chỉ nên sử dụng những progestin được cấp phép để kết hợp với một estrogen được khuyến cáo.

Tuy nhiên điều trị estrogen liên tục có thể được đề nghị trong các trường hợp phụ nữ đã cắt bỏ tử cung hoặc bất cứ khi nào các triệu chứng thiếu estrogen rõ ràng xuất hiện trở lại khi gián đoạn điều trị. Trong trường hợp này, có thể dùng progesteron trong 12 đến 14 ngày đầu của mỗi tháng. Nếu đã được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung trước đó, không khuyến cáo dùng progestin cho phụ nữ đã cắt bỏ tử cung.

Nếu cần thiết có thể điều chỉnh liều sau 2 hoặc 3 chu kỳ điều trị, tùy theo các triệu chứng lâm sàng. Điều này có thể liên quan đến:

- Giảm liều trong trường hợp có các triệu chứng tăng estrogen như căng vú, sưng vùng bụng và chậ, lo lắng, bồn chồn hoặc dễ bị kích thích.
- Tăng liều trong trường hợp có các triệu chứng giảm estrogen như nóng bừng kéo dài, khô âm đạo, nhức đầu, khó ngủ, suy nhược, xu hướng trầm cảm.

Nếu quên một liều thuốc không nên tăng gấp đôi liều vào hôm sau để bù lại liều đã quên. Nếu thời gian bôi liều kế tiếp dưới 12 giờ, nên đợi đến lần bôi thuốc tiếp theo. Nếu thời gian bôi liều kế tiếp trên 12 giờ, bôi liều thuốc đã quên ngay lập tức và tiếp tục dùng liều kế tiếp như thường lệ. Quên một liều có thể làm tăng khả năng bị rì máu hoặc xuất huyết.



Bệnh nhân được khuyến cáo bôi thuốc trên da càng rộng càng tốt, tốt nhất là trên cẳng tay, cánh tay và/hoặc vai hoặc vùng da rộng lành lặn. Nên tránh bôi thuốc trực tiếp trên vú, trên âm hộ hoặc niêm mạc âm đạo.

Thuốc OESTROGEL nên được dùng như sau:

- Bệnh nhân tự bôi trên da sạch
- Vào buổi tối hoặc buổi sáng, tốt nhất sau khi tắm và vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Nếu tình trạng nhảy dính kéo dài sau 3 phút bôi thuốc, điều này cho thấy bề mặt bao phủ thuốc là quá nhỏ, nên bôi thuốc trên vùng da rộng hơn vào lần dùng tiếp theo.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Ung thư vú đã biết hoặc có tiền sử ung thư vú.
- Đã biết hoặc nghi ngờ có khối u ác tính phụ thuộc estrogen (như ung thư nội mạc tử cung)
- Xuất huyết âm đạo chưa được chẩn đoán
- Tăng sản nội mạc tử cung chưa được điều trị.
- Có tiền sử hoặc đang bị tai biến huyết khối tắc mạch vô căn (như huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi)
- Tai biến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch gần đây hoặc đang tiến triển (như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim)
- Con kịch phát bệnh gan nặng hoặc tổn thương gan trước đó khi các xét nghiệm chức năng gan vẫn còn bất thường
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin

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

Trong khi điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, không nên khởi đầu liệu pháp hormon thay thế nếu có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Trong mỗi trường hợp, cần đánh giá các nguy cơ và lợi ích ít nhất mỗi năm và chỉ nên tiếp tục liệu pháp hormon thay thế khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Thăm khám và theo dõi lâm sàng

Trước khi khởi đầu hoặc tiếp tục liệu pháp hormon thay thế, nên tiến hành tìm hiểu đầy đủ tiền sử bệnh cá nhân và gia đình. Nên khám thân thể (đặc biệt vùng chậu và vú) đồng thời lưu ý đến các chống chỉ định, cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng. Trong khi điều trị, người ta cũng khuyến cáo rằng các thăm khám định kỳ nên được tiến hành với tần số và tính chất thích ứng với từng bệnh nhân.

Phụ nữ sẽ được thông báo về các bất thường của tuyến vú mà họ phải báo với bác sỹ hoặc y tá (tham khảo phần ung thư vú dưới đây). Việc thăm khám thường xuyên bao gồm cả chụp nhũ ảnh, phù hợp với yêu cầu lâm sàng của từng bệnh nhân nên được thực hiện tùy theo các thực hành tầm soát hiện nay.

Các tình trạng cần theo dõi

Nếu một trong các tình trạng dưới đây đang xảy ra, đã xảy ra trước đó và/hoặc trở nên trầm trọng hơn khi mang thai hoặc điều trị hormon trước đó, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ. Điều quan trọng cần lưu ý là các tình trạng này dễ bị tái phát hoặc trầm trọng hơn trong quá trình điều trị bằng estrogen, đặc biệt:

- U cơ trơn (u xơ tử cung) hoặc lạc nội mạc tử cung.
- Tiền sử hoặc có các yếu tố nguy cơ huyết khối tắc mạch.
- Các yếu tố nguy cơ bị khối u phụ thuộc estrogen (như di truyền ung thư vú mức độ 1).
- Tăng huyết áp động mạch.
- Rối loạn chức năng gan (như u gan).
- Đái tháo đường có hoặc không có biến chứng trên mạch máu.
- Bệnh sỏi mật.
- Đau nửa đầu hoặc đau đầu nghiêm trọng.
- Lupus đỏ lan tỏa.
- Có tiền sử tăng sản nội mạc tử cung.
- Động kinh.
- Hèn suyễn.
- Xơ cứng tai.

Trong trường hợp dùng đồng thời với một progestin, cần lưu ý đến các chống chỉ định có thể có của progestin: thời kỳ mang thai đối với progestin có hoạt tính androgen, ung thư biểu mô vú hoặc buồng trứng hay nội mạc tử cung đối với các progestin có hoạt tính estrogen.

Bệnh nhân nên thận trọng khi có các nguy cơ của bệnh tim mạch, bệnh mạch vành và/hoặc mạch máu não do tăng các trường hợp tăng huyết áp hoặc sử dụng thuốc lá.

Nhận thấy có sự thay đổi lúc thăm khám vú đòi hỏi phải khám phụ khoa bổ sung trong suốt quá trình điều trị. Tương tự, cần tham khảo ý kiến bác sĩ khi xuất hiện tình trạng ra máu âm đạo bất thường (ngoài thời gian gián đoạn hàng tháng), đau đầu và tổn thương thị giác, sưng đau ở chi dưới hoặc bụng.

Các nguyên nhân cần ngưng ngay việc điều trị:

Nên ngưng điều trị ngay lập tức nếu xảy ra một trong các chống chỉ định sau:

- Vàng da hoặc suy giảm chức năng gan
- Tăng huyết áp đáng kể
- Đau đầu tái diễn của dạng đau nửa đầu
- Nghi ngờ hoặc đang mang thai

Tăng sản nội mạc tử cung

- Nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung hoặc ung thư biểu mô tăng lên khi sử dụng estrogen đơn lẻ trong thời gian dài; kết hợp với một progestin trong ít nhất 12 ngày trong mỗi chu kỳ cho phụ nữ chưa qua phẫu thuật cắt bỏ tử cung sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ này.
- Xuất huyết và rỉ máu do gián đoạn điều trị có thể xuất hiện trong những tháng đầu điều trị. Nếu những triệu chứng này xuất hiện sau một khoảng thời gian điều trị hoặc kéo dài sau khi đã kết thúc điều trị thì nên tìm nguyên nhân, có thể qua sinh thiết nội mạc tử cung để loại trừ bệnh ác tính.
- Dùng estrogen đơn trị liệu có thể gây khối u tiền ác tính hoặc làm biến đổi ác tính các tế bào nội mạc tử cung còn lại. Nên xem xét bổ sung một progestin và liệu pháp thay thế estrogen cho phụ nữ đã cắt bỏ tử cung sau khi bị lạc nội mạc tử cung và đã biết tình trạng các mô còn lại của nội mạc tử cung.

Ung thư vú

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát so với giả dược, như *Hành động vì sức khỏe phụ nữ* (WHI) cũng như các nghiên cứu dịch tễ học, như *Nghiên cứu triệu phụ nữ* (MWS) cho thấy, nguy cơ ung thư vú tăng ở phụ nữ được điều trị bằng estrogen, kết hợp estrogen và progestin hoặc tibolon trong liệu pháp hormon thay thế dùng trong nhiều năm. Với tất cả các liệu pháp hormon thay thế, nguy cơ tăng ngày càng rõ ràng hơn sau nhiều năm sử dụng và tăng theo thời gian điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này trở về mức cơ bản sau nhiều năm (tối đa 5 năm) kết thúc điều trị.

Điều này cho thấy, trong nhánh nghiên cứu WHI liên quan đến phụ nữ đã cắt bỏ tử cung, số lượng ung thư vú quan sát ở nhóm dùng estrogen ngược liên hợp không khác biệt so với lượng ung thư vú trong nhóm dùng giả dược.

Nghiên cứu MWS cho thấy nguy cơ liên quan đến bệnh ung thư vú do dùng estrogen ngược liên hợp (CEO) và estradiol (O2) tăng lên khi bổ sung thêm một progestin, dù dùng theo tuần tự hay liên tục và điều này không phụ thuộc vào loại progestin. Chưa có dữ liệu cho thấy có sự khác biệt về nguy cơ giữa các đường dùng khác nhau.

Liệu pháp hormon thay thế, nhất là điều trị kết hợp estrogen và progestin làm tăng mật độ nhũ ảnh và có thể ảnh hưởng xấu đến việc phát hiện bằng X quang bệnh ung thư vú.

Tai biến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Liệu pháp hormon thay thế có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tương đối về sự phát triển giai đoạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát và một số nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh có nguy cơ cao gấp 2-3 lần ở phụ nữ dùng thuốc so với những người không điều trị. Đối với những phụ nữ không điều trị, người ta ước tính số tai biến huyết khối tắc mạch xuất hiện trong thời gian trên 5 năm là khoảng 3/1000 phụ nữ trong độ tuổi từ 50 đến 59 và 8/1000 phụ nữ trong độ tuổi từ 60 đến 69. Với những phụ nữ có sức khỏe tốt được điều trị trong khoảng thời gian trên 5 năm, người ta ước tính số trường hợp cộng thêm bị VTE trong khoảng thời gian trên 5 năm là từ 2-6 (dự đoán nhiều nhất là 4) trên 1000 bệnh nhân tuổi từ 50 đến 59 và từ 5-15 (dự đoán nhiều nhất là 9) trên 1000 bệnh nhân tuổi từ 60 đến 69. VTE có khả năng xuất hiện trong năm đầu điều trị bằng liệu pháp hormon thay thế.

Các yếu tố nguy cơ gây VTE được công nhận rộng rãi là có tiền sử cá nhân hoặc gia đình, béo phì nặng ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) hoặc bị lupus ban đỏ rải rác (DLE). Chưa có sự đồng thuận về vai trò của các tĩnh mạch bị giãn trong sự xuất hiện huyết khối tĩnh mạch.

Sử dụng liệu pháp hormon thay thế trên bệnh nhân có tiền sử bị VTE hoặc tăng đông máu sẽ làm tăng nguy cơ bị VTE. Cần khảo sát tiền sử cá nhân và gia đình bị VTE nghiêm trọng hoặc tiền sử bị sảy thai tự nhiên nhiều lần để loại trừ khả năng dễ mắc bệnh tăng đông máu. Liệu pháp hormon thay thế phải được chống chỉ định ở những bệnh nhân này cho đến khi đánh giá tỷ mỉ các yếu tố gây tăng đông máu hoặc điều trị chống đông máu. Những phụ nữ đã được điều trị chống đông máu nên được chú ý đặc biệt về tỷ lệ giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng liệu pháp hormon thay thế.

Nguy cơ bị VTE có thể tạm thời tăng lên khi nằm bất động kéo dài, sau chấn thương nặng hoặc sau can thiệp phẫu thuật lớn. Như với tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật, cần thận trọng lưu ý các biện pháp phòng ngừa phân vệ đối với bệnh nhân sau phẫu thuật VTE. Khi nằm bất động lâu dài sau khi can thiệp phẫu thuật theo lựa chọn của bệnh nhân, đặc biệt là phẫu thuật vùng bụng hoặc chỉnh hình chi dưới, nếu có thể nên ngưng liệu pháp hormon thay thế từ 4-6 tuần trước khi can thiệp phẫu thuật và chỉ khởi đầu điều trị lại khi bệnh nhân đã được hoàn toàn trở lại.

Nếu xảy ra VTE sau khi khởi đầu điều trị thì nên dừng ngay thuốc. Nên nói cho bệnh nhân biết họ phải liên hệ với bác sỹ càng sớm càng tốt khi các triệu chứng thuyên tắc huyết khối xảy ra (như sưng đau ở một chân, đau ngực đột ngột, khó thở,...)

Bệnh đông mạch vành

Các nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát không cho thấy lợi ích tim mạch khi điều trị phối hợp liên tục estrogen và medroxyprogesteron acetat (MPA). Hai nghiên cứu lâm sàng lớn (WHI và HERS, Nghiên cứu Tim và estrogen/progestin) cho thấy tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong năm đầu tiên điều trị và không có lợi ích về tim mạch nói chung. Đối với các liệu pháp hormon thay thế khác, chưa có dữ liệu mong đợi ngoại trừ các dữ liệu giới hạn từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát đánh giá tác dụng về mặt bệnh suất và tử vong do tim mạch. Do đó, không chắc chắn dữ liệu này có thể áp dụng cho các dạng liệu pháp hormon thay thế khác.

Tai biến mạch máu não (đột quỵ)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn (nghiên cứu WHI) cho thấy tăng nguy cơ đột quỵ thiếu máu não cục bộ (CVA) ở phụ nữ có sức khỏe tốt trong thời gian điều trị liên tục liệu pháp phối hợp estrogen liên hợp và MPA. Ở những phụ nữ không điều trị, ước tính số CVA xảy ra trong khoảng thời gian trên 5 năm là 3 trường hợp/1000 phụ nữ tuổi từ 50 đến 59 và 11/1000 phụ nữ ở độ tuổi từ 60 đến 69. Ở những phụ nữ được điều trị kết hợp estrogen liên hợp và MPA trong 5 năm, ước tính số lượng các trường hợp mắc thêm là từ 0 - 3 trường hợp (dự đoán nhiều nhất là 1)/1000 phụ nữ tuổi từ 50 đến 59 và từ 1- 9 trường hợp (dự đoán nhiều nhất là 4)/1000 phụ nữ tuổi từ 60 đến 69. Không chắc chắn sự gia tăng này có thể áp dụng cho các dạng liệu pháp hormon thay thế khác.

Ung thư buồng trứng

Sử dụng lâu dài (ít nhất là 5 -10 năm) liệu pháp hormon thay thế, dùng duy nhất estrogen cho phụ nữ đã cắt bỏ tử cung có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ ung thư buồng trứng theo một số nghiên cứu dịch tễ học. Vẫn chưa biết sử dụng lâu dài liệu pháp hormon thay thế kết hợp có thể dẫn đến bất kỳ nguy cơ nào khác so với việc điều trị chỉ dựa trên estrogen đơn lẻ.

Các tình trạng khác

Các estrogen có thể gây giữ nước-muối, do vậy nên theo dõi cẩn thận các bệnh nhân bị rối loạn chức năng tim hoặc thận. Cần theo dõi sát bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối vì nồng độ estradiol trong tuần hoàn có khả năng tăng.

Phụ nữ bị tăng glycerid máu cũng cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị bằng estrogen đơn lẻ hoặc liệu pháp hormon thay thế vì người ta quan sát thấy trong quá trình trị liệu bằng estrogen hiếm trường hợp tăng glycerid đáng kể trong huyết tương có thể là nguyên nhân của viêm tụy.

Các estrogen làm tăng globulin gắn thyroid (TBG) và có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ tuần hoàn tổng thể của hormon thyroid, được đo theo kỹ thuật PBI (iod gắn kết protein), T4 (cột hoặc miễn dịch phóng xạ) hoặc T3 (miễn dịch phóng xạ). Sự bắt giữ T3 do dùng các resin bị giám chứng minh sự gia tăng TBG. Nồng độ T3 và T4 tự do không thay đổi. Nồng độ các protein khác có thể tăng lên (ví dụ: globulin gắn kết corticosteroid

(CBG), chất chuyên chở protein cortisol, globulin gắn kết hormon giới tính (SHBG), chất chuyên chở protein có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ tuần hoàn tương ứng của corticosteroid và steroid giới tính. Nồng độ các hormon hoạt động tự do hoặc sinh học vẫn không đổi. Nồng độ protein huyết tương khác có thể tăng (angiotensinogen/chất nền resin, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Không có bằng chứng kết luận liên quan đến sự cải thiện khả năng nhận thức. Nghiên cứu WHI có xu hướng chứng minh một sự gia tăng nguy cơ mất trí nhớ có thể xảy ra ở phụ nữ trên 65 tuổi bắt đầu một liệu pháp kết hợp liên tục dựa trên estrogen liên hợp và medroxyprogesteron. Người ta vẫn chưa biết những quan sát này cũng áp dụng cho phụ nữ sau mãn kinh trẻ hơn hay cho các dạng liệu pháp hormon thay thế khác.

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

Oestrogel không gây kích ứng men gan quá mức ở liều thông thường: không có tác dụng gây hại đối với lipid, các yếu tố đông máu (fibrinogen, hoạt tính antithrombin II), nồng độ các chất nền renin trong tuần hoàn hoặc trên globulin gắn kết với hormon giới tính. Do vậy, thuốc không có tác dụng gây tăng triglycerid máu, đái tháo đường hay tăng huyết áp.

Mặt khác sự chuyển hóa của estrogen có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng men, nhất là các enzym cytochrom P450, như các thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, meprobamat, phenylbutazon) hoặc các thuốc chống nhiễm trùng (rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir và nelfinavir, mặc dù được biết đến là các chất ức chế men mạnh lại có tác động như chất cảm ứng men khi được sử dụng đồng thời với các hormon steroid.

Các chế phẩm điều trị từ dược liệu có chứa St. John (Hypericum perforatum) có thể kích thích sự chuyển hóa của estrogen và progestin.

Dùng đường thấm thấu qua da tránh được hiệu ứng qua gan lần đầu, do vậy sự chuyển hóa của estrogen dùng bằng đường này có thể ít bị ảnh hưởng bởi các chất cảm ứng men hơn bằng cách sử dụng đường uống.

Về mặt lâm sàng, một sự gia tăng chuyển hóa của estrogen và progestin có thể dẫn đến sự giảm hiệu quả của thuốc và làm thay đổi sự xuất huyết tử cung.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Ostrogel không được chỉ định cho phụ nữ mang thai. Nên ngưng dùng thuốc ngay trong trường hợp có thai hoặc nghi ngờ có thai. Nguy cơ sảy thai và ức chế tiết sữa không phải là chỉ định cho liệu pháp estrogen.

Cho đến nay các nghiên cứu dịch tễ học chưa chứng minh tác dụng gây quái thai hay gây độc cho bào thai trên phụ nữ có thai vô tình phơi nhiễm với liều điều trị estrogen.

Phụ nữ cho con bú

Không chỉ định thuốc này trong thời gian cho con bú.

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

Không áp dụng

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Bảng dưới đây tổng kết lại tất cả các tác dụng phụ, đặc biệt là các tác dụng phụ quan sát ở tối đa 10% bệnh nhân.

Hệ thống cơ quan	Tác dụng phụ thường gặp (>1/100 và < 1/10)	Tác dụng phụ ít gặp (>1/1000 và < 1/100)
Sinh dục	Đau bụng kinh, rong kinh, xuất huyết (ri máu), rối loạn kinh nguyệt, huyết trắng	U vú lành tính, polyp tử cung, tăng thể tích các khối u cơ trơn trong tử cung, lạc nội mạc tử cung, đau vú, làm trầm trọng hơn các khối u phụ thuộc estrogen
Tiêu hóa	Đau bụng, co thắt ở bụng, sung bụng, buồn nôn, nôn	
Thần kinh	Đau đầu	Đau nửa đầu, cảm giác chóng mặt, buồn ngủ
Cơ xương	Chuột rút cơ bắp, đau các chi	Đau khớp

Tâm thần	Căng thẳng, hội chứng trầm cảm	
Mạch máu		Huyết khối tĩnh mạch nông hay sâu, viêm tắc tĩnh mạch
Tổng thể		Phù ngoại biên, ứ natri, cảm giác sưng, thay đổi trọng lượng
Da và mô mềm		Phát ban da, ngứa, râm da
Gan-mật		Các xét nghiệm chức năng gan thay đổi, u tuyến gan, sỏi mật

Ung thư vú

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học và nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát so với giả dược (nghiên cứu WHI) đã chứng minh nguy cơ gây ung thư vú nói chung tăng lên theo thời gian điều trị ở phụ nữ dùng liệu pháp hormone thay thế hoặc với những phụ nữ mới được điều trị bằng liệu pháp hormone thay thế.

Đối với liệu pháp hormone thay thế sử dụng estrogen đơn lẻ, nguy cơ tương đối (RR) ước lượng từ cách tái phân tích các dữ liệu gốc của 51 nghiên cứu dịch tễ học (trong đó trên 80% sử dụng liệu pháp hormone thay thế với estrogen đơn lẻ) và trong quá trình nghiên cứu dịch tễ học (MWS) là tương tự nhau, tương ứng 1,35 (CI 95%: 1,21-1,49) và 1,30 (CI 95%: 1,21-1,40).

Đối với liệu pháp hormone thay thế kết hợp estrogen và progestin, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ ung thư vú nói chung tăng cao hơn so với dùng liệu pháp estrogen đơn lẻ.

Nghiên cứu MWS đã chứng minh rằng khi so sánh với những phụ nữ chưa từng dùng một liệu pháp hormone thay thế nào thì việc dùng các loại liệu pháp hormone thay thế estrogen-progestin khác nhau có liên quan đến việc gia tăng nguy cơ ung thư vú (RR=2,00; CI 95%: 1,88-2,21) so với dùng estrogen đơn lẻ (RR=1,30; CI 95%: 1,21-1,40) hoặc với tibolon (RR=1,45; CI 95%: 1,25-1,68).

Các nghiên cứu WHI cho thấy nguy cơ tương đối sau 5,6 năm dùng liệu pháp hormone thay thế kết hợp estrogen-progestin (CEO +MPA) là 1,24 (CI 95%: 1,01-1,54) so với dùng giả dược đối với tất cả bệnh nhân. Với những phụ nữ đã cắt bỏ tử cung, nguy cơ này là 0,77 (CI 95%: 0,59-1,01) đối với tất cả phụ nữ điều trị 6,8 năm bằng estrogen ngoại liên hợp đơn lẻ so với dùng giả dược.

Nguy cơ tuyệt đối tính theo các nghiên cứu được trình bày dưới đây:

Theo MWS ước tính, dựa theo tỷ lệ mắc ung thư vú trung bình đã được biết ở các nước công nghiệp:

- Đối với những phụ nữ không sử dụng liệu pháp hormone thay thế, số trường hợp ung thư vú là khoảng 32/1000 phụ nữ trong độ tuổi từ 50-64
- Đối với 1000 người đang dùng hoặc gần đây có dùng liệu pháp hormone thay thế, số trường hợp mắc thêm trong thời gian tương ứng là:
 - o Đối với những người dùng liệu pháp hormone thay thế là estrogen đơn lẻ:
 - + Từ 0-3 (trung bình là 1,5) trong 5 năm điều trị
 - + Từ 3-7 (trung bình là 5) trong 10 năm điều trị
 - o Đối với những người dùng liệu pháp hormone thay thế kết hợp estrogen-progestin:
 - + Từ 5-7 (trung bình là 6) trong 5 năm điều trị
 - + Từ 18-20 (trung bình là 19) trong 10 năm điều trị

Theo WHI ước tính sau 5,6 năm theo dõi những phụ nữ tuổi từ 50-79, có thêm 8 trường hợp ung thư vú xâm lấn có thể là do dùng biện pháp hormone thay thế kết hợp estrogen-progestin (CEO +MPA) trên 1000 phụ nữ mỗi năm.

Theo tính toán dựa trên các số liệu nghiên cứu, người ta dự đoán:

- Trong mỗi 1000 phụ nữ nhóm dùng giả dược: khoảng 16 trường hợp ung thư vú xâm lấn được chẩn đoán sau 5 năm.
- Trong mỗi 1000 phụ nữ dùng liệu pháp hormone thay thế kết hợp estrogen-progestin (CEO+ MPA) số trường hợp mắc thêm là: từ 0-9 (trung bình là 4) trong 5 năm điều trị.

Số trường hợp mắc thêm ung thư vú trên toàn cầu là tương tự nhau bất kể độ tuổi bắt đầu dùng liệu pháp hormone thay thế (với phụ nữ tuổi từ 45 – 65).

Ung thư nội mạc tử cung

Ở phụ nữ có tử cung còn nguyên vẹn, nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung tăng lên theo thời gian điều trị estrogen đơn trị liệu. Theo số liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học, cách đánh giá rủi ro

tốt nhất áp dụng đối với phụ nữ không dùng liệu pháp hormon thay thế: có khoảng 5 trường hợp ung thư nội mạc tử cung trong số 1000 phụ nữ tuổi từ 50 đến 65. Tùy theo thời gian điều trị và liều lượng estrogen, sự gia tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung trong số những người chỉ sử dụng estrogen thay đổi từ 2 đến 12 lần so với những người không sử dụng. Việc bổ sung thêm một progestin vào liệu pháp estrogen đơn độc làm giảm đáng kể khả năng gia tăng nguy cơ.

Những tác dụng phụ sau đây được báo cáo trong thời gian dùng liệu pháp estrogen-progestin:

- Khó u lạnh tính và ác tính phụ thuộc estrogen, như ung thư nội mạc tử cung
- Huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch (như huyết khối tĩnh mạch sâu ở vùng chậu hoặc các chi dưới và tắc mạch phổi): xảy ra thường hơn ở những phụ nữ dùng liệu pháp hormon thay thế so với những người không dùng.
- Nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não.
- Nhiễm trùng đường mật
- Rối loạn ở da và mô mềm: râm da, hồng ban đa dạng, hồng ban nút, ban xuất huyết mạch máu
- Có thể mất trí nhớ

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không áp dụng

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Estrogen: hệ sinh dục-tiết niệu và hormone giới tính

Mã ATC: G03CA03

OESTROGEL thuộc nhóm estrogen sinh lý tự nhiên. Hoạt chất tương tự về mặt hóa học và sinh học với estradiol nội sinh. Điều này cho phép 17β estradiol đi vào toàn thân bằng cách bôi trên da lạnh lặn. Chất này sẽ khắc phục những thiếu hụt trong việc sản xuất estrogen ở phụ nữ tuổi mãn kinh hoặc những phụ nữ đã phẫu thuật cắt ống dẫn trứng và làm giảm các triệu chứng của mãn kinh. Estrogen ngăn ngừa sự mất xương do mãn kinh hay cắt ống dẫn trứng.

Với một thụ thể đặc hiệu, các estrogen tạo thành một phức hợp chủ yếu kích thích sự tổng hợp DNA và các protein ở các gian bào; các chất này có tác dụng chuyển hóa tại cơ quan đích. Estrogen có hoạt động mạnh nhất tại thụ thể là estradiol, được sản xuất chủ yếu bởi các nang buồng trứng, từ thời kỳ có kinh nguyệt cho đến lúc mãn kinh. Theo cách này, OESTROGEL có tác dụng của estrogen trên các cơ quan đích chính, không chỉ ở buồng trứng, nội mạc tử cung và vú mà còn ở vùng dưới đồi, tuyến yên, âm đạo, tử cung và gan theo cách tương tự thường thấy trong giai đoạn nang trứng.

Dùng OESTROGEL bằng đường thẩm thấu qua da sẽ tránh được hiệu ứng qua gan lần đầu là nguyên nhân làm gia tăng sự tổng hợp angiotensinogen, các lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-triglycerid) và một vài yếu tố đông máu.

Thông tin liên quan đến nghiên cứu lâm sàng

Sự giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh:

- Sự giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh có được từ những tuần đầu điều trị
- Tình trạng xuất huyết do ngưng thuốc hoặc vô kinh phụ thuộc vào liều lượng estrogen-progestin của từng bệnh nhân

Phòng ngừa loãng xương:

- Thiếu hụt estrogen lúc bắt đầu thời kỳ mãn kinh phối hợp với sự gia tăng quá trình hủy xương và giảm khối lượng xương. Tác dụng của estrogen trên mật độ khoáng của xương phụ thuộc liều. Tác dụng bảo vệ hiệu quả khi việc điều trị càng kéo dài. Khi ngừng liệu pháp hormon thay thế, khối lượng xương sẽ giảm xuống với tốc độ tương tự như quan sát thấy ở những phụ nữ không được điều trị.
- Dữ liệu từ các nghiên cứu WHI và nghiên cứu phân tích tổng hợp cho thấy việc dùng liệu pháp hormon thay thế, estrogen đơn lẻ hay kết hợp estrogen-progestin ở những phụ nữ có sức khỏe tốt làm giảm nguy cơ gãy xương hông, xương cột sống và gãy xương do loãng xương khác. Liệu pháp hormon thay thế cũng có thể ngăn ngừa nguy cơ gãy xương ở phụ nữ có mật độ xương thấp và/hoặc đã bị loãng xương, nhưng dữ liệu trên đối tượng này còn hạn chế.

Dược động học

Trong những giờ đầu sau khi thoa gel (từ 2 đến 12 giờ), nồng độ estradiol đạt được tỷ lệ thuận với liều lượng và diện tích vùng da bôi thuốc.

Trên thực nghiệm, nồng độ estradiol trong huyết thanh đo được 24 giờ sau khi bôi thuốc mỗi ngày một lượng 2,5 g hoặc 5 g gel, bôi trên 750 cm² da: nồng độ đạt được trung bình tương ứng là 75 pg/ml hoặc 98 pg/ml (thay đổi giữa các cá nhân tối thiểu là 42 và tối đa 122pg/ml khi dùng 2,5 g gel; tối thiểu 67 và tối đa 160 pg/ml khi dùng 5 g gel). Các nồng độ này thường ổn định và tương đương trong 72 giờ sau khi bôi thuốc mỗi ngày, thậm chí trong 6 chu kỳ liên tiếp trong các thực nghiệm khác.

Nồng độ estradiol không thay đổi trên cùng một cá nhân trong thời gian nhiều tháng (thay đổi giữa các cá nhân vào khoảng 11%). Dùng estradiol qua da sẽ tránh được hiệu ứng qua gan lần đầu: một báo cáo sinh lý học về nồng độ E2 và E2 trong tuần hoàn dao động từ 0,78 đến 0,97 và do vậy nó được duy trì và tương đương với nồng độ quan sát được trước khi mãn kinh. Khi ngưng điều trị, nồng độ trong huyết thanh trở lại mức căn bản trong vòng khoảng 76 giờ, vì nồng độ của estradiol liên hợp được đào thải qua nước tiểu.

Estradiol

Estradiol hấp thu qua da tương ứng khoảng 10% liều dùng

Thời gian bán thải của estradiol trong huyết tương khoảng 1 giờ. Tốc độ thanh thải của các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương là từ 650 – 900 lít/ngày/m²

Lượng estradiol đi vào máu mỗi 24 giờ sau khi bôi thuốc mỗi ngày một lượng 2,5 g và 5 g gel tương ứng là 75 mcg/ngày và 100 mcg/ngày.

Estradiol được chuyển hóa chủ yếu qua gan dưới dạng estron và dạng liên hợp của nó (glucoronid và sulphat), đây là những chất kém hoạt động và được đào thải phần lớn ở dạng glucoronid và sulphat. Các chất chuyển hóa cũng trải qua chu kỳ gan ruột.

BẢO QUẢN - HẠN DÙNG

Không sử dụng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng, kể từ ngày sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

BESINS MANUFACTURING BELGIUM

128 Groot – Bijgaardenstraat

1620 Drogenbos – Bi

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng