

giờ trước hoặc hai giờ sau bữa ăn. Phải nuốt estramustin với nước. Sữa, sản phẩm sữa và các thực phẩm hoặc các thuốc chứa nhiều calci (kể cả thuốc kháng acid chứa calci) không được uống đồng thời với estramustin.

Người bệnh nên được điều trị từ 30 đến 90 ngày trước khi thầy thuốc xác định có nên tiếp tục điều trị nữa không. Phải tiếp tục điều trị chừng nào mà còn có đáp ứng có lợi. Một số người bệnh đã được điều trị duy trì trong hơn 3 năm với liều trong khoảng 10 đến 16 mg/kg/mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc chứa calci hoặc các chất bổ sung calci: Calci liên kết với estramustin trong đường tiêu hóa, tạo thành một muối phosphat calci không tan và không được hấp thu, nên tránh dùng đồng thời.

Corticosteroid, glucocorticoid: Dùng đồng thời với estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, nên tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid; có thể cần phải điều chỉnh liều glucocorticoid trong và sau khi dùng đồng thời.

Corticotropin (điều trị dài ngày): Dùng đồng thời với estrogen có thể làm tăng tác dụng chống viêm của cortisol nội sinh (bài tiết cortisol nội sinh ở tuyến thượng thận tăng do corticotropin).

Các thuốc độc với gan: Dùng đồng thời những thuốc này với estrogen có thể làm tăng nguy cơ độc với gan.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE): Khi dùng phối hợp với estramustin có thể xảy ra (tuy hiếm) phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

Vắc xin virus chết: Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, đáp ứng sinh kháng thể của người bệnh với vắc xin có thể giảm. Khoảng cách giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây giảm miễn dịch đã dùng và bệnh đang mắc; ước tính biến đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Vắc xin virus sống: Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, do đó dùng đồng thời với 1 vắc xin virus sống có thể làm tăng sự sao chép của virus vắc xin, có thể tăng tác dụng phụ của vắc xin và/hoặc giảm đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh với vắc xin. Chỉ tiêm chủng cho những người bệnh này với sự thận trọng đặc biệt sau khi đã xem xét tình trạng huyết học của người bệnh và với sự đồng ý của người thầy thuốc đang theo dõi liệu pháp estramustin. Khoảng cách thời gian giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây giảm miễn dịch đã dùng và bệnh đang mắc, ước tính thay đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Estramustin có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống và làm giảm tác dụng của vắc xin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của estramustin: clodronat, trastuzumab.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của estramustin: Echinacea, các muối calci.

Tương kỵ

Thức ăn giàu calci và thuốc có chứa calci ức chế sự hấp thu estramustin phosphat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều gồm buồn nôn, nôn và suy tụy.

Xử trí: Không có thuốc giải độc, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm rửa dạ dày để loại các chất trong đó; theo dõi các thông số huyết học và gan ít nhất 6 tuần.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ESTRIOL

Tên chung quốc tế: Estriol.

Mã ATC: G03CA04, G03CC06.

Phân loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,25 mg, 1 mg, 2 mg.

Kem bôi âm đạo: 0,01%, 0,1%.

Dược lực học

Estriol là một trong 3 estrogen tự nhiên chính ở nữ. Estriol là một sản phẩm của quá trình khử của estradiol và estron và được phát hiện với nồng độ cao trong nước tiểu, đặc biệt ở nước tiểu người mang thai. Estriol có hoạt tính estrogen tương đối yếu và được chuyển hóa tương tự như các estrogen khác. Estriol kích thích tăng sinh tế bào ở nội mạc tử cung, do đó có thể là một yếu tố nguy cơ nếu có tế bào ung thư. Estriol ngăn cản tiêu xương, duy trì khối xương và giảm nguy cơ tim mạch do làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở phụ nữ mãn kinh; tuy nhiên thuốc không được dùng để phòng ngừa nguy cơ tim mạch. Estriol có tác dụng chọn lọc lên biểu mô tiết niệu - sinh dục và có tác dụng vừa phải lên nội mạc tử cung. Tác dụng của estriol đối với đông máu còn chưa rõ. Estriol đặc biệt có tác dụng trong điều trị các triệu chứng trong thời kỳ mãn kinh, chống teo âm đạo và các biểu hiện rối loạn vận mạch (bốc hỏa) không ổn định. Estriol cũng được dùng để phòng ngừa loãng xương sau mãn kinh. Teo âm đạo và biểu mô đường tiết niệu đáp ứng với 1 liệu trình ngắn estriol bôi vào âm đạo trong 1 vài tuần. Estriol làm biểu mô âm đạo trở lại bình thường và như vậy giúp phục hồi vi khuẩn chí bình thường và pH sinh lý ở âm đạo, do đó làm tăng sức đề kháng đường tiết niệu sinh dục chống lại nhiễm khuẩn và viêm. Không giống các estrogen khác, estriol tác dụng ngắn vì chỉ bị giữ lại một thời gian ngắn ở nhân các tế bào nội mạc tử cung, do đó ít có khả năng tăng sinh nội mạc tử cung khi dùng tổng liều khuyến cáo hàng ngày. Liệu pháp toàn thân cần thiết để điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch và phải dùng ít nhất 1 năm. Với phụ nữ còn tử cung, phải cho thêm progestogen để giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nếu dùng estrogen tại chỗ lâu dài, cần phải cho uống progestogen trong 10 - 14 ngày mỗi tháng để chống nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung.

Dược động học

Sau khi được uống, estriol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh estriol không liên hợp đạt được trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Khác với các estrogen khác, estriol rất ít gắn với globulin gắn hormon sinh dục (SHBG); hầu hết estriol (90%) gắn với albumin huyết tương. Estriol được chuyển hóa chủ yếu nhờ liên hợp và khử liên hợp trong chu trình tuần hoàn ruột - gan. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng được bài tiết chủ yếu dưới dạng liên hợp. Chỉ có một lượng nhỏ (2%) bài tiết qua phân chủ yếu dưới dạng estriol không liên hợp. Bôi estriol trong âm đạo đủ để có tác dụng tại chỗ và cũng được hấp thu vào đại tuần hoàn. Nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương 1 - 2 giờ sau khi bôi.

Chỉ định

Các triệu chứng tiết niệu - sinh dục do thiếu estrogen: teo âm đạo, khô và ngứa, giao hợp đau, phòng ngừa nhiễm khuẩn tái diễn ở âm đạo và đường tiết niệu dưới, đá rất và đá khó.

Phòng loãng xương ở thời kỳ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc cắt bỏ buồng trứng và giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu tử cung bất thường (do mất cân bằng nội tiết).

Chống chỉ định

Quá mẫn với estrogen.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen.
Người bệnh có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.
Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị carcinom vú.
Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Việc sử dụng estrogen để điều trị rối loạn do mãn kinh phải được cân nhắc theo từng trường hợp cụ thể, xét đến mức độ rối loạn, điều kiện, nguy cơ của từng người bệnh.

Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không được thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung và lâm phiền đồ Papanicolaou. Bệnh nhân cần tự khám vú mỗi tháng 1 lần và được khám vú bởi bác sĩ chuyên khoa ít nhất mỗi năm 1 lần; nếu bệnh nhân có nguy cơ cao (tuổi, yếu tố gia đình, có hạch ...) thì phải khám thường xuyên hơn.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Estrogen phải dùng thận trọng ở người bị suy giảm chức năng thận hoặc gan hoặc mắc bệnh rối loạn chuyển hóa xương có tăng calci máu.

Estrogen phải dùng thận trọng ở người mắc một số bệnh có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).

Người có tiền sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai nhi khi dùng cho người mang thai. Không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm số lượng và chất lượng sữa tiết. Phải quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, dựa vào tầm quan trọng của yêu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều lượng cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

Thường gặp và rất thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, trướng bụng, co cơ bụng, ỉa chảy.

Da: râm da.

Toàn thân: tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida*.

Thần kinh: đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tinh dục.

Mắt: không dung nạp kính sát trùng, rối loạn thị lực.

Ít gặp

Da: rậm lông hoặc rụng tóc.

Thần kinh: trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp và rất hiếm gặp

Tim mạch: tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.

Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số người, nhưng tác dụng này có thể hết theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau và phù, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen.

Có thể cần bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Các estrogen có thể được dùng theo đường uống, tiêm, đặt âm đạo hoặc bôi tại chỗ.

Khi dùng estriol để điều trị thay thế ở phụ nữ còn tử cung; cần phải dùng thêm progesteron, nhất là khi dùng dài ngày.

Trị liệu ngắn ngày: Uống 0,5 - 3 mg/ngày trong 1 tháng; sau đó uống 0,5 - 1mg/ngày cho tới khi khôi phục biểu mô toàn vẹn. Estriol còn được dùng cùng với các estrogen khác như estradiol và estron với liều estriol từ 0,25 đến 2 mg/ngày.

Điều trị lâu dài: Liều uống thường từ 250 microgam đến 2 mg mỗi ngày, thường cho theo chu kỳ và đôi khi cùng với progestogen.

Điều trị ngắn ngày viêm teo âm đạo, chít hẹp âm đạo sau mãn kinh: Liều ban đầu là 500 mg (dùng kem bôi 0,01% hoặc 0,1% hoặc viên đặt âm đạo); sau đó cứ sau mỗi tuần lại giảm liều còn một nửa liều tuần trước. Bôi hoặc đặt thuốc âm đạo vào buổi tối, trước khi đi ngủ.

Điều trị vô sinh do tinh dịch không qua được cổ tử cung: 0,25 - 1 mg/ngày, uống từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 15 của chu kỳ kinh nguyệt.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsom của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsom gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon). Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể làm giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu và có thể cần tăng liều thuốc chống đông máu.

Thuốc chống co giật kích hoạt enzym, làm giảm tác dụng của estrogen. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng thuốc chống co giật.

Oxcarbapazin có thể làm giảm tác dụng của estrogen do làm tăng chuyển hóa estrogen tại gan. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng oxcarbapazin.

Tương kỵ

Các thuốc dùng tại chỗ ở âm đạo có thể làm mất tác dụng của thuốc ngừa thai diệt tinh trùng.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể gặp chảy máu

khi ngừng thuốc.

Xử trí: Rửa âm đạo (nếu dùng thuốc theo đường bôi âm đạo), rửa dạ dày (nếu dùng theo đường uống).

Cập nhật lần cuối: 2018.

ESTROGEN LIÊN HỢP

Tên chung quốc tế: Conjugated estrogens.

Mã ATC: G03CA57.

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Estrogen liên hợp USP: Viên nén 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg. Thuốc tiêm 25 mg. Kem bôi âm đạo 0,0625%.

Estrogen liên hợp A, tổng hợp: Viên nén bao phim 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg.

Estrogen liên hợp B, tổng hợp: Viên nén bao phim 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 1,25 mg.

Được lực học

Estrogen liên hợp là 1 hỗn hợp natri estron sulfat và natri equilin sulfat, 17 alpha-estradiol, 17 alpha-dihydroequilin và 17 beta-dihydroequilin lấy hoàn toàn hoặc 1 phần từ nước tiểu ngựa hoặc được tổng hợp từ estron và equilin. Estrogen liên hợp chứa các chất estrogen khác thuộc loại do ngựa cái có thai bài tiết. Thuốc chứa 52,5 đến 61,5% natri estron sulfat và 22,5 đến 30,5% natri equilin sulfat.

Estrogen liên hợp có tác dụng và được sử dụng như estradiol và estron.

Estrogen cần thiết cho sự phát triển các cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục phụ của phụ nữ. Chúng kích thích sự tăng trưởng và phát triển cơ và nội mạc tử cung. Estrogen cũng có ảnh hưởng đến mật độ xương bằng cách làm tăng sự lắng đọng calci. Liệu pháp estrogen được sử dụng theo chu kỳ hoặc liên tục chủ yếu cho liệu pháp tránh thai và để giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh. Nếu phải dùng dài ngày cho các triệu chứng mãn kinh ở người còn tử cung thì thường phải thêm progestogen để phòng ngừa sự tăng sản của màng trong tử cung và khả năng chuyển biến thành ung thư. Những nghiên cứu quan sát trước đây cho thấy liệu pháp thay thế estrogen (ERT) hoặc liệu pháp phối hợp estrogen/progestin (liệu pháp thay thế hormon, HRT) có lợi ích về tim mạch cho phụ nữ sau mãn kinh. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) cho thấy liệu pháp thay thế hormon không làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch. Hiện nay Hội tim Hoa Kỳ (AHA), Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng liệu pháp thay thế hormon để phòng bệnh tim cho phụ nữ khỏe mạnh (dự phòng tiên phát) hoặc dự phòng cho phụ nữ đã có bệnh tim trước đó (dự phòng thứ phát).

Estrogen cũng có thể giúp dự phòng loãng xương sau mãn kinh nhưng những thuốc có tác dụng đặc hiệu trên chuyển hóa xương (alendronat, raloxifen) hiện nay được ưa dùng hơn cho chỉ định này. Estrogen liên hợp hòa tan trong nước và được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, một số chất chuyển hóa trở lại tuần hoàn ruột - gan rồi bài tiết qua thận.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch (bốc hỏa), viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa âm hộ - âm đạo một phần do thiếu estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu âm đạo bất thường do mất cân bằng nội tiết.

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở những phụ nữ có nguy cơ gãy xương cao mà không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc và biện pháp phòng chống loãng xương khác.

Điều trị giảm nhẹ ung thư tuyến tiền liệt (không mổ được và đang tiến triển).

Điều trị giảm nhẹ ung thư vú di căn ở phụ nữ sau mãn kinh và một số nam giới ung thư vú.

Chống chỉ định

Phù mạch.

Mẫn cảm với estrogen.

Nghi ngờ hoặc đang mang thai.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen (ví dụ ung thư nội mạc tử cung).

Có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Tiền sử hoặc hiện tại huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nhồi máu phổi. Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư vú (ngoại trừ điều trị giảm nhẹ ung thư vú di căn ở phụ nữ sau mãn kinh và nam giới).

Tiền sử hoặc hiện tại bị tắc động mạch do huyết khối (ví dụ nhồi máu cơ tim, đột quỵ).

Đã biết có thiếu hụt protein C, protein S, antithrombin hoặc có rối loạn huyết khối do nguyên nhân khác.

Suy gan hoặc bệnh gan.

Suy tuyến cận giáp.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không có thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung, làm phiến đồ âm đạo - cổ tử cung (PAP smear) định kỳ để loại trừ và phát hiện sớm ung thư cổ tử cung - âm đạo.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Phải dùng thận trọng estrogen ở người bệnh xương chuyển hóa kết hợp tăng calci huyết, các bệnh về nội tiết (đái tháo đường, Basedow).

Những người bị đái tháo đường, tăng cholesterol huyết, tăng huyết áp, lupus ban đỏ hệ thống, béo phì, hút thuốc lá, tiền sử huyết khối tĩnh mạch khi sử dụng estrogen liên hợp sẽ tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu, nhồi máu phổi, đột quỵ, nhồi máu cơ tim. Phải ngừng estrogen ngay khi có nghi ngờ có bệnh lý nêu trên.

Thận trọng khi dùng cho những người có tiền sử gia đình có người bị ung thư vú hoặc tiền sử bản thân có khối u vú lành tính vì có nguy cơ cao dẫn đến ung thư vú.

Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc liều và thời gian dùng estrogen, nguy cơ cao nhất nếu dùng > 5 năm và kéo dài ngay cả sau khi ngừng thuốc.

Mặc dù nguy cơ ung thư buồng trứng ở phụ nữ sau mãn kinh thấp nhưng vẫn thận trọng khi sử dụng cho những phụ nữ có tiền sử gia đình ung thư buồng trứng.

Phải dùng thận trọng ở những người bệnh trong tình trạng có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ suy tim, suy thận).

Estrogen có thể gây ra tắc mạch võng mạc, ngừng thuốc ngay nếu thấy đau nửa đầu, rối loạn thị lực, rối loạn trường nhìn.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân hen phế quản, động kinh, u máu gan, phù mạch, đau nửa đầu, porphyrin niệu hoặc lupus ban đỏ hệ