

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



Enprilest

1. Tên thuốc
Enprilest 20
Enprilest 30
2. Các dấu hiệu nguy và khuyến cáo khi dùng thuốc
Đeo và tắm tay (trên em)
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
3. Thành phần công thức thuốc
Thành phần hoạt chất:
Enprilest 20:
Ethinylestradiol20 mcg
Gestodene.....75 mcg
Enprilest 30:
Ethinylestradiol30 mcg
Gestodene.....75 mcg
Thành phần tá dược:
Lactose monohydrate, maize starch, povidone K25, magnesium stearate, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titanium dioxide.
4. Dạng bào chế
Viên nén bao phim.
Enprilest 20: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc "EG2", một mặt trơn.
Enprilest 30: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc "EG3", một mặt trơn.
5. Chỉ định
Thuốc tránh thai đường uống và các chỉ định phụ khoa được chấp nhận đối với kết hợp oestrogen-progestogen.
Khi quyết định chỉ định Enprilest nên xem xét các yếu tố nguy cơ hiện có của từng phụ nữ, đặc biệt là các yếu tố gây thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và nguy cơ gây VTE của Enprilest so với các biện pháp tránh thai nội tiết dạng phối hợp khác (CHC).
6. Cách dùng, liều dùng
Chu kỳ điều trị đầu tiên
Mỗi ngày 1 viên x 21 ngày, bắt đầu vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt. Hiệu quả tránh thai có tác dụng ngay.
Các chu kỳ điều trị tiếp theo
Tiếp tục dùng thuốc từ vỉ Enprilest kế tiếp sau 7 ngày không dùng thuốc, bắt đầu vào cùng ngày trong tuần với vỉ đầu tiên.
Thay đổi từ thuốc tránh thai kết hợp vỉ 21 viên
Nên uống viên đầu tiên của Enprilest vào ngày đầu tiên ngay sau khi kết thúc đợt uống thuốc tránh thai trước đó. Các biện pháp tránh thai bổ sung là không cần thiết.
Thay đổi từ thuốc kết hợp hàng ngày (vỉ 28 viên)
Nên bắt đầu sử dụng Enprilest sau khi uống viên thuốc có hoạt chất cuối cùng trong vỉ thuốc tránh thai hàng ngày. Uống viên Enprilest đầu tiên vào ngày hôm sau. Các biện pháp tránh thai bổ sung sau đó là không cần thiết.
Thay đổi từ thuốc chỉ chứa progesteron (POP)
Nên uống viên Enprilest đầu tiên vào ngày đầu hành kinh, ngay cả khi đã uống POP vào ngày đó. Các biện pháp tránh thai bổ sung sau đó là không cần thiết. Không nên uống tiếp các viên chỉ chứa progestogen còn lại.
Sử dụng sau sinh và sau sảy thai
Sau quá trình mang thai, thuốc tránh thai đường uống có thể được bắt đầu 21 ngày sau khi sinh qua đường âm đạo, với điều kiện bệnh nhân có thể tự đi lại được và không có biến chứng hậu sản. Sử dụng các biện pháp tránh thai bổ sung trong 7 ngày đầu tiên dùng thuốc. Vì lần rụng trứng đầu tiên sau sinh có thể xảy ra trước lần hành kinh đầu tiên, nên sử dụng một phương pháp tránh thai khác trong khoảng thời gian từ khi sinh con đến hết chu kỳ điều trị đầu tiên. Sau sảy thai ở ba tháng đầu, có thể bắt đầu dùng thuốc tránh thai đường uống ngay lập tức, trong trường hợp này không cần dùng biện pháp tránh thai bổ sung khác.
Những trường hợp đặc biệt cần tránh thai bổ sung
Dùng không đúng cách
Nên uống viên thuốc đã quên càng sớm càng tốt, và nếu uống trong vòng 12 giờ kể từ thời điểm dùng thuốc hàng ngày thì tác dụng ngừa thai vẫn được duy trì. Cần có biện pháp tránh thai bổ sung nếu quên sử dụng thuốc lâu hơn. Chỉ nên uống viên thuốc đã quên gần nhất, bỏ qua những viên thuốc đã quên trước đó và nên sử dụng thêm các biện pháp tránh thai không chứa nội tiết (trừ phương pháp canh ngày hoặc đo nhiệt độ) trong 7 ngày tiếp theo, khi vẫn đang uống thuốc trong 7 ngày này. Ngoài ra, nếu quên thuốc trong những ngày cuối cùng của vỉ thì không được tạm nghỉ dùng thuốc mà phải bắt đầu vỉ thứ hai. Trong trường hợp này, kinh nguyệt sẽ không xuất hiện cho đến khi uống hết vỉ tiếp theo. Có thể ra máu đột ngột trong những ngày dùng thuốc nhưng điều này không có ý nghĩa lâm sàng. Nếu bệnh nhân không có kinh nguyệt trong khoảng thời gian tạm nghỉ thuốc sau khi kết thúc vỉ thứ hai, phải xem xét đến khả năng mang thai trước khi bắt đầu dùng vỉ tiếp theo.

Rối loạn tiêu hóa

Nôn mửa hoặc tiêu chảy có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai do cản trở sự hấp thu hoàn toàn của thuốc. Nếu nôn mửa hoặc tiêu chảy xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi uống **Enprilest**, nên uống lại một viên từ vỉ hiện tại. Nên sử dụng thêm các biện pháp tránh thai không chứa nội tiết (trừ phương pháp canh ngày và đo nhiệt độ) trong khi bị rối loạn tiêu hóa và 7 ngày sau đó. Nếu 7 ngày này vượt quá thời gian kết thúc của vỉ thì nên bắt đầu dùng vỉ tiếp theo mà không tạm nghỉ. Trong trường hợp này, kinh nguyệt sẽ không xuất hiện cho đến khi uống hết vỉ thứ hai. Nếu bệnh nhân không có kinh nguyệt trong khoảng thời gian tạm nghỉ thuốc sau khi kết thúc vỉ thứ hai, phải loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu dùng vỉ tiếp theo. Nên cân nhắc biện pháp tránh thai khác nếu rối loạn tiêu hóa kéo dài.

7. Chống chỉ định

Không nên sử dụng thuốc tránh thai nội tiết dạng phối hợp (CHC) khi có bất cứ tình trạng nào được nêu dưới đây. Nếu có bất cứ tình trạng nào xuất hiện lần đầu tiên trong khi dùng CHC, nên ngưng thuốc ngay.

— Có nguy cơ hoặc xuất hiện thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)

- + Đang bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch-VTE (đang dùng thuốc chống đông máu) hoặc tiền sử (như huyết khối tĩnh mạch sâu [DVT] hoặc thuyên tắc phổi [PE]).
- + Di truyền hoặc mắc phải thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, như tình trạng kháng protein C hoạt hóa (bao gồm yếu tố V Leiden), thiếu hụt antithrombin-III, thiếu hụt protein-C, thiếu hụt protein-S.
- + Đại phẫu phải bất động kéo dài.
- + Nguy cơ cao bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch do có nhiều yếu tố nguy cơ.

— Có nguy cơ hoặc xuất hiện thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE)

- + Đang bị thuyên tắc huyết khối động mạch, tiền sử bị thuyên tắc huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim) hoặc các triệu chứng báo trước (như đau thắt ngực).
- + Bệnh mạch máu não-bị đột quỵ, tiền sử đột quỵ hoặc các triệu chứng báo trước (như cơn thiếu máu não thoáng qua, TIA).
- + Di truyền hoặc mắc phải thuyên tắc huyết khối động mạch, như tăng homocystein huyết và kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, kháng đông lupus).
- + Tiền sử đau nửa đầu kèm những triệu chứng thần kinh khu trú.
- + Nguy cơ cao bị thuyên tắc huyết khối động mạch do có nhiều yếu tố nguy cơ hoặc có một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng như:
 - Đái tháo đường kèm những triệu chứng mạch máu.
 - Tăng huyết áp nặng.
 - Rối loạn lipoprotein huyết nặng.

— Đang bị hoặc có tiền sử bệnh gan nặng, như viêm gan siêu vi hoạt động và xơ gan nặng, các giá trị chức năng gan chưa trở lại bình thường.

— Đang bị hoặc có tiền sử xuất hiện khối u gan (lành tính hoặc ác tính).

— Đang bị hoặc có tiền sử ung thư vú.

— Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng **Enprilest** đồng thời với các thuốc có chứa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir và dasabuvir, các thuốc có chứa glecaprevir/pibrentasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

❖ Cảnh báo

Nếu có bất kỳ tình trạng hoặc yếu tố nguy cơ nào dưới đây, cần thảo luận với bệnh nhân về tính phù hợp của việc dùng **Enprilest**.

Trong trường hợp triệu chứng nặng thêm hoặc xuất hiện lần đầu các tình trạng này hay các yếu tố nguy cơ, bệnh nhân nên báo ngay với bác sĩ để xác định xem có nên ngừng sử dụng **Enprilest** hay không.

❖ Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)

Sử dụng bất kỳ thuốc tránh thai nội tiết dạng phối hợp (CHC) nào đều làm tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) so với việc không sử dụng. Các thuốc có chứa levonorgestrel, norgestimate hoặc norethisterone có nguy cơ mắc VTE thấp nhất. Các thuốc khác như **Enprilest** có thể có nguy cơ cao gấp đôi. Quyết định sử dụng bất kỳ thuốc nào không phải thuốc có nguy cơ VTE thấp nhất chỉ nên đưa ra sau khi thảo luận với người dùng để đảm bảo người đó hiểu được nguy cơ xuất hiện VTE khi dùng **Enprilest**, các yếu tố nguy cơ hiện tại của người dùng ảnh hưởng như thế nào đến nguy cơ này, nguy cơ mắc VTE của người dùng là cao nhất trong năm đầu tiên sử dụng. Cũng có một số bằng chứng cho thấy nguy cơ tăng lên khi bắt đầu lại CHC sau khi ngừng sử dụng từ 4 tuần hoặc hơn.

Ở những phụ nữ không sử dụng CHC và không mang thai, có khoảng 2 trong số 10.000 phụ nữ sẽ phát triển VTE trong khoảng thời gian một năm. Tuy nhiên, nguy cơ này có thể cao hơn ở bất kỳ phụ nữ nào, tùy thuộc vào các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn của người đó.

Theo ước tính, trong số 10.000 phụ nữ sử dụng CHC có chứa gestodene, 9 đến 12 phụ nữ sẽ phát triển VTE trong vòng một năm; so với khoảng 6 phụ nữ sử dụng CHC có chứa levonorgestrel.

Trong cả hai trường hợp, số người phát triển VTE mỗi năm ít hơn so với con số dự tính trong quá trình mang thai hoặc thời kỳ hậu sản.

VTE có thể gây tử vong trong 1 - 2% trường hợp.

Người dùng CHC rất hiếm khi xảy ra huyết khối ở các mạch máu khác như tĩnh mạch và động mạch gan, mạc treo, thận, não hoặc võng mạc.

Các yếu tố nguy cơ đối với VTE

Nguy cơ biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người dùng CHC có thể tăng lên đáng kể ở phụ nữ có những nguy cơ bổ sung, đặc biệt nếu có nhiều yếu tố nguy cơ (xem bảng 1).

Chống chỉ định **Enprilest** nếu phụ nữ có nhiều yếu tố nguy cơ khiến người đó có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch. Nếu một phụ nữ có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ, mức tăng nguy cơ có thể lớn hơn tổng các yếu tố riêng lẻ - trong trường hợp này nên xem xét tổng nguy cơ VTE của bệnh nhân. Không nên dùng CHC nếu cân nhắc thấy nguy cơ lớn hơn so với lợi ích.

Bảng 1: Các yếu tố nguy cơ đối với VTE

Yếu tố nguy cơ	Chú thích
Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m ²)	Nguy cơ tăng đáng kể khi BMI tăng. Đặc biệt quan trọng cần xem xét liệu có những yếu tố nguy cơ khác hay không.
Bất động kéo dài, đại phẫu, bất kỳ phẫu thuật nào ở chân hoặc khuỷu chân, phẫu thuật thần kinh, hoặc chấn thương nặng. Chú ý: Bất động tạm thời kể cả di chuyển bằng đường hàng không > 4 giờ cũng có thể là một yếu tố nguy cơ đối với VTE, đặc biệt ở những phụ nữ có các yếu tố nguy cơ khác.	Trong những trường hợp này, nên ngừng sử dụng viên uống (trong trường hợp phẫu thuật được chỉ định nên ngừng ít nhất trước 4 tuần) và không sử dụng lại cho đến hai tuần sau khi khôi phục vận động hoàn toàn. Nên dùng biện pháp tránh thai khác để tránh mang thai ngoài ý muốn. Nên cân nhắc điều trị chống huyết khối nếu trước đó không ngừng dùng Enprilest .
Tiền sử gia đình có bệnh (thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã từng xảy ra ở anh chị em ruột hoặc cha mẹ, đặc biệt lúc còn tương đối trẻ tuổi, ví dụ trước 50 tuổi).	Nếu nghi ngờ bị bẩm sinh di truyền, người dùng nên tham khảo ý kiến chuyên gia trước khi quyết định sử dụng bất kỳ CHC nào.
Những tình trạng bệnh lý khác liên quan đến VTE.	Ung thư, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tăng ure huyết tán huyết, bệnh viêm ruột mạn tính (bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng) và bệnh hồng cầu lưới liềm.
Tuổi tác tăng lên.	Đặc biệt sau 35 tuổi.

Không có sự nhất trí về vai trò của giãn tĩnh mạch và viêm huyết khối tĩnh mạch nông đối với việc khởi phát hoặc tiến triển của huyết khối tĩnh mạch.

Cần xem xét sự tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối trong thai kỳ và đặc biệt trong 6 tuần sau sinh.

Các triệu chứng của VTE (huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi)

Khi xuất hiện những triệu chứng này, người dùng nên được tư vấn để tìm kiếm sự chăm sóc y tế khẩn cấp và thông báo cho cán bộ y tế rằng mình đang dùng CHC.

Những triệu chứng của huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) có thể gồm:

- Sưng một bên chân và/hoặc bàn chân hoặc dọc theo tĩnh mạch chân;
- Đau hoặc nhạy cảm ở chân chỉ có thể cảm nhận được khi đứng lên hoặc đi lại;
- Nhiệt tăng lên ở chân bị ảnh hưởng; da chân đỏ hoặc đổi màu.

Những triệu chứng của thuyên tắc phổi (PE) có thể gồm:

- Khởi phát đột ngột chứng khó thở hoặc thở gấp không giải thích được;
- Ho đột ngột có thể liên quan đến ho ra máu;
- Đau nhói ngực;
- Váng đầu nặng hoặc chóng mặt;
- Tim đập nhanh hoặc bất thường.

Một vài triệu chứng này (ví dụ “khó thở”, “ho”) là không đặc hiệu và có thể hiểu sai thành những bệnh phổ biến hơn hoặc ít nghiêm trọng hơn (ví dụ nhiễm trùng đường hô hấp).

Các dấu hiệu khác của tắc mạch có thể gồm: Đau đột ngột, sưng và đổi màu xanh xám ở một chi.

Nếu tắc mạch xảy ra ở mắt, những triệu chứng có thể thay đổi từ mờ mắt không đau tiến triển đến mất thị lực. Đôi khi mất thị lực xảy ra gần như ngay lập tức.

❖ **Nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE)**

Các nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng CHC với tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim) hoặc tai biến mạch máu não (như cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quỵ). Biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch có thể dẫn đến tử vong.

Các yếu tố nguy cơ đối với ATE

Nguy cơ xuất hiện các biến chứng thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tai biến mạch máu não ở người dùng CHC tăng lên ở phụ nữ có các yếu tố nguy cơ (xem bảng 2). Chống chỉ định **Enprilest** nếu người phụ nữ có một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đối với ATE khiến người đó có nguy cơ cao bị huyết khối động mạch. Nếu một phụ nữ có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ, mức tăng nguy cơ có thể lớn hơn tổng các yếu tố riêng lẻ - trong trường hợp này nên xem xét tổng nguy cơ của bệnh nhân. Không nên dùng CHC nếu cân nhắc thấy nguy cơ lớn hơn so với lợi ích.

Bảng 2: Các yếu tố nguy cơ đối với ATE

Yếu tố nguy cơ	Chú thích
Tuổi tác tăng lên.	Đặc biệt sau 35 tuổi.
Hút thuốc.	Phụ nữ nên được khuyến cáo không hút thuốc nếu muốn sử dụng CHC. Phụ nữ trên 35 tuổi vẫn tiếp tục hút thuốc được khuyến cáo phải sử dụng một biện pháp tránh thai khác.
Tăng huyết áp.	
Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m ²).	Nguy cơ tăng đáng kể khi BMI tăng. Đặc biệt quan trọng ở phụ nữ có các yếu tố nguy cơ bổ sung.
Tiền sử gia đình có bệnh (thuyên tắc huyết khối động mạch đã từng xảy ra ở anh chị em ruột hoặc cha mẹ, đặc biệt lúc còn tương đối trẻ tuổi, ví dụ trước 50 tuổi).	Nếu nghi ngờ bị bẩm sinh di truyền, người dùng nên tham khảo ý kiến chuyên gia trước khi quyết định sử dụng bất kỳ CHC nào.
Đau nửa đầu.	Sự gia tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của chứng đau nửa đầu khi sử dụng CHC (có thể là dấu hiệu báo trước của biến cố mạch máu não) có thể là một lý do để ngừng thuốc ngay lập tức.
Tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến các biến cố mạch máu bất lợi.	Đái tháo đường, tăng homocystein huyết, bệnh van tim và rung nhĩ, rối loạn lipoprotein huyết và lupus ban đỏ hệ thống.

Các triệu chứng của ATE

Khi xuất hiện những triệu chứng này, người dùng nên được tư vấn để tìm kiếm sự chăm sóc y tế khẩn cấp và thông báo cho cán bộ y tế rằng mình đang dùng CHC.

Các triệu chứng của tai biến mạch máu não có thể gồm:

Tê hoặc yếu cơ đột ngột ở mặt, tay hoặc chân, đặc biệt ở một bên cơ thể;

Đi lại khó khăn đột ngột, chóng mặt, mất thăng bằng hoặc phối hợp;

Rối loạn đột ngột, khó khăn khi nói hoặc hiểu;

- Khó nhìn đột ngột ở một hoặc cả hai mắt;
- Đau đầu đột ngột, dữ dội hoặc kéo dài không rõ nguyên nhân;
- Mất ý thức hoặc ngất xỉu có hoặc không có cơn co giật.

Các triệu chứng tạm thời gợi ý tình trạng này là một cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA).

Các triệu chứng của nhồi máu cơ tim (MI) có thể gồm:

- Đau, khó chịu, căng thẳng, nặng nề, cảm giác đè ép hoặc căng đầy ở ngực, cánh tay, hoặc dưới xương ức;
- Cảm giác khó chịu lan tỏa ra lưng, quai hàm, cổ họng, cánh tay, dạ dày;
- Cảm giác no, khó tiêu hoặc nghẹt thở;
- Đổ mồ hôi, buồn nôn, nôn hoặc chóng mặt;
- Ốm yếu, lo âu, hoặc khó thở;
- Tim đập nhanh hoặc bất thường.

❖ **Khối u**

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã được báo cáo về nguy cơ ung thư buồng trứng, nội mạc tử cung, cổ tử cung và ung thư vú ở phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống dạng phối hợp. Bằng chứng rõ ràng là thuốc tránh thai đường uống dạng phối hợp liều cao mang lại sự bảo vệ đáng kể chống lại cả ung thư buồng trứng và nội mạc tử cung. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu COC liều thấp có mang lại tác dụng bảo vệ ở mức độ tương tự hay không.

Ung thư vú

Một phân tích tổng hợp từ 54 nghiên cứu dịch tễ học đã báo cáo rằng nguy cơ tương đối chẩn đoán thấy ung thư vú tăng nhẹ ($RR = 1,24$) ở phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai đường uống dạng phối hợp (COC). Mô hình quan sát được nguy cơ gia tăng có thể là do ung thư vú được chẩn đoán sớm trên người dùng COC, do tác dụng sinh học của COC hoặc kết hợp cả hai. Bệnh ung thư vú được chẩn đoán tăng thêm ở những phụ nữ hiện đang sử dụng COC hoặc những phụ nữ đã sử dụng COC trong 10 năm qua hơn những phụ nữ chưa bao giờ sử dụng.

Ung thư vú rất hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi dù họ có dùng COC hay không. Trong khi nguy cơ cơ bản này tăng dần theo độ tuổi, số lượng chẩn đoán ung thư vú ở người đang dùng hoặc vừa mới sử dụng COC là nhỏ hơn so với nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ nói chung.

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây ung thư vú ở người sử dụng COC là độ tuổi phụ nữ ngừng sử dụng COC; độ tuổi ngừng thuốc càng lớn thì càng có nhiều ca ung thư vú được chẩn đoán. Thời gian sử dụng ít quan trọng và nguy cơ dần dần biến mất trong 10 năm sau khi ngừng COC, dường như không còn nguy cơ sau 10 năm.

Cần thảo luận với người dùng về khả năng tăng nguy cơ ung thư vú và cân nhắc lợi ích của COC, có bằng chứng cho thấy chúng mang lại sự bảo vệ đáng kể chống lại nguy cơ phát triển một số bệnh ung thư khác (như ung thư buồng trứng và nội mạc tử cung).

Ung thư cổ tử cung

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với ung thư cổ tử cung là nhiễm HPV dai dẳng. Một số nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng việc sử dụng COC lâu dài có thể góp phần làm tăng thêm nguy cơ này nhưng vẫn còn nhiều tranh cãi do các tác động gây nhiễu, như sàng lọc cổ tử cung và hành vi tình dục bao gồm cả việc sử dụng các biện pháp tránh thai rào chắn.

Ung thư gan

Đã quan sát thấy một số ít trường hợp lành tính và thậm chí hiếm hơn là các khối u gan ác tính dẫn đến xuất huyết ổ bụng đe dọa tính mạng sau khi sử dụng các thuốc nội tiết như những hoạt chất có trong **Enprilest**. Nếu đau bụng trên nghiêm trọng, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng, khả năng có khối u gan nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt.

❖ **Các tình trạng khác**

Không thể loại trừ khả năng một số bệnh mạn tính đôi khi có thể trầm trọng hơn trong quá trình sử dụng thuốc tránh thai đường uống dạng phối hợp.

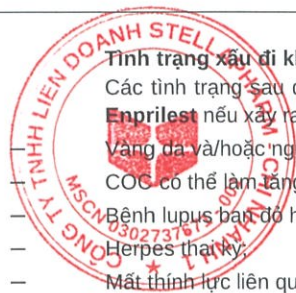
Tăng lipid huyết đã biết

Phụ nữ tăng triglyceride huyết hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh này có thể tăng nguy cơ viêm tụy khi sử dụng COC.

Phụ nữ tăng lipid huyết có nguy cơ mắc bệnh động mạch cao hơn. Tuy nhiên, việc sàng lọc định kỳ đối với phụ nữ dùng COC là không cần thiết.

Huyết áp

Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ gây đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Mặc dù huyết áp tăng nhẹ đã được báo cáo ở nhiều phụ nữ dùng COC nhưng hiếm khi tăng huyết áp có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, nếu tăng huyết áp kéo dài trong quá trình sử dụng COC, điều trị hạ huyết áp thường nên được bắt đầu ở mức 160/100 mmHg trên những bệnh nhân không biến chứng hoặc ở mức 140/90 mmHg trên những bệnh nhân bị tổn thương cơ quan đích, bệnh tim mạch, đái tháo đường, hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch gia tăng. Cần nhắc về việc tiếp tục sử dụng COC ở mức huyết áp thấp hơn và có thể khuyến dùng biện pháp tránh thai thay thế.



Tình trạng xấu đi khi mang thai hoặc trong lần dùng COC trước đó

Các tình trạng sau đây được báo cáo đã xảy ra hoặc xấu đi khi mang thai và sử dụng COC. Cần cân nhắc việc dùng Enprilest nếu xảy ra bất kỳ trường hợp nào sau đây trong quá trình sử dụng:

Vàng da và/hoặc ngứa liên quan đến ứ mật;

COC có thể làm tăng nguy cơ hình thành sỏi mật và có thể làm nặng thêm bệnh hiện có;

- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống;
- Herpes tái phát;
- Mất thính lực liên quan đến xơ cứng tai;
- Thiếu máu hồng cầu hình liềm;
- Rối loạn chức năng thận;
- Phù mạch di truyền. Estrogen ngoại sinh có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của phù mạch di truyền và mắc phải;
- Bất kỳ tình trạng nào khác mà một phụ nữ gặp phải trở nên trầm trọng hơn khi mang thai hoặc sử dụng COC trước đó;

Rối loạn chức năng gan

Rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính có thể cần phải ngừng sử dụng COC cho đến khi các dấu hiệu chức năng gan trở lại bình thường.

Đái tháo đường (không mắc kèm bệnh mạch máu)

Bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin không mắc kèm bệnh mạch máu có thể sử dụng COC. Tuy nhiên, cần nhớ rằng tất cả bệnh nhân đái tháo đường đều có nguy cơ mắc bệnh động mạch cao hơn và điều này cần được cân nhắc khi kê đơn COC. Chống chỉ định sử dụng COC ở bệnh nhân đái tháo đường đang có bệnh mạch máu.

Mặc dù COC có thể tác dụng lên tình trạng kháng insulin ngoại biên và dung nạp glucose, nhưng không có bằng chứng nào cho thấy cần phải thay đổi phác đồ điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường sử dụng COC liều thấp (chứa < 0,05 mg ethinylestradiol).

Tuy nhiên, phụ nữ mắc đái tháo đường nên được theo dõi cẩn thận trong khi dùng COC.

Rối loạn tâm thần

Tâm trạng chán nản và trầm cảm là những tác dụng không mong muốn phổ biến của việc sử dụng biện pháp tránh thai nội tiết. Trầm cảm có thể nghiêm trọng và một yếu tố nguy cơ được biết đến phổ biến là hành vi tự tử và tự tử. Nên khuyên phụ nữ báo với bác sĩ trong trường hợp thay đổi tâm trạng và có triệu chứng trầm cảm, kể cả ngay sau khi bắt đầu điều trị.

Nám da

Đôi khi có thể xảy ra nám da, đặc biệt ở những phụ nữ có tiền sử nám da. Phụ nữ có xu hướng bị nám nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia cực tím trong khi dùng COC.

Thay đổi kinh nguyệt

Giảm lượng kinh nguyệt: Điều này không phải là bất thường và có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Thật vậy, nó có thể có lợi ở những bệnh nhân trải qua chu kỳ nặng nề trước đây.

Mất kinh: Đôi khi, ra máu trong thời gian ngừng thuốc có thể không xảy ra. Nếu uống thuốc đúng cách thì khả năng mang thai là rất khó xảy ra. Nếu tình trạng ra máu do trong thời gian ngừng thuốc không xảy ra sau khi hết vỉ thứ hai, phải loại trừ khả năng mang thai trước khi dùng vỉ tiếp theo.

Ra máu giữa kỳ kinh: Ra máu bất thường (ra máu lấm tấm hoặc ra máu đột ngột) có thể xảy ra, đặc biệt trong những tháng đầu sử dụng. Do đó, việc đánh giá bất kỳ hiện tượng ra máu bất thường nào chỉ có ý nghĩa sau thời gian thích ứng khoảng 3 chu kỳ. Nếu tình trạng ra máu bất thường kéo dài hoặc xảy ra sau các chu kỳ đều đặn trước đó thì nên xem xét các nguyên nhân không phải nội tiết và chỉ định các biện pháp chẩn đoán thích hợp để loại trừ bệnh ác tính hoặc mang thai. Điều này có thể bao gồm nạo phá thai.

Một số phụ nữ có thể bị vô kinh hoặc ít kinh sau khi ngừng dùng thuốc tránh thai, đặc biệt khi những tình trạng này đã có trước khi sử dụng. Nên thông báo cho họ về khả năng này.

❖ *Thăm khám/tư vấn sức khỏe*

Trước khi bắt đầu dùng hoặc dùng lại Enprilest, cần khai thác bệnh sử đầy đủ (gồm cả tiền sử gia đình) và loại trừ trường hợp mang thai. Cần đo huyết áp và kiểm tra thể chất dựa theo các chống chỉ định và cảnh báo. Điều quan trọng là người phụ nữ cần chú ý đến các thông tin về huyết khối tĩnh mạch và động mạch, gồm cả nguy cơ của Enprilest so với các CHC khác, các triệu chứng của VTE và ATE, các yếu tố nguy cơ đã biết và việc cần làm trong trường hợp nghi ngờ xảy ra tình trạng huyết khối.

Người dùng cũng cần được hướng dẫn đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng và tuân thủ những lời khuyên được đưa ra. Tần suất và tính chất của các lần khám cần dựa trên các hướng dẫn thực hành đã được thiết lập và được điều chỉnh cho phù hợp với từng phụ nữ.

Người dùng nên được thông báo rằng thuốc tránh thai nội tiết không giúp bảo vệ khỏi lây nhiễm HIV (AIDS) và các bệnh lây truyền qua đường tình dục khác.

Cần kiểm tra các bệnh lý tiềm ẩn trong trường hợp ra máu âm đạo chưa được chẩn đoán.

❖ *Các tình trạng cần có sự giám sát y tế nghiêm ngặt*

Quyết định kê đơn COC phải được đưa ra dựa trên đánh giá lâm sàng và tham khảo ý kiến của người phụ nữ.

Nếu xuất hiện lần đầu bất kỳ tình trạng nào sau đây hoặc triệu chứng nặng thêm, nên ngừng sử dụng thuốc tránh thai:

- Đái tháo đường có kèm bệnh mạch máu nhẹ hoặc bệnh thận nhẹ, bệnh võng mạc hoặc bệnh thần kinh.
- Tăng huyết áp được đã kiểm soát, tức là huyết áp tâm thu > 140 đến 159 mmHg hoặc tâm trương > 90 đến 94 mmHg.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Béo phì.
- Đau nửa đầu.
- Bệnh tim mạch.

Những trường hợp nên ngừng ngay biện pháp tránh thai đường uống:

Khi ngừng sử dụng biện pháp tránh thai đường uống, nên sử dụng biện pháp tránh thai không nội tiết để đảm bảo duy trì hiệu quả tránh thai.

Xuất hiện lần đầu hoặc trầm trọng hơn chứng đau nửa đầu hoặc đau đầu thường xuyên hay đau đầu dữ dội bất thường.

Đột ngột rối loạn thị giác, thính giác hoặc các rối loạn nhận thức khác.

Đau hiệu đầu tiên của huyết khối hoặc cục máu đông (như đau hoặc sưng bất thường ở chân, đau nhói khi thở hoặc ho không rõ nguyên nhân). Cảm giác đau và tức ngực.

– Ít nhất 4 tuần trước khi thực hiện cuộc phẫu thuật lớn (như phẫu thuật bụng, chỉnh hình), bất kỳ cuộc phẫu thuật nào ở chân, điều trị nội khoa cho bệnh giãn tĩnh mạch hoặc bất động kéo dài, như sau tai nạn hoặc phẫu thuật. Không bắt đầu lại cho đến 2 tuần sau khi đi lại được. Trong trường hợp phẫu thuật cấp cứu, thường chỉ định điều trị dự phòng huyết khối, như tiêm heparin dưới da.

– Khởi phát bệnh vàng da, viêm gan, ngứa toàn thân.

– Huyết áp tăng đáng kể.

– Đau bụng trên dữ dội hoặc gan to.

– Trầm trọng hơn các tình trạng đã biết là có khả năng xấu đi khi dùng thuốc tránh thai đường uống hoặc khi mang thai.

❖ **Tá dược**

Enprilest có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.

9. **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

Phụ nữ có thai

Enprilest không được chỉ định trong thời kỳ mang thai. Nếu mang thai trong khi điều trị bằng **Enprilest**, phải ngừng sử dụng thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học mở rộng không cho thấy nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng lên ở trẻ sinh ra từ những phụ nữ sử dụng COC trước khi mang thai cũng như không thấy tác dụng gây quái thai khi vô tình uống COC trong thời kỳ đầu mang thai.

Cần cân nhắc việc tăng nguy cơ mắc VTE trong thời kỳ hậu sản khi bắt đầu dùng lại **Enprilest**.

Phụ nữ cho con bú

Việc sử dụng **Enprilest** trong thời kỳ cho con bú có thể dẫn đến giảm lượng sữa và thay đổi thành phần của sữa. Một lượng nhỏ hoạt chất được bài tiết qua sữa. Lượng này có thể ảnh hưởng đến trẻ đặc biệt trong 6 tuần đầu sau sinh. Nên khuyến cáo bà mẹ đang cho con bú sử dụng một phương pháp tránh thai khác.

10. **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Chưa biết.

11. **Tương tác, tương kỵ của thuốc**

Tương tác của thuốc

Lưu ý: Cần tham khảo thông tin kê đơn của các thuốc dùng đồng thời để xác định các tương tác có thể xảy ra.

Thuốc cảm ứng enzyme

Tương tác có thể xảy ra với các thuốc gây cảm ứng enzyme microsome (đặc biệt là cytochrome P450 3A4) có thể dẫn đến tăng thanh thải hormone sinh dục và gây ra máu đột ngột và/hoặc tránh thai thất bại.

Cảm ứng enzyme có thể được quan sát thấy sau vài ngày điều trị. Cảm ứng enzyme tối đa thường được thấy trong vòng vài tuần. Sau khi ngừng điều trị bằng thuốc, cảm ứng enzyme có thể được duy trì trong khoảng 4 tuần.

Phụ nữ đang điều trị ngắn hạn bằng bất kỳ loại thuốc nào trong số này nên tạm thời sử dụng phương pháp rào chắn ngoài COC hoặc chọn một phương pháp tránh thai khác. Phương pháp rào chắn nên được sử dụng trong thời gian dùng thuốc và trong 28 ngày sau khi ngừng sử dụng. Nếu khoảng thời gian sử dụng phương pháp rào chắn vượt quá thời gian kết thúc của 1 vỉ thì dùng ngay vỉ tiếp theo mà không có thời gian tạm nghỉ. Trong trường hợp này, kinh nguyệt sẽ không xuất hiện cho đến khi kết thúc vỉ thứ hai. Nếu bệnh nhân không có kinh nguyệt trong khoảng thời gian tạm nghỉ sau khi uống hết vỉ thứ hai, phải loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu dùng vỉ tiếp theo.

Đối với những phụ nữ điều trị lâu dài bằng thuốc cảm ứng enzyme, nên sử dụng một phương pháp tránh thai khác. Những thuốc sau đây đã được chứng minh là có tương tác quan trọng về mặt lâm sàng với COC:

– **Thuốc chống co giật:** Các thuốc barbiturate (kể cả phenobarbitone), primidone, phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate.

– **Thuốc kháng sinh/kháng nấm:** Griseofulvin, rifampicin.

– **Thuốc thảo dược:** St John's wort (*Hypericum perforatum*).

– **Thuốc kháng virus:** Ritonavir, nelfinavir, nevirapine.

Lưu ý: Có những thuốc kháng virus khác có thể làm tăng nồng độ hormone sinh dục trong huyết tương.

Các thuốc làm giảm độ thanh thải COC (thuốc ức chế enzyme)

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và trung bình như thuốc kháng nấm azole (ví dụ itraconazole, voriconazole, fluconazole) và macrolide (như erythromycin) có thể làm tăng nồng độ estrogen hoặc progestin trong huyết tương hoặc cả hai.

Liều etoricoxib từ 60 đến 120 mg/ngày đã được chứng minh là làm tăng nồng độ ethinylestradiol trong huyết tương lên tương ứng từ 1,4 đến 1,6 lần khi dùng đồng thời với thuốc tránh thai nội tiết dạng phối hợp có chứa 0,035 mg ethinylestradiol.

Ảnh hưởng đến các thuốc khác

Thuốc tránh thai đường uống có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của một số loại thuốc khác. Theo đó, nồng độ trong huyết tương và mô có thể tăng (như cyclosporin, tizanidine, theophylline) hoặc giảm (như lamotrigine).

Tương tác dược lực học

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân điều trị nhiễm virus viêm gan C (HCV) bằng các thuốc có chứa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir và dasabuvir có hoặc không có ribavirin, tăng transaminase (ALT) cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), thường xảy ra nhiều hơn đáng kể ở những phụ nữ sử dụng thuốc có chứa ethinylestradiol như thuốc tránh thai nội tiết dạng phối hợp (CHC). Ngoài ra, cũng ở những bệnh nhân được điều trị bằng glecaprevir/pibrentasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, tăng ALT đã được quan sát thấy ở những phụ nữ sử dụng thuốc có chứa ethinylestradiol như CHC.

Do đó, người dùng **Enprilest** phải chuyển sang một phương pháp tránh thai thay thế khác (ví dụ: biện pháp tránh thai chỉ chứa progestogen hoặc các phương pháp không dùng nội tiết) trước khi bắt đầu điều trị bằng các phác đồ thuốc kết hợp này. Có thể dùng lại **Enprilest** sau 2 tuần hoàn thành điều trị bằng các phác đồ thuốc kết hợp này.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống có thể ảnh hưởng đến kết quả của một số xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm các thông số sinh hóa của chức năng gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và thận, nồng độ protein vận chuyển trong huyết tương và các phân lipid/lipoprotein, các thông số chuyển hóa carbohydrate và các thông số về đông máu và tiêu sợi huyết. Do đó, nhân viên phòng xét nghiệm phải được thông báo về việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống khi có yêu cầu xét nghiệm.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất với **Enprilest** là buồn nôn, đau bụng, tăng cân, nhức đầu, tâm trạng chán nản, tâm trạng thay đổi, đau vú, căng tức ngực. Các tác dụng không mong muốn này xảy ra ở $\geq 1\%$ người dùng.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng là thuyên tắc huyết khối động mạch và tĩnh mạch.

Hệ cơ quan	Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng			Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi lưu hành
	Thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR}$)	Ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$)	Hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/1.000$)	
Mắt	–	–	Kích ứng mắt khi đeo kính áp tròng	–
Tiêu hóa	Buồn nôn, đau bụng	Nôn mửa, tiêu chảy	–	–
Hệ miễn dịch	–	–	Quá mẫn	Trầm trọng thêm các triệu chứng của phù mạch di truyền và mắc phải
Khác	Tăng cân	–	Giảm cân	–
Chuyển hóa và dinh dưỡng	–	Giữ nước	–	Tăng triglyceride huyết, thay đổi dung nạp glucose hoặc ảnh hưởng đến tình trạng kháng insulin ngoại biên
Hệ thần kinh	Đau đầu	Đau nửa đầu	–	–
Hệ mạch	–	–	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE)	–
Gan-mật	–	–	–	Rối loạn chức năng gan
Tâm thần	Tâm trạng chán nản, tâm trạng thay đổi	Giảm ham muốn tình dục	Tăng ham muốn tình dục	–
Hệ sinh sản và vú	Đau vú, căng tức ngực	Phì đại vú	Tiết dịch âm đạo, tiết dịch vú	Giảm lượng kinh nguyệt, ra máu lâm thâm, ra máu đột ngột và mất kinh trong khoảng thời gian tạm nghỉ của thuốc, vô kinh sau khi uống thuốc
Da và mô dưới da	–	Phát ban, mề đay, rụng tóc	Hồng ban nút, hồng ban đa dạng	Nám da

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Tăng nguy cơ huyết khối động mạch và tĩnh mạch và biến cố thuyên tắc huyết khối, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc phổi đã được quan sát thấy ở những phụ nữ sử dụng CHC.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau đây đã được báo cáo ở phụ nữ sử dụng COC:

- Các rối loạn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.
- Các rối loạn thuyên tắc huyết khối động mạch.
- Đột quỵ (như cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ do xuất huyết).
- Tăng huyết áp.
- Khối u gan (lành tính và ác tính).

Tần suất chẩn đoán ung thư vú tăng nhẹ ở những người sử dụng COC. Vì ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi nên con số tăng lên này là nhỏ so với nguy cơ ung thư vú nói chung. Quan hệ nhân quả với việc sử dụng COC hiện chưa rõ.

Các tình trạng được báo cáo là xấu đi khi mang thai hoặc sử dụng COC trước đó

Vàng da hoặc ngứa liên quan đến ứ mật, hình thành sỏi mật, lupus ban đỏ hệ thống, đợt cấp của múa giật, herpes thai kỳ, mất thính lực liên quan đến xơ cứng tai, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, thiếu máu hồng cầu hình liềm, rối loạn chức năng thận, phù mạch di truyền, rối loạn chuyển hóa porphyrin, ung thư cổ tử cung.

13. Quá liều và cách xử trí

Quá liều có thể gây buồn nôn, nôn và ra máu khi ngừng thuốc ở phụ nữ. Ra máu khi ngừng thuốc thậm chí có thể xảy ra ở các bé gái chưa có chu kỳ kinh nguyệt nếu họ vô tình dùng thuốc.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu và nên điều trị triệu chứng.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc tránh thai nội tiết để sử dụng toàn thân. Progestogen và estrogen, dạng phối hợp cố định.

Mã ATC: G03AA10.

Tác dụng tránh thai của thuốc dựa trên sự tương tác của nhiều yếu tố khác nhau, trong đó quan trọng nhất là sự ức chế rụng trứng và thay đổi dịch tiết cổ tử cung. Ngoài ra, nội mạc tử cung không còn khả năng tiếp nhận sự thụ thai.

15. **Đặc tính dược động học**
Gestodene

Gestodene dùng đường uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sau khi uống một liều duy nhất, có thể đạt được nồng độ thuốc tối đa trong huyết thanh là 3,5 ng/ml sau khoảng một giờ. Sau đó, nồng độ gestodene huyết thanh giảm theo hai giai đoạn. Giai đoạn cuối cùng đặc trưng bởi thời gian bán hủy khoảng 12 giờ. Thể tích phân bố biểu kiến của gestodene là 0,7 l/kg và tốc độ thanh thải chuyển hóa khỏi huyết thanh khoảng 0,8 ml/phút/kg. Gestodene được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa, thải trừ với thời gian bán hủy khoảng 1 ngày. Các chất chuyển hóa của gestodene được bài tiết qua nước tiểu và mật với tỷ lệ khoảng 6:4. Sự biến đổi sinh học diễn ra theo con đường chuyển hóa steroid đã biết. Không có chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý nào được biết đến. Gestodene liên kết với albumin huyết thanh và SHBG (globulin liên kết với hormone sinh dục). Chỉ có khoảng 1,3% tổng lượng thuốc trong huyết thanh hiện diện dưới dạng steroid tự do, khoảng 69% liên kết đặc hiệu với SHBG. Sự phân bố tương đối (tự do, gắn với albumin, gắn với SHBG) phụ thuộc vào nồng độ SHBG trong huyết thanh. Sau khi tạo ra protein liên kết, phần gắn với SHBG tăng lên khoảng 80% trong khi phần không liên kết và phần liên kết với albumin giảm. Sau khi sử dụng thuốc lặp lại hàng ngày, quan sát thấy sự tích tụ nồng độ gestodene trong huyết thanh. Nồng độ huyết thanh trung bình cao hơn khoảng năm lần ở trạng thái ổn định, thường đạt được trong nửa sau của chu kỳ điều trị. Dược động học của gestodene bị ảnh hưởng bởi nồng độ SHBG trong huyết thanh. Khi điều trị bằng **Enprilest**, nồng độ SHBG trong huyết thanh đã tăng gấp đôi trong chu kỳ điều trị đầu tiên. Do sự gắn kết đặc hiệu của gestodene với SHBG, sự gia tăng nồng độ SHBG đi kèm với sự gia tăng gần như song song nồng độ gestodene trong huyết thanh. Sau ba chu kỳ điều trị, mức độ cảm ứng SHBG trong mỗi chu kỳ dường như không thay đổi thêm nữa. Sinh khả dụng tuyệt đối của gestodene được xác định là 99% liều dùng.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol dùng đường uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sau khi uống, có thể đạt được nồng độ thuốc tối đa trong huyết thanh là 65 pg/ml sau 1,7 giờ. Sau đó, nồng độ ethinylestradiol trong huyết thanh giảm theo hai giai đoạn đặc trưng bởi thời gian bán hủy lần lượt là khoảng 2 giờ và khoảng 21 giờ. Thời gian bán hủy cuối cùng của ethinylestradiol phụ thuộc vào sự khác biệt lớn giữa các cá thể và đã được báo cáo trong tài liệu là khoảng từ 5 đến 30 giờ. Vì lý do phân tích, các thông số này chỉ có thể được tính toán sau khi dùng liều cao hơn. Đối với ethinylestradiol, thể tích phân bố biểu kiến được xác định khoảng 5 l/kg và tốc độ thanh thải chuyển hóa khỏi huyết thanh khoảng 5 ml/phút/kg. Ethinylestradiol liên kết mạnh với albumin nhưng không đặc hiệu. Khoảng 2% nồng độ thuốc hiện diện ở dạng không liên kết. Trong quá trình hấp thu và chuyển hóa lần đầu qua gan, ethinylestradiol được chuyển hóa nhiều, dẫn đến sinh khả dụng trung bình qua đường uống là khoảng 45% với sự khác biệt lớn giữa các cá thể khoảng 20 - 65%. Thuốc không chuyển hóa không được bài tiết. Các chất chuyển hóa của ethinylestradiol được bài tiết qua nước tiểu và mật theo tỷ lệ 4:6 với thời gian bán hủy khoảng 1 ngày. Tùy theo thời gian bán hủy của giai đoạn thải trừ cuối cùng trong huyết thanh và khi dùng hàng ngày, nồng độ ethinylestradiol trong huyết thanh ở trạng thái ổn định có thể đạt được sau 5 - 6 ngày. Vào cuối chu kỳ điều trị, chúng được nhận thấy là cao hơn khoảng 40 - 60% so với dùng một liều duy nhất. Trong thời gian cho con bú, 0,02% liều dùng hàng ngày của người mẹ có thể đi vào sữa và truyền sang trẻ sơ sinh. Sinh khả dụng toàn thân của ethinylestradiol có thể bị ảnh hưởng theo cả hai hướng bởi các thuốc khác. Tuy nhiên, không có tương tác với vitamin C liều cao. Ethinylestradiol cảm ứng sự tổng hợp SHBG và CBG (globulin liên kết với corticoid) ở gan khi sử dụng liên tục. Tuy nhiên, mức độ cảm ứng SHBG phụ thuộc vào cấu trúc hóa học và liều lượng progestogen dùng đồng thời. Trong quá trình điều trị bằng **Enprilest**, nồng độ SHBG trong huyết thanh tăng từ 107 đến 216 nmol/l trong chu kỳ đầu tiên và đến 223 nmol/l trong chu kỳ thứ ba. Nồng độ CBG trong huyết thanh đã tăng từ 42 µg/ml lên 77 µg/ml trong chu kỳ đầu tiên và không đổi sau đó.

16. **Quy cách đóng gói**
Hộp 1 vỉ x 21 viên.
17. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
- 17.1. **Điều kiện bảo quản**
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ánh sáng và tránh ẩm. Nhiệt độ không quá 30°C.
- 17.2. **Hạn dùng**
24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- 17.3. **Tiêu chuẩn chất lượng**
TCCS.
18. **Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI281223

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



Nguyễn Ngọc Liễu