

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

29003

D

32/102

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/03/2019



Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdri

Charge/Batch	= LOT	
Herstelldatum/Manufacturing Date	= MFD	
Verfalldatum/Expiry Date	= EXP	
PZ/pmdri:	9003B-4	Materialnr./material-no: 85239627
Code-Nr./code-no.:	117	Mandant/client: GV04 (Delpharm)
Bezeichnung/name:	FB-Climen SCT 1x21 HS	Aufmachung/country: VN-/BPH
Prägeplatte/embossing plate:	pClimen_cb_03	Abmessungen/Dimension: 85,0x19,0x85,0 mm
Farbauszug/color separation:		
alle Farben/all colors:	schwarz/black PANT39C	htsilber PANT239C
stanzform/diecutline	schwarz/black	PANT39C
Version vom/version from:	genehmigt/approved:	Datum/date:
31.03.16.10:47:04		

CLIMEN

Box of 1 blister sugar coated tablet
11 white tablets, each tablet contains Estradiol valerate 2mg
10 pink tablets, each tablet contains Estradiol valerate 2mg, Cyproterone acetate 1mg

Store below 30°C
Indications, contra-indications, method of administration: see the package insert
Read carefully the package insert before use
Keep out of reach of children
Not suitable for oral contraceptive purpose

Manufactured by/ SX tại: **Delpharm Lille SAS**, Parc d'Activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers, CS 50070, 59452 Lys-Lez-Lannoy, Pháp
Importer/ DNNK:

Hộp 1 vỉ x 21 viên nén bao
11 viên trắng, mỗi viên chứa Estradiol valerate 2mg
10 viên hồng, mỗi viên chứa Estradiol valerate 2mg, Cyproterone acetate 1mg

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác: xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em
Không phù hợp cho mục đích tránh thai

Số lô SX, NSX, HD xem LOT, MFD, EXP trên hộp thuốc
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Bayer

85239627

— 21 tabs
— oral

EXP

MFD

LOT

— 21 tabs
— oral

— 21 tabs
— oral

Rx Thuốc kê đơn

CLIMEN



BPH
85239627
31.03.16

Charge/batch = LOT
Herstelldatum/Manufacturing Date = MFD
Verfalldatum/Expiry Date = EXP

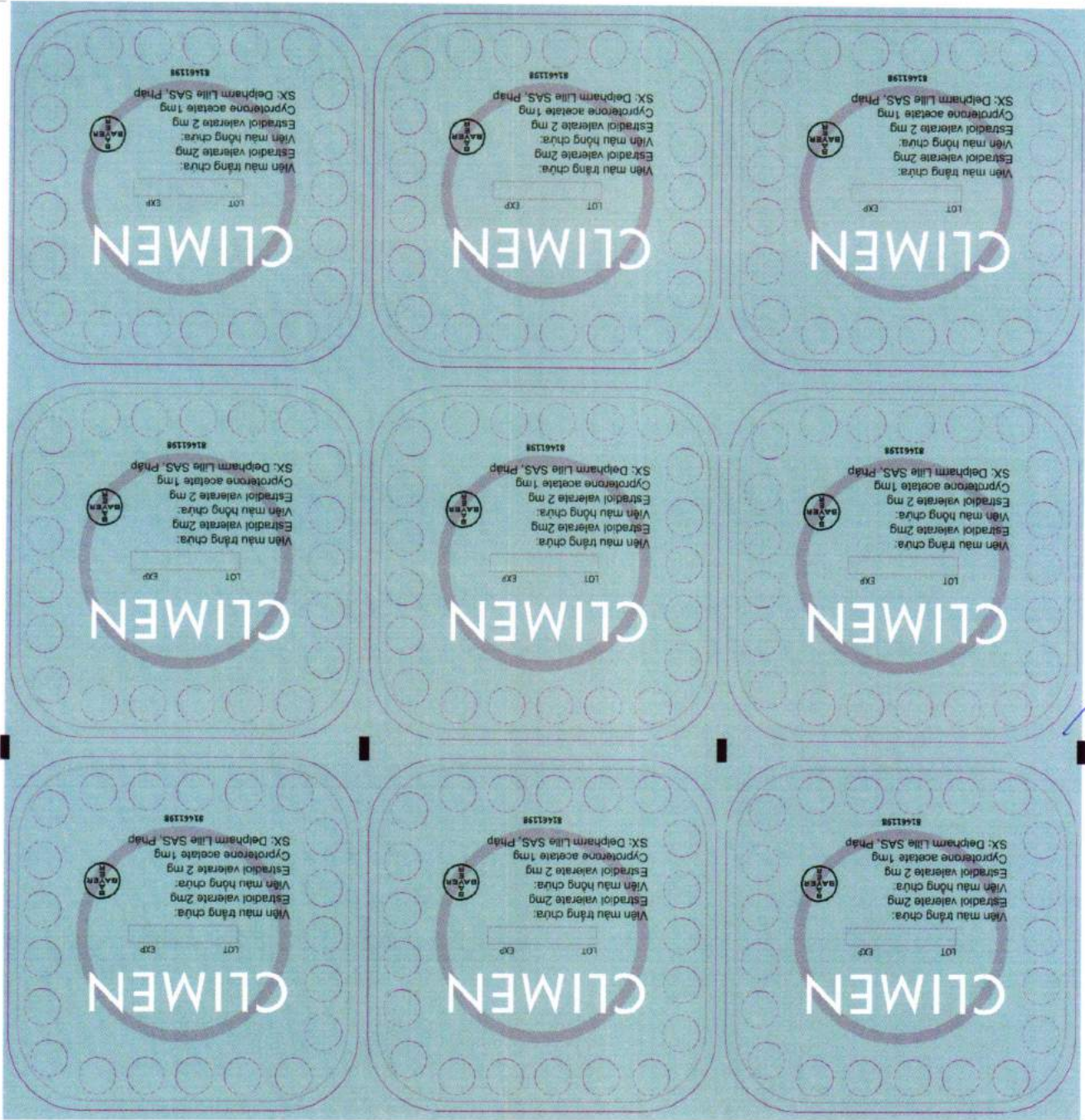
Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Handwritten signature

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr:	9003B-4	Materialnr./material-no:	85239627
Code-Nr./code-no.:	117	Mandant/client:	GV04 (Delpharm)
Bezeichnung/name:	FB-Climen SCT 1x21 H5	Aufmachung/country:	VN/-/BPH
Prägeplatte/embossing plate:	PClimen_cb_03	Abmessungen/Dimension:	85,0x19,0x85,0 mm
Farbauszug/color separation:	hfsilber		
stanzform/diecutline	hfsilber		
alle Farben/all colors:	alle Farben/all colors:		
stanzform/diecutline	schwarz/black	PANT339C	hfsilber
Version vorm/version from:	genehmigt/approved:		Datum/date:
31.03.16 10:47:04			



Allie

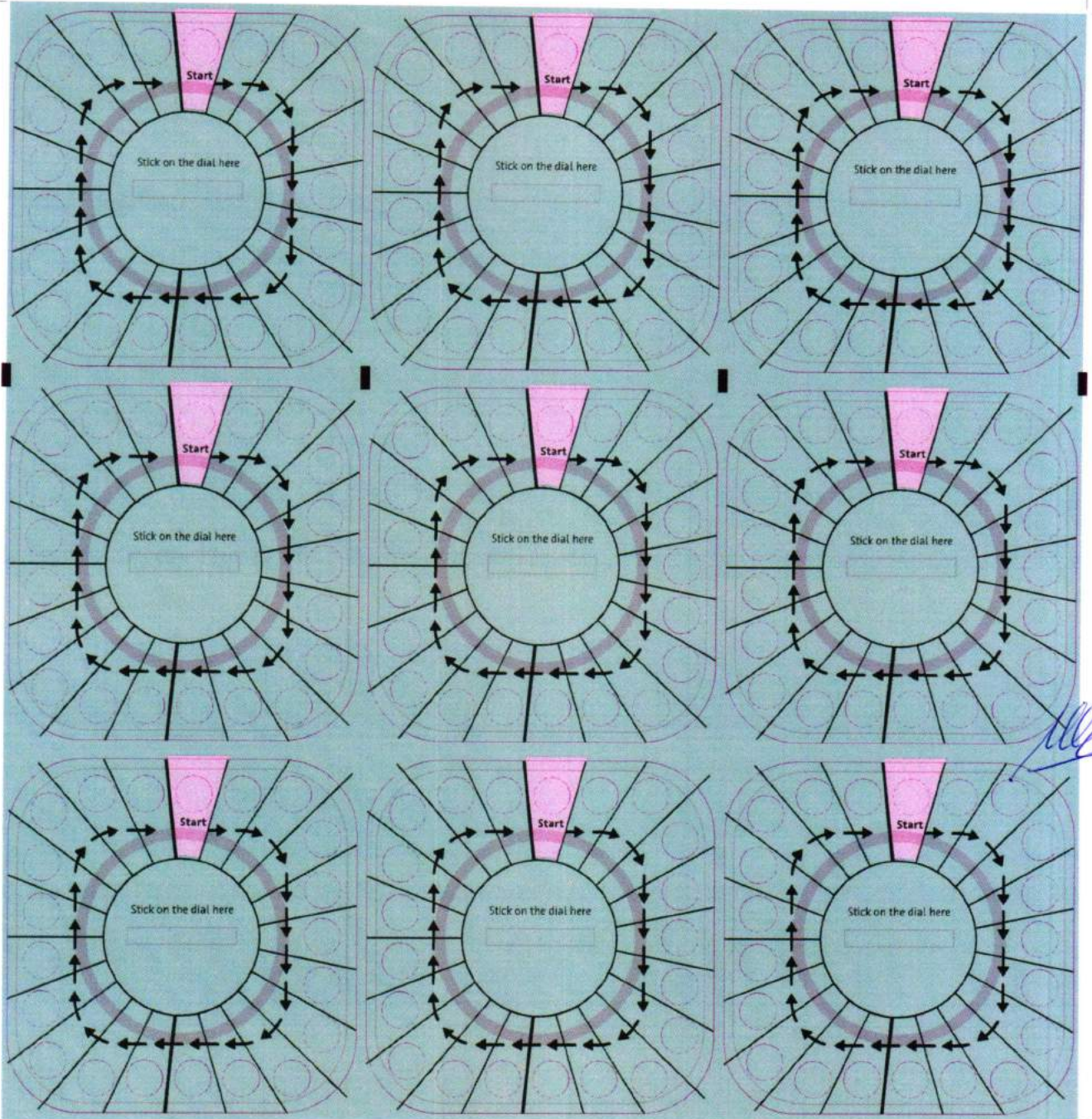
step 11/01/13
000007
07.02.13

→
Ansicht auf HB-Seite (Glanzseite)
Abzugsrichtung

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Bayer Pharma AG Packaging Technology Berlin		07.02.13 14:23:17	
PZ/pmdr:	8388B-3	Stoffnr./Item-no.:	81461198 <small>ersetzt/replaces:</small>
Film für:	Kontur	Mandant/client:	GV04
Bezeichnung/name:	Climen	Aufmachung/contry:	VN BPH
Textfarben/text colors:		Folienfarben Version/ foil colors version:	
Farbauszug/ color separation:	schwarz/black	Farbauszug/ color separation:	PANT319C
alle Textfarben/ all text colors:	schwarz/black	alle Folienfarben/ all foil colors:	PANT319C
genehmigt/ approved:	Claudia Mojcherek	Datum/ date:	

<https://trungtamthuoc.com/>



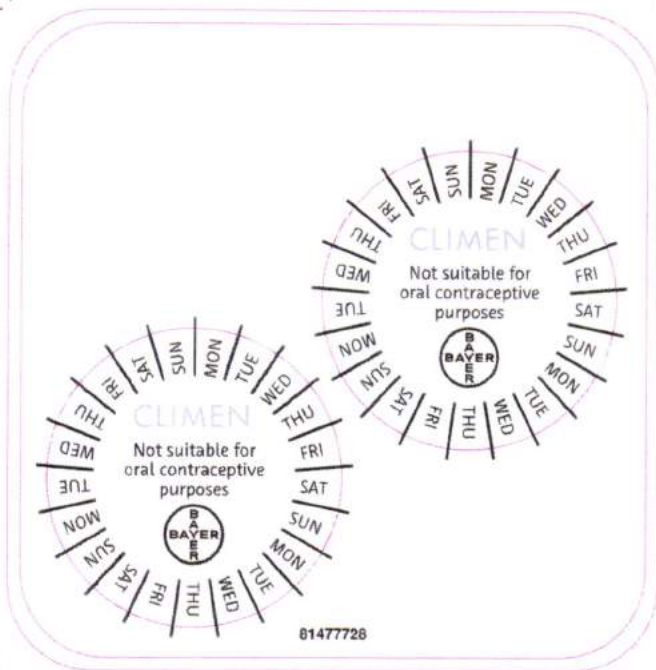
SP
P1401198
MMSU
07.02.13

Ansicht auf HS-Seite (Mattseite)
Abzugsrichtung

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Bayer Pharma AG Packaging Technology Berlin			
PZ/pmdr:	8388B-3	Stoffnr./Item-no.:	81461198
Film für:	Kontur	Mandant/client:	GV04
Bezeichnung/name:	Climen	Aufmachung/contry:	VN BPH
Textfarben/text colors:		Folienfarben Version/ foil colors version:	
Farbauszug/ color separation:	schwarz/black	Farbauszug/ color separation:	PANT319C PANT217C
alle Textfarben/ all text colors:	schwarz/black	alle Folienfarben/ all foil colors:	PANT319C PANT217C
genehmigt/ approved:		Datum/ date:	

07.02.13
14:23:17



Bayer (South East Asia) Pte Ltd
 63 Chulia Street
 OCBC Centre East, 14th Floor
 Singapore 049514

Handwritten signature

Bayer Pharma AG		13.12.12	
Packaging Technology Berlin		10:17:19	
PZ/pmdr:	9001A-4	Stoffnr./item-no.:	81477728 ersetzt/replaces: ---
Code-Nr./code-no.:		Mandant/client:	GV04
Bezeichnung/name:	Climen	Aufmachung/country:	VN BPH
Film für/film for:	Stanzform/diecutline	Balkenfarben Version/ strip colors version:	
Textfarben/text colors:		Balkenfarbe/strip colors:	
Farbauszug/ color separation:	schwarz/black PANT877C	Farbauszug/ color separation:	
alle Textfarben/ all text colors:	schwarz/black PANT877C	alle Balkenfarben/ all strip colors:	
genehmigt/ approv.:		Datum/ date:	

R_x Thuốc kê đơn



Climen[®]

Viên nén bao đường

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 nén bao màu trắng chứa 2.0 mg Estradiol valerate và mỗi viên nén màu hồng chứa 2.0 mg Estradiol valerate và 1 mg Cyproterone acetate.

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, Povidone (K 25), magnesi stearate, Sucrose, Povidone (K90), PEG 6000, calci carbonat, bột talc, Sáp Montanglycol, Lactose, Glycerol 85%, Titan dioxid, Oxit sắt hydrat, Oxit sắt III.

Dạng bào chế

Viên nén bao đường

Chỉ định

Climen được sử dụng trong liệu pháp điều trị hormon thay thế (HRT) để điều trị các rối loạn của thời kỳ mãn kinh, những dấu hiệu thoái triển của da và đường niệu sinh dục, trạng thái trầm cảm thời kỳ mãn kinh, những triệu chứng thiếu hụt sau khi ngừng chảy máu kinh. Climen còn điều trị cho các bệnh gây ra chủ yếu do suy giảm các cơ quan sinh dục (giảm năng tuyến sinh dục), sau khi cắt buồng trứng hoặc buồng trứng không hoạt động bình thường (suy giảm chức năng buồng trứng).

Điều trị ngăn ngừa chứng loãng xương thời kỳ sau mãn kinh.

Điều trị rối loạn kinh nguyệt

Điều trị chứng mất kinh nguyên phát hoặc thứ phát.

Cách dùng, liều dùng

Đường dùng:

Đường uống

Liều lượng:

► Bắt đầu sử dụng Climen:

Nếu bạn vẫn đang có chu kỳ kinh nguyệt hàng tháng, bạn nên bắt đầu dùng Climen vào ngày thứ 5 của chu kỳ (Ngày ra máu đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt tức là ngày thứ nhất của chu kỳ).

Những bệnh nhân bị mất kinh hoặc ra máu không đều có thể bắt đầu điều trị bằng Climen ngay theo chỉ định của Bác sĩ miễn là loại trừ được khả năng mang thai.

► Liều lượng

Uống viên thuốc màu trắng hàng ngày trong 11 ngày đầu sau đó uống tiếp viên thuốc màu hồng trong 10 ngày sau. Sau 21 ngày uống thuốc sẽ ngừng uống 7 ngày.

► Cách dùng

Mỗi vi thuốc dùng cho 21 ngày điều trị. Nên bắt đầu dùng vi thuốc mới sau khi đã ngừng uống thuốc 7 ngày. Có nghĩa là bạn bắt đầu vi thuốc mới đúng vào ngày bắt đầu của các tuần trước đó.

Nuốt viên thuốc kèm theo 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 uống 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

Climen 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. Ở những phụ nữ từ 65 tuổi trở lên xin xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”.

► Bệnh nhân suy gan

Chưa có nghiên cứu riêng cho bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định dùng Climen ở những phụ nữ bị suy gan nặng (xem mục *Chống chỉ định*).

► Bệnh nhân suy thận

Chưa có nghiên cứu riêng cho bệnh nhân suy thận. Dữ liệu hiện có không gợi ý đến sự cần thiết phải điều chỉnh liều ở nhóm đối tượng này.

Chống chỉ định

Không nên bắt đầu sử dụng liệu pháp hormone thay thế nếu bạn đang hoặc đã từng mắc các tình trạng liệt kê dưới đây. Trường hợp các hiện tượng này xuất hiện khi đang sử dụng HRT, bạn phải ngừng uống thuốc ngay lập tức.

- Khi có thai hoặc đang cho con bú
- Chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân;
- Ung thư vú hoặc nghi bị ung thư vú;
- Có hoặc bị nghi có các khối u liên quan đến hormone sinh dục;
- Đã bị hay đang bị u gan (lành tính hoặc ác tính) hoặc các bệnh về gan trầm trọng khác;
- Bị đau tim/ đột quỵ trong thời gian gần đây;
- Đã hoặc đang mắc chứng nghẽn mạch huyết khối (dạng máu cục) trong mạch máu ở chân (nghẽn mạch huyết khối sâu) hoặc ở phổi (sự tắc mạch phổi);
- Nguy cơ cao mắc huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch.
- Có triglycerides trong máu (một dạng có mỡ trong máu đặc biệt);
- Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Climen không phải là thuốc ngừa thai.

Trong những trường hợp dùng Climen, phải thực hiện tránh thai được bằng các phương pháp không dùng hormone (trừ phương pháp tính vòng kinh và đo nhiệt độ). Trong trường hợp nghi ngờ có thai, phải ngừng uống thuốc ngay lập tức cho đến khi nguy cơ có thai được loại bỏ.

Trước khi bắt đầu sử dụng liệu pháp, cần cân nhắc các điều kiện và 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 chống 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 hormone thay thế.

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 hormone (HRT) cho những trường hợp nguy cơ vượt trội lợi ích.

Nghẽn mạch huyết khối

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng HRT có thể liên quan đến sự tăng nguy cơ phát triển bệnh huyết tắc tĩnh mạch (VTE), ví dụ như tắc khối 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 rủi ro tắc khối tĩnh mạch khi sử dụng HRT ở phụ nữ.

Nhìn chung, những yếu tố rủi ro đối với huyết khối tĩnh mạch có thể được nhận biết bao gồm tiền sử cá nhân, tiền sử gia đình (xây ra huyết khối tĩnh mạch ở những người có quan hệ trực tiếp khi tuổi còn trẻ có thể chỉ ra khuynh hướng di truyền) và bệnh béo phì trầm trọng. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tăng theo tuổi. Không có sự nhất trí 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 trong thời gian dài, phẫu thuật sau chấn thương hoặc phẫu thuật chọn lọc lớn, hoặc chấn thương lớn. Phụ thuộc vào bản chất của từng trường hợp và thời gian bất động, cần phải xem xét đến việc tạm thời ngừng dùng HRT.

Thuyên tắc huyết khối động mạch

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn đã được tiến hành khi kết hợp equine estrogen liên hợp (CEE: conjugated equine estrogens) và medroxyprogesterone acetate (MPA), loại hormone được sử dụng trong liệu pháp hormone thay thế cho thấy nguy cơ bệnh mạch vành (CHD: coronary heart disease) có thể tăng nhẹ trong năm đầu tiên sử dụng. Một thử nghiệm lâm sàng với CEE đơn thuần cho thấy có khả năng giảm tỉ lệ CHD ở phụ nữ trong độ tuổi từ 50-59 và hoàn toàn không có lợi ích đối với toàn bộ nhóm dân số tham gia nghiên cứu. Trong hai thử nghiệm lâm sàng lớn với CEE đơn trị hoặc kết hợp với MPA, kết quả phụ cho thấy có sự tăng nguy cơ đột quy từ 30% đến 40%. Những phát hiện này hiện chưa xác định chắc chắn là có thể mở rộng áp dụng cho các sản phẩm hormone thay thế (HRT: Hormone Replacement Therapy) khác hoặc áp dụng cho các đường dùng khác ngoài đường uống của cùng loại hormone này 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 nhớ

Các thử nghiệm lâm sàng với liệu dùng có chứa CEE cho thấy rất ít khả năng làm tăng nguy cơ mất trí nếu bắt đầu sử dụng liệu pháp hormone này ở những phụ nữ trên 65 tuổi. Trong một số nghiên cứu khác cho thấy nguy cơ này có thể giảm nếu điều trị được bắt đầu trong giai đoạn đầu của thời kỳ mãn kinh. Người ta chưa xác định được rằng những phát hiện này có tương tự như đối với các chế phẩm thay thế hormone khác hay không.

Khả năng sinh ung thư:

Ung thư vú

Theo dõi các nghiên cứu và triệu chứng trên lâm sàng cho thấy nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán xác định tăng lên ở mức độ vừa phải đối với những phụ nữ đã sử dụng liệu pháp thay thế hormone trong vài năm. Sự phát hiện này có thể là do được chẩn đoán sớm hơn, do tác dụng thúc đẩy sự phát triển của các khối u có sẵn, hoặc do cả hai. Đánh giá tổng quát mối liên hệ về nguy cơ đối với những trường hợp ung thư vú được chẩn đoán trong hơn 50 nghiên cứu dịch tễ học phần lớn các nghiên cứu được ghi nhận ở từ yếu tố nguy cơ từ 1 đến 2.

Các nguy cơ có liên quan 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 ngẫu nhiên đối với CEE đơn thuần hoặc kết hợp lớn với MPA cho thấy nguy cơ tương ứng là 0,77 (95% CI; 0,59-1,01) hoặc 1,24 (95% CI; 1,01- 1,54) sau 6 năm sử dụng liệu pháp hormone thay thế. Người ta cũng không biết liệu nó có đúng với các chế phẩm thay thế hormone khác hay không.

Người ta cũng quan sát thấy nguy cơ ung thư vú được chẩn đoán 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 HRT.

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 thấy hơn ung thư vú.

Một phân tích tổng hợp từ 52 nghiên cứu về bệnh dịch cho thấy nguy cơ chung được chuẩn đoán là ung thư buồng trứng tăng nhẹ ở người sử dụng HRT so với phụ nữ chưa bao giờ sử dụng HRT (nghiên cứu tiến cứu: RR 1,2; KTC 95% 1,15-1,26; tất cả các nghiên cứu kết hợp: RR 1,14; KTC 95% 1,10-1,19). Ở những phụ nữ gần đây sử dụng HRT, nguy cơ ung thư buồng trứng tăng thêm 1 ít (RR 1,43; KTC 95% 1,31-1,56).

Những mối liên hệ này không được chỉ ra trong tất cả các nghiên cứu bao gồm những thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, ví dụ: the Women's Health Initiative (WHI)

Hơn nữa, chưa có bằng chứng nhất quán về ảnh hưởng của thời gian sử dụng thuốc, nhưng nguy cơ có thể liên quan đến việc sử dụng lâu dài (nhiều 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, xuất hiện u gan lành tính và hiếm hơn nữa là u gan ác tính cũng đã được báo cáo sau khi sử dụng các chế phẩm có chứa các hormone có thành phần giống với thuốc sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone. Trong một vài trường hợp riêng lẻ 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 triệu chứng 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 trường hợp có 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 được theo dõi chặt chẽ và kiểm tra chức năng gan định kỳ. Trong trường hợp các chỉ số về chức năng gan tăng lên, 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 nên 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.

Kích thích của tử cung có thể tăng lên do tác dụng của Estrogen. Nếu xuất hiện dấu hiệu này, nên ngưng sử dụng HRT.

Nếu hiện tượng 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 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 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 có hiện tượng phù mạch ngoại sinh do di truyền, Estrogen có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng phù mạch.

Thăm khám toàn thân:

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 hormone thay thế, thực hiện theo định kỳ những hướng dẫn ở mục chống chỉ định và cảnh báo. 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 đo huyết áp.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

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

- Nên tham khảo thông tin kê đơn của các thuốc dùng cùng để xác định các tương tác thuốc có thể xảy ra. *Tương tác của các thuốc khác lên Climen*

Tương tác thuốc có thể xảy ra với những thuốc gây cảm ứng men microsome làm tăng độ thanh thải của các hormone giới tính và có thể dẫn đến những thay đổi dữ liệu về chảy máu tử cung (uterine bleeding profile) và/ hoặc giảm hiệu quả điều trị.

Các thuốc làm tăng độ thanh thải của các hormone sinh dục (hiệu quả bị giảm bởi các thuốc cảm ứng men), ví dụ: phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, ngoài ra còn có thể bao gồm oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin và các thuốc có chứa thành phần thảo dược St. John's wort.

Việc cảm ứng men có thể được quan sát thấy sau vài ngày điều trị

Tác dụng lớn nhất của thuốc này đến các men gan chỉ được nhận thấy sau vài tuần. Sau khi ngừng dùng các thuốc nói trên, việc cảm ứng men có thể duy trì trong khoảng 4 tuần. *Các thuốc có các tác động khác nhau lên độ thanh thải của các hormon sinh dục*

Khi dùng cùng với các hormon sinh dục, các thuốc ức chế protease HIV/ HCV và các thuốc ức chế sự sao chép ngược non-nucleoside có thể gây tăng hoặc giảm nồng độ huyết tương của

estrogen hoặc progestin. Những thay đổi này có thể có liên quan về mặt lâm sàng trong một số trường hợp.

Các thuốc làm giảm độ thanh thải của các hormone giới tính (các thuốc ức chế men)

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh và vừa như là các thuốc chống nấm azole (ví dụ: fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolides (ví dụ: clarithromycin, erythromycin), diltiazem và nước bưởi có thể làm tăng nồng độ huyết tương của estrogen hoặc progestin hoặc cả hai.

Các hoạt chất phải trải qua quá trình tiếp hợp (ví dụ Paracetamol) có thể làm tăng khả dụng sinh học của estradiol bằng khả năng ức chế cạnh tranh của hệ thống tiếp hợp trong quá trình hấp thu.

Tương tác với rượu

Sử dụng rượu trong quá trình điều trị liệu pháp hormone thay thế có thể dẫn đến tăng lượng estradiol tuần hoàn.

Các hình thức tương tác khác

Xét nghiệm cận lâm sàng:

Sử dụng các steroid sinh dục có thể ảnh hưởng tới kết quả của một vài xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm các chỉ số sinh hóa ví dụ chức năng gan, chức năng tuyến giáp, chức năng tuyến thượng thận và chức năng thận, hàm lượng của các protein (chất vận chuyển) trong huyết tương như các globulin gắn kết với corticosteroids và tỷ lệ lipid/ lipoprotein, các chỉ số chuyển hoá carbohydrate, chỉ số về đông máu và chảy máu. Những thay đổi này nhìn chung nằm trong giới hạn bình thường.

Tương kỵ

Không có

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Không dùng liệu pháp thay thế hormone cho phụ nữ có thai và cho con bú. Nếu có thai trong thời gian sử dụng Climen, nên ngừng điều trị ngay lập tức.

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

Một lượng nhỏ các hormone 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 về tác dụng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành. Không ghi nhận ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc ở những người dùng Climen.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

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

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

Cơ quan	Thông thường (≥1/100, <1/10)	Bất thường (≥1/1,000, <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10,000, <1/1,000)
Rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng quá mẫn	
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Tăng cân hoặc giảm cân		

Cơ quan	Thông thường (≥1/100, <1/10)	Bất thường (≥1/1,000, <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10,000, <1/1,000)
Rối loạn tâm thần		Trạng thái trầm cảm	Lo lắng, tăng hoặc giảm tình dục
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Đau nửa đầu
Rối loạn thị lực		Rối loạn thị lực	Không dung nạp kính áp tròng
Rối loạn tim mạch		Tim đập nhanh	
Rối loạn hệ tiêu hoá	Đau bụng, buồn nôn	Đi ngoài	Chướng bụng, nôn
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Phát ban, mẩn ngứa	Chứng ban đỏ sẩn cục, chứng mày đay	Chứng rậm lông, trứng cá
Rối loạn cơ và khớp			Chuột rút
Rối loạn cơ quan sinh sản và vú	Chảy máu tử cung và âm đạo bất thường (chảy máu bất thường trong thời gian điều trị)	Đau vú, căng tức vú	Vô kinh, khí hư âm đạo. Dấu hiệu tương tự hội chứng tiền kinh nguyệt, căng tức vú
Rối loạn toàn thân		Chứng 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 có hiện tượng phù mạch ngoại sinh do di truyền, Estrogen có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng phù mạch.

Các liệu pháp điều trị bằng hormone bao gồm estrogen đơn thuần và phối hợp estrogen và progestin làm tăng nhẹ nguy cơ ung thư buồng trứng trong các nghiên cứu về dịch tế học. Nguy cơ này có thể liên quan nhiều hơn với việc sử dụng lâu dài (vài năm) (xem phần Cảnh báo và Thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

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 diễn 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. Quá liều có thể gây buồn nôn và nôn và chảy máu âm đạo khi ngừng thuốc có thể xảy ra ở một số phụ nữ.

Đặc tính dược lực học

Climen có chứa hormon estrogen Estradiol valerate, một tiền chất của hormon tự nhiên trong cơ thể con người 17β-estradiol. Thành phần cấu tạo của Cyproterone acetate là một dẫn xuất hydroxyprogesterone tổng hợp với Progesterone, có tính kháng kích dục và đặc tính kháng kích tố nam.

Với thành phần và cơ chế tác động của Climen, bao gồm pha Estrogen đơn thuần sử dụng trong 11 ngày và pha tổng hợp Estrogen-Progesterone sử dụng trong 10 ngày tiếp theo là 7 ngày ngưng dùng thuốc, chu kỳ kinh nguyệt sẽ được thiết lập với những phụ nữ còn nguyên dạ con trong trường hợp thuốc được sử dụng thường xuyên.

Sự rụng trứng không bị ức chế trong thời gian sử dụng Climen và quá trình sản xuất các hormone nội sinh khó bị ảnh hưởng. Do tác dụng của các thành phần có trong Climen, thuốc có thể được sử dụng cho những phụ nữ trẻ tuổi để điều chỉnh chu kỳ kinh nguyệt cũng như đối với những phụ nữ xung quanh thời kỳ mãn kinh để điều trị chứng chảy máu tử cung bất thường.

Trong thời kỳ mãn kinh, sự thiếu hụt của hormon do buồng trứng sản sinh ra có thể gây ra các triệu chứng khó chịu như đổ bưng mặt kèm theo mất ngủ và chảy mồ hôi. Những dấu hiệu thoái triển của da và niêm mạc (đặc biệt ở vùng niệu sinh dục) có thể bị ảnh hưởng hoàn toàn. Không cụ thể nhưng thường được nhắc đến là những triệu chứng hay gặp ở thời kỳ mãn kinh đó là chứng đau thắt ngực, tim đập nhanh, khó chịu, bồn chồn, thiếu năng lượng và khả năng tập trung, hay quên, suy giảm tình dục, đau cơ và khớp. Liệu pháp hormon thay thế (HRT) giúp ngăn chặn những khó chịu đối với phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh gây ra do sự thiếu hụt Estradiol.

Sử dụng liệu pháp hormon thay thế với Climen làm giảm chứng loãng xương và làm cho chậm lại hoặc ngưng hiện tượng mất chất xương thời kỳ sau mãn kinh.

Điều trị lâu dài bằng liệu pháp hormon thay thế cho thấy nguy cơ gãy xương ở những phụ nữ sau mãn kinh được giảm xuống. Nếu ngừng sử dụng liệu pháp này, khối lượng xương sẽ giảm tới tỉ lệ tương đương với khối lượng xương trong thời kỳ ngay sau mãn kinh. Không có bằng chứng nào cho thấy liệu pháp hormon thay thế duy trì khối lượng xương tương đương với tỉ lệ trong thời kỳ tiền mãn kinh. Liệu pháp hormon thay thế cũng có những ảnh hưởng tích cực đối với thành phần cấu tạo da và độ dày của da đồng thời làm chậm quá trình nhăn da. Hơn nữa, hoạt tính kháng kích tố nam của Cyproterone acetate có thể hỗ trợ cho những ảnh hưởng có lợi của Climen đối với những rối loạn có liên quan đến androgen (ví dụ: mụn, sự tiết bã nhờn, rụng tóc do cường androgen).

Liệu pháp hormon thay thế với Climen làm thay đổi tỉ lệ Lipit, làm cho lượng Cholesterol toàn phần và LDL-cholesterone thấp đi; tỉ lệ HDL-cholesterone và Triglyceride tăng lên. Do sự thiếu hụt của các đặc tính androgenic, không có hoặc chỉ có một vài các ảnh hưởng qua lại của Cyproterone acetate lên tác dụng chuyển hoá của Estrogen trong Climen. Những ảnh hưởng của Climen được phát hiện chủ yếu ở những phụ nữ mắc chứng xơ vữa động mạch do Lipoprotein.

Bên cạnh đó, hình thức thay thế Progestogen bằng một Estrogen trong thời gian ít nhất 10 ngày của mỗi chu kỳ sẽ làm giảm nguy cơ tăng sinh niêm mạc tử cung và nguy cơ tồn tại chứng ung thư tế bào tuyến ở những phụ nữ có tử cung còn nguyên vẹn. Hình thức thay thế Progestogen bằng một Estrogen này không làm ảnh hưởng đến hiệu quả của thành phần Estrogen được nêu ra trong chỉ định.

Các nghiên cứu quan sát và thử nghiệm về quyền lợi Sức khoẻ Phụ nữ (WHI) đã được tiến hành với sự kết hợp giữa Equine Estrogen tiếp hợp (CEE) và Medroxyprogesterone acetate (MPA) cho thấy nguy cơ ung thư ruột kết ở những phụ nữ sau mãn kinh đã giảm đi đối với những người sử dụng liệu pháp hormon thay thế. Trong thử nghiệm của WHI trên một liệu pháp CEE đơn thuần không cho thấy sự suy giảm nguy cơ này. Người ta chưa biết liệu điều này có đúng với các thuốc sử dụng trong liệu pháp hormone thay thế khác hay không.

Đặc tính dược động học

Estradiol valerate

Hấp thu

Estradiol valerate 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 đầu tiên tại gan. Một lượng lớn Estradiol trải qua quá trình chuyển hoá sau đó trong cùng thời gian này, ví dụ thành Estrone, Estriol và Estrone sulfate. 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 hormone giới tính (SHBG). 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 valerate 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 việc hình thành Estrone, Estriol, Catecholestrogen và Sulfate và các liên kết glucuronide 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 Glucuronides 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). Estrone, một chất chuyển hoá ít của Estradiol đạt được nồng độ trong huyết thanh cao gấp 8 lần, Estrone sulfate đạt tới nồng độ trong huyết thanh cao hơn 150 lần. Sau khi ngừng điều trị Climen, nồng độ của Estradiol và Estrone trở về như trước khi điều trị trong vòng 2-3 ngày.

Cyproterone acetate

Hấp thu:

Norgestrel được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Hoạt tính sinh khả dụng của Cyproterone acetate sau khi uống đạt được khoảng 88% của liều dùng.

Phân bố:

Nồng độ tối đa của Cyproterone acetate trong huyết thanh là vào khoảng 8ng/mL và đạt được trong vòng 1- 2h sau khi dùng một liều duy nhất 1mg Cyproterone acetate. Sau đó nồng độ của Cyproterone acetate sẽ giảm xuống qua 2 giai đoạn với thời gian bán hủy trung bình trong vòng 0,8 h và 2-3 ngày.

Cyproterone acetate gắn kết với albumin trong huyết tương. Chỉ khoảng 3,5 - 4 % tổng lượng Cyproterone acetate trong huyết tương không gắn kết với Protein. Sự gắn kết của Cyproterone acetate với Protein trong huyết thanh phần lớn không xác định được cụ thể vì chỉ một lượng nhỏ gắn kết với protein không bền như SHBG và CBG, cho thấy rằng sự thay đổi của SHBG không làm ảnh hưởng tới các đặc tính dược động học của Cyproterone acetate.

Chuyển hoá sinh học:

Cyproterone acetate được chuyển hoá theo nhiều cách, trong đó có giai đoạn khử hydro và giai đoạn tiếp hợp. Chất chuyển hoá chính trong huyết tương của người là dẫn xuất 15 β - hydroxy.

Đào thải

Tổng lượng thanh thải của Cyproterone acetate trong huyết thanh là 3,6ml/phút/kg. Một phần của liều dùng được đào thải dưới dạng không chuyển hoá trong dịch mật. Phần lớn liều dùng được bài tiết ở dạng chuyển hoá qua đường tiết niệu và mật với tỉ lệ 3:7 với thời gian bán hủy là 1,9 ngày. Các chất chuyển hoá trong huyết tương được đào thải với thời gian bán hủy tương tự là 1,7 ngày.

Dữ liệu từ các thử nghiệm phi lâm sàng

- Estradiol valerate

Các dữ liệu về độc tính của estradiol valerate hiện đã rõ ràng. Không có thêm dữ liệu nào có liên quan đến việc sử dụng thuốc ngoài các thông tin đã được nói đến trong các phần khác.

- Cyproterone acetate

Độc tính toàn thân

Các nghiên cứu thường quy trên người khi sử dụng liều độc nhắc lại đã cho thấy cyproterone acetate không có nguy cơ gây độc tính toàn thân.

Nguy cơ nhiễm độc gen, ung thư

Nghiên cứu trên thể hệ đầu tiên đã cho thấy không có nguy cơ nhiễm độc gen khi sử dụng cyproterone acetate. Tuy nhiên, những nghiên cứu sâu hơn cho thấy cyproterone acetate có thể gây xoắn DNA (và làm tăng hoạt động sửa chữa của DNA) trên tế bào gan chuột và khi cũng như trên tế bào gan người khoẻ mạnh. Trên tế bào gan chó, mức độ gây xoắn DNA của cyproterone acetate ở mức cực kỳ thấp.

Sự hình thành xoắn DNA xuất hiện khi có tiếp xúc toàn thân và nghi ngờ có thể xuất hiện khi sử dụng cyproterone acetate ở liều khuyến cáo. Trên *in vivo*, hậu quả của việc điều trị cyproterone acetate có thể làm tăng nguy cơ gây nên những thương tổn, có thể là xuất hiện các khối u, tổn thương ở gan, và tại đó các enzyme tế bào cũng bị thay đổi đối với chuột cái, và nguy cơ gặp phải hiện tượng biến dị đối với những con chuột biến đổi gen có mang những gen của vi khuẩn mục tiêu đối với hiện tượng biến dị.

Cho đến nay các thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học cho thấy sử dụng Cyproterone acetate không làm tăng tỷ lệ mắc khối u gan ở người. Những nghiên cứu về nguy cơ gây ung thư của cyproterone acetate trên loài gặm nhấm cũng không phát hiện ra nguy cơ ung thư có thể xảy ra.

Tuy nhiên, cần ghi nhớ rằng các hormone steroid sinh dục có thể thúc đẩy quá trình phát triển của các khối u và các mô phụ thuộc hormon.

Độc tính trên bào thai/ nguy cơ gây dị tật trên bào thai

Sử dụng liều cao cyproterone acetate trong thời kỳ nhạy cảm hormon biệt hóa các cơ quan sinh dục thì đã dẫn tới dấu hiệu nữ tính hoá ở bào thai nam. Quan sát những trẻ sơ sinh nam đã từng được tiếp xúc với cyproterone acetate từ thời kỳ bào thai không cho thấy dấu hiệu nữ tính hoá. Tuy nhiên chống chỉ định Climen đối với phụ nữ có thai.

Tóm lại, những kết quả hiện có cho thấy không có nguy cơ nhiễm độc gen và ung thư trên người khi sử dụng Climen theo đúng chỉ dẫn, đúng chỉ định và đúng liều khuyến cáo.

Hạn dùng

Điều kiện bảo quản, hạn dùng

Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Quy cách đóng gói

Vi 21 viên nén bao có ghi lịch uống. Hộp 01 vi.

Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

Hướng dẫn sử dụng/tiêu huỷ

Không

Cơ sở sản xuất

DELPHARM LILLE SAS

Parc d'Activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers, CS 50070, 59452 Lys-Lez-Lannoy, Pháp

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm:

Climen/CCDS16/140715/PI Vn02

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh