

## Hướng dẫn sử dụng

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



QUILEVA®

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC.

1 viên nén có chứa:

Hoạt chất: Nomegestrol acetat..... 5 mg

Tá dược: Lactose monohydrat (phun sấy), microcrystalline cellulose (Avicel PH 102), crospovidon, aerosil-200, magnesi stearat.....vừa đủ.

### 2. DẠNG BÀO CHẾ.

Viên nén

Mô tả: Viên nén màu trắng, hình tròn, cạnh và thành viên lành lặn.

### 3. CHỈ ĐỊNH

- Ở phụ nữ tiền mãn kinh:  
Rối loạn kinh nguyệt liên quan đến việc thiếu hụt progesteron, cụ thể:  
+ Những bất thường về độ dài của chu kỳ: kinh thưa, đa kinh, kinh nguyệt không đều, vô kinh (sau khi đánh giá căn nguyên).  
+ Xuất huyết chức năng sinh dục: băng huyết, rong kinh, kể cả những trường hợp liên quan đến u xơ tử cung.  
+ Các triệu chứng xảy ra trước hoặc trong kỳ kinh nguyệt: đau bụng kinh vô căn, hội chứng tiền kinh nguyệt, đau ngực theo chu kỳ.
- Ở phụ nữ mãn kinh: tạo chu kỳ kinh nguyệt nhân tạo kết hợp với estrogen.

Việc sử dụng viên nén Quileva cho các chỉ định nêu trên được giới hạn trong các tình huống các biện pháp can thiệp khác được coi là không phù hợp.

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Do nguy cơ u màng não, sau năm đầu điều trị, Nomegestrol acetat viên nén 5mg nên được kê đơn và bán cho bệnh nhân dựa trên thời gian dùng thuốc và tình trạng của bệnh nhân (được xem xét mỗi năm một lần)(Xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Lợi ích của việc dùng thuốc phải được đánh giá lại hàng năm để tính đến tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của từng bệnh nhân và sự tiến triển của các triệu chứng. Vì nguy cơ u màng não tăng lên tùy thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng, nên điều trị bằng viên nén Nomegestrol acetat 5 mg nên được giới hạn ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian ngắn nhất.

#### Liều dùng

Liều dùng hàng ngày thông thường là 5 mg (1 viên) mỗi ngày.

Ở phụ nữ tiền mãn kinh, điều trị thông thường là 10 ngày mỗi chu kỳ, từ ngày thứ 16 đến ngày thứ 25 của chu kỳ.

Ở phụ nữ mãn kinh, phương thức điều trị phụ thuộc vào phương thức điều trị thuốc thay thế estrogen. Trong phác đồ tuần tự, progestin được kê từ 12 đến 14 ngày mỗi tháng.

Tuy nhiên, liều lượng và cả thời gian điều trị có thể được thay đổi tùy thuộc vào chỉ định và khả năng đáp ứng của bệnh nhân.

Để bắt đầu và tiếp tục điều trị các triệu chứng sau mãn kinh, liều tối thiểu có hiệu quả nên được sử dụng trong thời gian ngắn nhất có thể (xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### **Cách dùng**

Dùng đường uống.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Đã biết/ nghi ngờ ung thư vú hoặc tiền sử ung thư vú.

Đã có/ nghi ngờ có khối u ác tính phụ thuộc estrogen (ví dụ: ung thư nội mạc tử cung).

Xuất huyết bộ phận sinh dục vô căn.

Tăng sản nội mạc tử cung chưa được điều trị.

Tiền sử thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc đang có thuyên tắc huyết khối (huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi).

Các tình trạng dễ bị huyết khối đã biết (như thiếu hụt protein C, protein S hoặc thiếu hụt antithrombin, xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đang hoặc gần đây có bệnh lý thuyên tắc phổi (ví dụ: đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim).

Bệnh gan cấp tính hoặc tiền sử bệnh gan, chống chỉ định cho đến khi các xét nghiệm gan bình thường.

Porphyria (Rối loạn chuyển hóa Porphyrin).

Tiền sử/ đang bị u màng não (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Trong chỉ định điều trị các triệu chứng mãn kinh, liệu pháp thay thế hormone (HRT) chỉ nên được bắt đầu nếu bệnh nhân cảm thấy được các triệu chứng làm giảm chất lượng cuộc sống. Trong mọi trường hợp, việc đánh giá lại lợi ích/ nguy cơ nên được thực hiện ít nhất mỗi năm một lần. HRT có thể được tiếp tục sử dụng miễn là lợi ích lớn hơn rủi ro.

Bằng chứng về những rủi ro liên quan đến HRT trong điều trị các triệu chứng mãn kinh sớm còn hạn chế. Trong khi đó, do mức độ rủi ro thấp ở phụ nữ trẻ, tỷ lệ lợi ích/nguy cơ có thể thuận lợi hơn đối với nhóm này so với phụ nữ lớn tuổi.

Các nghiên cứu dược lâm sàng chưa cho thấy tác dụng antigonadotropic hoàn toàn ở tất cả các bệnh nhân.

Trong một số chỉ định, chẳng hạn như xuất huyết tử cung, vô kinh và đau bụng kinh, điều cần thiết là phải thực hiện đánh giá nguyên nhân trước để đảm bảo đúng nguyên nhân gây ra các rối loạn trước khi bắt đầu điều trị

Trước khi bắt đầu điều trị, cần phải kiểm tra lâm sàng, có thể bổ sung bằng các xét nghiệm để đảm bảo rằng bệnh nhân không bị ung thư vú và tử cung (cổ tử cung, nội mạc tử cung).

Nên ngừng sử dụng sản phẩm trong trường hợp xảy ra rối loạn về mắt (nhìn đôi, giảm thị lực, tổn thương mạch máu võng mạc), có dấu hiệu lâm sàng về huyết khối, tai biến động mạch hoặc tĩnh mạch, đau đầu dữ dội và các bất thường khác.

Nên theo dõi đặc biệt những bệnh nhân đã hoặc đang mắc bệnh tim mạch, huyết áp cao không ổn định, đái tháo đường hoặc rối loạn chuyển hóa porphyrin.

### **Theo dõi và kiểm tra y tế**

Trước khi bắt đầu hoặc bắt đầu lại liệu pháp thay thế hormone (HRT), phải tiến hành phân tích đầy đủ về tiền sử cá nhân và gia đình bệnh nhân. Việc kiểm tra lâm sàng và phụ khoa đầy đủ (vú và vùng chậu) phải được thực hiện dựa trên thông tin này, bao gồm cả chống chỉ định và thận trọng khi sử dụng. Trong suốt thời gian điều trị, việc kiểm tra đánh giá thường xuyên sẽ được thực hiện, loại và tần suất kiểm tra sẽ được điều chỉnh cho phù hợp với từng bệnh nhân.

Phụ nữ nên được thông báo về bất thường ở vú có thể xuất hiện sau khi điều trị, những bất thường này phải được báo cáo cho bác sĩ điều trị (xem đoạn “ung thư vú” bên dưới). Việc kiểm tra, bao gồm cả chụp X-quang tuyến vú, phải được thực hiện theo các khuyến nghị hiện hành và phù hợp với từng bệnh nhân.

### **Tình trạng cần giám sát**

Nếu bất kỳ tình trạng nào sau đây đang xảy ra, đã xảy ra trước đó và/hoặc trở nên trầm trọng hơn khi mang thai hoặc điều trị nội tiết tố trước đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Các tình trạng sau đây có thể tái phát hoặc trầm trọng hơn trong quá trình điều trị bằng Quileva, viên nén kết hợp với estrogen, đặc biệt:

U xơ tử cung hoặc lạc nội mạc tử cung;

Hiện hữu các yếu tố nguy cơ huyết khối tắc mạch (xem bên dưới);

Các yếu tố nguy cơ gây ra khối u phụ thuộc estrogen, ví dụ: Di truyền cấp độ 1 đối với bệnh ung thư vú;

Huyết áp cao;

Rối loạn gan (ví dụ: u tuyến gan);

Đái tháo đường có hoặc không có tổn thương mạch máu;

Sỏi mật;

Đau nửa đầu hoặc nhức đầu dữ dội;

Lupus ban đỏ hệ thống;

Tiền sử tăng sản nội mạc tử cung (xem bên dưới);

Động kinh;

Hen suyễn;

Xơ cứng tai.

### **Ngừng điều trị ngay lập tức**

Phải ngừng điều trị ngay lập tức nếu xảy ra một trong các tình trạng chống chỉ định hoặc trong các trường hợp sau:

Vàng da hoặc suy giảm chức năng gan;

Tăng huyết áp đáng kể;

Mới xuất hiện cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu;

Thai kỳ.

### **Tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô**

Ở phụ nữ chưa cắt bỏ tử cung, nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung tăng lên khi dùng estrogen đơn trị kéo dài (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nguy cơ gia tăng ung thư nội mạc tử cung được báo cáo ở những người sử dụng estrogen đơn trị cao hơn từ 2 đến 12 lần so với nguy cơ ở những người không sử dụng, tùy thuộc vào thời gian điều trị và liều estrogen (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Sau khi ngừng điều trị, nguy cơ có thể vẫn cao trong ít nhất 10 năm.

Việc bổ sung progestogen theo chu kỳ ít nhất 12 ngày mỗi tháng/mỗi chu kỳ 28 ngày hoặc điều trị liên tục bằng estrogen và progestogen ở phụ nữ chưa cắt tử cung sẽ ngăn ngừa nguy cơ liên quan đến HRT chỉ chứa estrogen.

Rong huyết và ra máu nhỏ giọt có thể xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Cần khám lại để tìm căn nguyên nếu có hiện tượng chảy máu bất thường trong vài tháng sau khi bắt đầu điều trị hoặc chảy máu kéo dài sau khi ngừng điều trị. Có thể yêu cầu sinh thiết nội mạc tử cung để loại trừ bệnh lý nội mạc tử cung ác tính.

### **Ung thư vú**

Nhìn chung, bằng chứng cho thấy nguy cơ ung thư vú tăng lên ở những phụ nữ được điều trị bằng liệu pháp kết hợp estrogen-progestogen cũng như có khả năng ở những phụ nữ dùng HRT chỉ chứa estrogen, tùy thuộc vào thời gian sử dụng HRT.

### **Điều trị kết hợp estrogen-progestogen**

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược, nghiên cứu “Women's Health Initiative (WHI)” và các nghiên cứu dịch tễ học, đồng ý chỉ ra nguy cơ gia tăng xuất hiện ung thư vú ở những phụ nữ được điều trị bằng HRT kết hợp estrogen-progestogen. Rủi ro này sẽ thể hiện rõ sau khoảng 3 năm (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

### **Điều trị estrogen đơn trị**

Nghiên cứu WHI không phát hiện thấy nguy cơ ung thư vú tăng lên ở phụ nữ sau khi cắt bỏ tử cung được điều trị bằng HRT chỉ chứa estrogen. Các nghiên cứu quan sát chủ yếu chứng minh sự gia tăng nhẹ nguy cơ mắc bệnh ung thư vú được chẩn đoán, nhưng vẫn thấp hơn đáng kể so với mức tăng được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng phối hợp estrogen-progestogen (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Nguy cơ tăng lên sau vài năm sử dụng, nhưng trở lại mức như khi bắt đầu điều trị một vài năm sau khi ngừng điều trị (tối đa năm năm). HRT, đặc biệt là liệu pháp estrogen / progestin kết hợp, làm tăng mật độ vú có thể cản trở chẩn đoán ung thư vú khi chụp X-quang tuyến vú.

## Ung thư buồng trứng

Ung thư buồng trứng hiếm gặp hơn nhiều so với ung thư vú.

Dữ liệu dịch tễ học từ một phân tích tổng hợp lớn cho thấy nguy cơ tăng nhẹ ở phụ nữ dùng HRT chỉ chứa estrogen hoặc HRT kết hợp estrogen-progestogen, xảy ra trong vòng 5 năm kể từ khi bắt đầu sử dụng sản phẩm và giảm dần sau khi ngừng điều trị.

Các nghiên cứu khác, bao gồm nghiên cứu WHI, chỉ ra nguy cơ tương tự hoặc thấp hơn một chút có thể liên quan đến việc sử dụng HRT kết hợp (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

## Huyết khối tĩnh mạch

HRT có liên quan đến nguy cơ phát triển huyết khối tĩnh mạch (VTE) cụ thể tăng 1,3-3 lần (huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi). Biến cố này xảy ra nhiều hơn trong năm đầu tiên điều trị so với những năm sau đó (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân có các bất thường về huyết khối có nguy cơ mắc VTE cao hơn và HRT có thể làm tăng thêm nguy cơ này. Do đó chống chỉ định HRT ở những bệnh nhân này (xem phần *Chống chỉ định*).

Người ta thường nhận thấy nguy cơ VTE tăng lên do các yếu tố sau: sử dụng estrogen, tuổi cao, trải qua đại phẫu, bất động kéo dài, béo phì (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), mang thai/giai đoạn sau sinh, bệnh lupus ban đỏ lan tỏa (SLE) và ung thư. Mặt khác, không có sự thống nhất về ảnh hưởng của chúng giãn tĩnh mạch đối với nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.

Như ở tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật, cần cân nhắc các biện pháp dự phòng để ngăn ngừa VTE sau phẫu thuật. Trong trường hợp dự kiến phải bất động kéo dài sau phẫu thuật, nên tạm dừng điều trị từ 4 đến 6 tuần trước khi phẫu thuật. Việc điều trị sẽ chỉ được bắt đầu lại khi bệnh nhân đã lấy lại được khả năng vận động hoàn toàn.

Có thể sàng lọc những phụ nữ không có tiền sử cá nhân mắc VTE nhưng có người thân thể hệ thứ nhất có tiền sử VTE khi còn trẻ, sau khi xem xét kỹ về những hạn chế của sàng lọc (không xác định được bất thường về huyết khối).

Nếu xác định được một bất thường về huyết khối khác với những gì được thấy ở các thành viên trong gia đình hoặc nếu bất thường đó ở mức "nghiêm trọng" (ví dụ như thiếu hụt antithrombin, protein S hoặc protein C hoặc sự thiếu hụt kết hợp của các yếu tố trên), HRT sẽ bị chống chỉ định.

Cần tiến hành phân tích rất cẩn thận về tỷ lệ lợi ích/nguy cơ khi sử dụng HRT ở những phụ nữ đang điều trị bằng thuốc chống đông máu.

Nếu VTE phát triển sau khi bắt đầu điều trị thì nên ngừng điều trị. Bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu nhận thấy các triệu chứng huyết khối tắc mạch tiềm ẩn (ví dụ: sưng đau chân, đau ngực đột ngột, khó thở).

## Bệnh tim mạch vành (CHD)

Các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng không tìm thấy bằng chứng về tác dụng phòng ngừa nhồi máu cơ tim ở phụ nữ có hoặc không có bệnh tim mạch vành từ trước mà sử dụng HRT kết hợp estrogen/progestogen hoặc HRT chỉ chứa estrogen.

*Liệu pháp kết hợp estrogen-progestogen*

Nguy cơ liên quan CHD tăng nhẹ khi sử dụng HRT kết hợp estrogen-progestogen. Vì nguy cơ cơ bản của CHD có liên quan chặt chẽ đến tuổi tác, nên số trường hợp mắc CHD do sử dụng estrogen + progestogen là rất thấp ở những phụ nữ khỏe mạnh gần thời kỳ mãn kinh, nhưng sẽ tăng theo độ tuổi.

#### *Estrogen đơn trị*

Dữ liệu từ các nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược không cho thấy nguy cơ mắc bệnh CHD tăng lên ở phụ nữ sau khi cắt tử cung được điều trị bằng estrogen đơn thuần.

#### **Tai biến mạch máu não**

Liệu pháp kết hợp estrogen-progestin và liệu pháp estrogen đơn trị có liên quan đến việc tăng nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ lên tới 1,5 lần. Tuổi hoặc thời gian tính từ khi mãn kinh không ảnh hưởng đến nguy cơ. Tuy nhiên, vì nguy cơ đột quỵ về cơ bản có liên quan chặt chẽ với tuổi tác nên nguy cơ đột quỵ nói chung ở phụ nữ điều trị bằng HRT sẽ tăng theo tuổi (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

#### **U màng não**

Các trường hợp u màng não (1 và nhiều u) đã được báo cáo trong quá trình sử dụng nomegestrol acetat, đặc biệt ở liều cao và thời gian kéo dài (vài tháng đến vài năm).

Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của u màng não trên lâm sàng, cụ thể: chụp ảnh não bằng MRI sau năm điều trị đầu tiên nếu tiếp tục điều trị, để loại trừ sự tồn tại của u màng não (xem phần *Chống chỉ định*). Nếu có tiền sử xạ trị não ở trẻ em hoặc bệnh u xơ thần kinh loại 2, nên chụp MRI ngay khi bắt đầu điều trị. Nếu điều trị tiếp tục trong vài năm, nên chụp MRI não không quá 5 năm sau lần chụp đầu tiên, sau đó cứ 2 năm một lần nếu chụp MRI vào thời điểm 5 năm là bình thường.

*Người kê đơn phải đảm bảo rằng bệnh nhân đã được thông báo về nguy cơ mắc bệnh u màng não và các triệu chứng của bệnh như đau đầu, có vấn đề về thị giác, ngôn ngữ, trí nhớ và thính giác; buồn nôn, chóng mặt, co giật, mất khứu giác và suy nhược, tê liệt.*

*Người kê đơn cũng phải đảm bảo rằng bệnh nhân đã được thông báo về việc theo dõi cần thiết và bệnh nhân xác nhận đã hiểu thông tin này.*

#### **Các thận trọng khác**

Vi estrogen có thể gây ứ nước nên bệnh nhân suy thận hoặc suy tim cần được theo dõi chặt chẽ.

Phụ nữ có tình trạng tăng triglycerid máu từ trước nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị bằng estrogen hoặc liệu pháp thay thế hormone khác.

Đã quan sát thấy các trường hợp hiếm gặp tăng đáng kể nồng độ triglycerid huyết tương dẫn đến viêm tụy khi điều trị bằng estrogen.

Trong quá trình điều trị bằng estrogen, người ta quan sát thấy sự gia tăng nồng độ TBG (globulin liên kết tuyến giáp) trong huyết tương, dẫn đến tăng nồng độ tổng lượng hormone tuyến giáp trong huyết tương được đo bằng PBI (iốt gắn với protein), tổng T4 (đo bằng cột hoặc RIA (xét nghiệm miễn dịch phóng xạ)) và tổng T3 (được đo bằng RIA). Sự gắn kết của T3 với nhựa resin bị giảm, phản ánh sự gia tăng TBG. Nồng độ của các phần T4 và T3 tự do không thay đổi. Nồng độ của các protein liên kết khác trong huyết thanh như CBG (globulin

liên kết với corticoid) và SHBG (globulin liên kết với hormone giới tính) có thể tăng lên dẫn đến tăng nồng độ tuần hoàn của corticosteroid và steroid sinh dục. Nồng độ của các phân tử do hoặc có hoạt tính của hormone không thay đổi. Các protein huyết tương khác cũng có thể tăng lên (cơ chất angiotensinogen/renin, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Việc sử dụng HRT không cải thiện chức năng nhận thức. Có bằng chứng về việc tăng nguy cơ sa sút trí tuệ ở phụ nữ bắt đầu sử dụng HRT kết hợp hoặc estrogen đơn trị sau tuổi 65.

#### **Tá dược lactose**

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

### **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Phụ nữ có thai**

Thuốc này không chỉ định trong thời kỳ mang thai.

Việc phát hiện có thai trong khi điều trị bằng viên nén Quileva cần phải ngừng điều trị ngay lập tức.

Về mặt lâm sàng, dữ liệu trên một số ít phụ nữ mang thai dùng thuốc không cho thấy bất kỳ tác dụng phụ nào của norgestrel acetat đối với thai nhi.

Cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học chưa chứng minh được bất kỳ tác dụng gây quái thai hoặc độc tính trên bào thai ở phụ nữ mang thai vô tình tiếp xúc với liều điều trị của estrogen kết hợp với progestin.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Không có chỉ định trong thời gian cho con bú.

### **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC.**

Không có bằng chứng chứng minh ảnh hưởng đến khả năng vận hành máy móc và lái xe.

### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

Các thuốc phải đề phòng khi sử dụng

#### **Thuốc cảm ứng enzyme**

Sự chuyển hóa của progestin có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc cảm ứng enzym, đặc biệt là các isoenzym cytochrome P450, như thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) và thuốc chống nhiễm trùng (rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir và nelfinavir, mặc dù được biết đến là chất ức chế enzyme mạnh, nhưng nghịch lý là lại có đặc tính gây cảm ứng khi sử dụng cùng với hormone steroid.

Các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) có thể làm thay đổi quá trình chuyển hóa progestin.

Sự gia tăng chuyển hóa progestin có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị và thay đổi đặc điểm chảy máu tử cung.

### **10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu pha III với tần suất dưới 10%.

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo loại cơ quan của hệ thống bằng cách sử dụng các quy ước sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $> 1/10.000$ ;  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ), tần suất không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Cơ quan	Thường gặp ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	Ít gặp ( $\geq 1/1000$ ; $< 1/100$ )	Hiếm gặp ( $> 1/10.000$ ; $< 1/1000$ )
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)		Khối u vú lành tính, tình trạng u xơ tử cung ngày càng trầm trọng hơn	U màng não
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Đau bụng kinh, rong kinh, rối loạn kinh nguyệt, khí hư	Polyp tử cung, lạc nội mạc tử cung, nấm candida âm đạo, tăng thể tích vú	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau bụng, chướng bụng, buồn nôn	Nôn, táo bón, tiêu chảy	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Đau nửa đầu, chóng mặt	
Rối loạn hệ cơ xương	Chuột rút cơ bắp, đau ở chân tay	Đau khớp	
Rối loạn hệ tâm thần	Lo lắng, trầm cảm		
Rối loạn hệ mạch máu		Huyết khối tĩnh mạch nông hoặc sâu, huyết khối tĩnh mạch, huyết áp cao	
Rối loạn chung và bất thường tại vị trí dùng thuốc		Phù ngoại biên, suy nhược, tăng cảm giác thèm ăn	
		Tăng cân	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa, rụng tóc	

Rối loạn hệ gan mật		Kết quả xét nghiệm gan bất thường	
---------------------	--	-----------------------------------	--

**Ung thư vú**

Kết quả của một số lượng lớn các nghiên cứu dịch tễ học và nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược, nghiên cứu WHI, cho thấy nguy cơ ung thư vú cao gấp đôi ở phụ nữ được điều trị bằng phối hợp estrogen/progestin trong hơn 5 năm.

Nguy cơ gia tăng ở những phụ nữ sử dụng estrogen đơn trị thấp hơn đáng kể so với những phụ nữ sử dụng phối hợp estrogen/progestin.

Mức độ rủi ro tùy thuộc vào thời gian sử dụng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

*Nghiên cứu MWS - Ước tính nguy cơ ung thư vú tăng thêm sau 5 năm sử dụng phối hợp estrogen/progestin:*

Độ tuổi	Số trường hợp tăng thêm trên 1000 bệnh nhân chưa bao giờ sử dụng HRT trong khoảng thời gian 5 năm	Rủi ro tương đối và khoảng tin cậy 95%	Số trường hợp tăng thêm trên 1000 bệnh nhân sử dụng HRT trong thời gian hơn 5 năm ( khoảng tin cậy 95%)
Uống estrogen đơn trị			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Uống kết hợp estrogen-progestin			
50-65	9-12	1,7	6(5-7)

Rủi ro tương đối tổng thể: rủi ro tương đối không cố định mà tăng theo thời gian sử dụng.  
 Lưu ý: Vì tỷ lệ mắc bệnh ung thư vú khác nhau giữa các quốc gia ở Châu Âu nên số ca mắc bệnh ung thư vú tăng thêm cũng thay đổi tương ứng.

*Nghiên cứu WHI – Nguy cơ mắc thêm ung thư vú sau 5 năm sử dụng:*

Độ tuổi	Tỷ lệ mắc trên 1000 phụ nữ so với nhóm dùng giả dược trong 5 năm	Rủi ro tương đối và khoảng tin cậy 95%	Số trường hợp tăng thêm trên 1000 bệnh nhân được điều trị bằng HRT trong 5 năm (khoảng tin cậy 95%)
Uống estrogen đơn trị (CEE: estrogen liên hợp)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
Uống kết hợp estrogen-progestin (CEE+MPA: medroxyprogesterone acetate)			

50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
-------	----	---------------	----------

Khi phân tích dành cho những phụ nữ chưa dùng HRT trước khi nghiên cứu, không có nguy cơ gia tăng rõ rệt trong 5 năm điều trị đầu tiên: sau 5 năm, nguy cơ cao hơn so với những người không sử dụng

### Ung thư nội mạc tử cung

Phụ nữ mãn kinh không cắt tử cung:

Ở những phụ nữ không cắt tử cung không sử dụng HRT, nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung là 5/1000.

Ở những phụ nữ chưa cắt tử cung, không nên sử dụng HRT chỉ chứa estrogen vì nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung sẽ tăng lên (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Theo các nghiên cứu dịch tễ học, nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung tăng thêm từ 5 đến 55 trường hợp trên 1000 phụ nữ từ 50 đến 65 tuổi. Nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào thời gian sử dụng và liều lượng estrogen.

Kết hợp progestin với estrogen trong ít nhất 12 ngày mỗi chu kỳ có thể ngăn nguy cơ này gia tăng.

Trong nghiên cứu WHS, nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung không tăng ở phụ nữ khi sử dụng HRT tuần tự hoặc kết hợp trong 5 năm (nguy cơ tương đối 1,0 (0,8-1,2))

### Ung thư buồng trứng

Việc sử dụng HRT với estrogen đơn thuần hoặc kết hợp với progestin có liên quan đến việc tăng nhẹ nguy cơ chẩn đoán ung thư buồng trứng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Một phân tích tổng hợp gồm 52 nghiên cứu dịch tễ học đã báo cáo nguy cơ ung thư buồng trứng tăng lên ở những phụ nữ hiện đang dùng HRT so với những phụ nữ chưa bao giờ dùng HRT (RR 1,43, KTC 95% 1,31-1,56). Ở phụ nữ từ 50 đến 54 tuổi, dùng HRT trong 5 năm sẽ có thêm một trường hợp trên 2.000 người dùng. Ở những phụ nữ từ 50 đến 54 tuổi không dùng HRT, khoảng 2 trong số 2.000 phụ nữ sẽ được chẩn đoán mắc bệnh ung thư buồng trứng trong khoảng thời gian 5 năm.

### Huyết khối tĩnh mạch

Nguy cơ phát triển huyết khối tĩnh mạch như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi ở phụ nữ dùng TSH cao gấp 1,3 - 3 lần so với những người không sử dụng. Tình trạng như vậy có nhiều khả năng xảy ra trong năm đầu tiên sử dụng HRT (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

*Kết quả nghiên cứu WHI - Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tăng thêm sau 5 năm sử dụng*

Độ tuổi	Tỷ lệ mắc trên 1000 phụ nữ so với nhóm dùng giả dược trong 5 năm	Rủi ro tương đối và khoảng tin cậy 95%	Số trường hợp tăng thêm trên 1000 người dùng HRT

Uống estrogen đơn trị (nghiên cứu ở phụ nữ không cắt tử cung)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Uống kết hợp estrogen-progestin			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5(1-13)

### Bệnh mạch vành

Nguy cơ phát triển bệnh tim mạch vành tăng nhẹ ở người trên 60 tuổi khi sử dụng HRT kết hợp estrogen và progestin (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### Tai biến mạch máu não

Nguy cơ phát triển đột quỵ do thiếu máu cục bộ cao hơn 1,5 lần khi chỉ sử dụng estrogen hoặc kết hợp với progestin. Nguy cơ đột quỵ do xuất huyết không tăng lên khi sử dụng HRT.

Nguy cơ tương đối này không phụ thuộc vào độ tuổi hoặc thời gian sử dụng. Tuy nhiên, do nguy cơ cơ bản phụ thuộc nhiều vào tuổi tác nên nguy cơ đột quỵ nói chung ở phụ nữ sử dụng HRT sẽ tăng theo tuổi tác (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

*Kết quả nghiên cứu WHI - Nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ tăng thêm sau 5 năm sử dụng (không phân biệt giữa đột quỵ do thiếu máu cục bộ và đột quỵ do xuất huyết)*

Độ tuổi	Tỷ lệ mắc trên 1000 phụ nữ so với nhóm dùng giả dược trong 5 năm	Nguy cơ tương đối và khoảng tin cậy 95%	Các trường hợp tăng thêm trên 1000 người dùng HRT trong 5 năm
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3(1-5)

- Các tác dụng phụ khác đã được báo cáo trong quá trình điều trị kết hợp estrogen và progestin:

Rối loạn đường mật.

Rối loạn da và mô dưới da: nám, hồng ban đa dạng, hồng ban nút, ban xuất huyết mạch máu.

Có thể bị sa sút trí tuệ sau 65 tuổi (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### U màng não

Các trường hợp u màng não (1 và nhiều u) đã được báo cáo trong quá trình sử dụng nomegestrol acetat, đặc biệt ở liều cao và thời gian kéo dài (vài tháng đến vài năm).

### Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi đáng ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia: Trung tâm DI & ADR quốc gia - Trang web: <http://canhgiacduoc.org.vn/>

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

Quá liều có thể gây buồn nôn và nôn.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc progestin, mã ATC: G03DB04.

(G: Hormon giới tính và hệ sinh dục).

Bù đắp sự thiếu hụt progesterone. Ái lực của nomegestrol acetat đối với thụ thể progesterone cao hơn 2,5 lần so với hormone tự nhiên.

Không có hoạt tính androgen, đồng hóa, estrogen, vô thượng thận, kháng viêm; không can thiệp vào quá trình chuyển hóa carbohydrate cũng như nước và chất điện giải; không ảnh hưởng đến quá trình thanh thải BSP.

Dùng từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 với liều thông thường là 5 mg mỗi ngày, nomegestrol acetat ức chế đỉnh rụng trứng của gonadotropin, làm giảm nồng độ estrogen tuần hoàn và ngăn cản sự tiết progesterone. Các nghiên cứu dược lâm sàng chưa cho thấy tác dụng kháng gonadotropin hoàn toàn ở tất cả các bệnh nhân.

Vi estrogen kích thích sự phát triển của nội mạc tử cung nên riêng estrogen sẽ làm tăng nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư. Sự kết hợp của progestin ở phụ nữ không cắt bỏ tử cung làm giảm đáng kể nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung do estrogen gây ra.

### U màng não

Theo kết quả của một nghiên cứu đoàn hệ dịch tễ học của Pháp, người ta đã quan sát thấy mối liên hệ tích lũy phụ thuộc vào liều lượng giữa nomegestrol acetat và sự xuất hiện của u màng não. Nghiên cứu này được thực hiện bằng cách sử dụng dữ liệu Bảo hiểm Y tế (SNDS - Hệ thống Dữ liệu Y tế Quốc gia) và tập trung vào nhóm phụ nữ: 1.060.779 người sử dụng viên nén chứa 5 mg nomegestrol acetat. Tỷ lệ u màng não được điều trị bằng phẫu thuật hoặc xạ trị được so sánh giữa những phụ nữ tiếp xúc với nomegestrol acetat (liều tích lũy > 0,15 g) và những phụ nữ tiếp xúc rất nhẹ với nomegestrol acetat (liều tích lũy ≤ 0,15 g). Mối liên hệ giữa liều lượng tích lũy-đáp ứng đã được quan sát.

Liều tích lũy của nomegestrol acetat	Tỷ lệ mắc bệnh (bệnh nhân/năm)	HR đã điều chỉnh (Khoảng tin cậy 95%) <sup>a</sup>
Phơi nhiễm nhẹ (≤ 0,15 g)	7,0/100.000	Tham chiếu
Phơi nhiễm > 0,15 g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 - 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 - 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
> 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

<sup>a</sup> Tỷ lệ rủi ro điều chỉnh theo độ tuổi (HR); liều tích lũy và tuổi được coi là các biến phụ thuộc vào thời gian.

Ví dụ, liều tích lũy 1,2 g có thể tương ứng với 18 tháng điều trị với liều 5 mg/ngày trong 14 ngày mỗi tháng.



### **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nghiên cứu dược động học được thực hiện sau khi dùng một liều duy nhất cho thấy:

Hấp thu qua đường tiêu hóa nhanh, đạt đỉnh trong huyết tương vào giờ thứ 2,

Thời gian bán hủy khoảng 40 giờ,

Nomegestrol acetat liên kết mạnh ( $96,8 \pm 0,8\%$ ) như progesterone (97,2 đến 97,6%) với albumin huyết tương. Nó không liên kết với SHBG cũng như CBG,

Các chất chuyển hóa chính, giống như các dẫn xuất progesterone khác, là dẫn xuất hydroxid; chúng được liên hợp một phần (glucurono và liên hợp sulfo); sự thải trừ của chủ yếu qua đường ruột, một phần qua nước tiểu.

Sau khi uống một viên 5 mg mỗi ngày, kết quả không cho thấy bất kỳ sự tích tụ nomegestrol acetat nào.

Nomegestrol acetat có sinh khả dụng tốt sau khi uống và thời gian bán hủy dài phù hợp với liều duy nhất hàng ngày.

### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI.**

Hộp 01 vi/ 02 vi/ 03 vi/ 05 vi/ 10 vi x 10 viên kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC.**

**Bảo quản:** Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.

### **16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT.**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC ENLIE.

Đường NA6, khu công nghiệp Mỹ Phước 2, phường Mỹ Phước, thị xã Bến Cát, tỉnh Bình Dương.