ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดและประเมินอย่างละเอียดครอบคลุมอย่างน้อยปีละครั้ง และควรให้ฮอร์โมนทดแทนต่อ ก็ต่อเมื่อมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น

เนื่องจากมีประสบการณ์ที่จำกัดในการรักษาสตรีที่หมดประจำเดือนก่อนวัยอันควร (เนื่องจากรังไข่หยุดทำงานหรือผ่าตัด) ดังนั้นหลักฐานเกี่ยวกับความเสี่ยงจากฮอร์โมนทดแทนในการรักษาภาวะหมดประจำเดือนก่อนวัยอันควรจึงมีอยู่อย่างจำกัดด้วยเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในสตรีที่อายุน้อยกว่ามีความเสี่ยงสัมบูรณ์ในระดับที่ต่ำ ดังนั้นความสมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงสำหรับสตรีเหล่านี้จึงอาจดีกว่าในสตรีที่อายุมากกว่า

<u>การตรวจ/การติดตามทางการแพทย์</u>
ก่อนที่จะเริ่มหรือกลับมาเริ่มใช้ฮอร์โมนทดแทน ควรซักประวัติส่วนตัวและประวัติครอบครัวอย่างละเอียด การตรวจร่างกาย (รวมถึง เชิงกราน และเต้านม) ควรพิจารณาถึงข้อนี้และข้อห้ามใช้และคำเตือนในการใช้ยา ในระหว่างการรักษา ควรแนะนำเกี่ยวกับความถี่และลักษณะของการตรวจร่างกายตามกำหนดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรายงานการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่เกิดขึ้นกับเต้านมให้แพทย์หรือพยาบาลทราบ (ดูหัวข้อ 'มะเร็งเต้านม' ด้านล่าง) การตรวจสอบซึ่งรวมถึงการใช้เครื่องมือถ่ายภาพที่เหมาะสม เช่น การตรวจเต้านมด้วยวิธีแมมโมแกรม (mammography) ควรดำเนินการตามเวชปฏิบัติการคัดกรองที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันและควรปรับเปลี่ยนตามความจำเป็นทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน

<u>โรคที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ</u>
หากเป็นโรคใด ๆ ต่อไปนี้ เคยเป็นมาก่อน และ/หรือมีอาการแย่ลงในระหว่างการตั้งครรภ์หรือในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด เนื่องจากในระหว่างการรักษาด้วยเอสโตรเฟม® โรคเหล่านี้อาจกลับเป็นซ้ำขึ้นมาใหม่ หรือมีอาการแย่ลงได้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง:
- เนื้องอกมดลูกชนิด Leiomyoma (การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยที่มดลูก (uterine fibroids)) หรือเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่
- มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (ดูด้านล่าง)
- มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเป็นเนื้องอกชนิดที่ไวต่อฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น มีญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งเต้านม
- ความดันโลหิตสูง
- มีความผิดปกติของตับ (เช่น เนื้องอกที่ตับชนิดอะดีโนมา (liver adenoma))
- โรคเบาหวานที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
- โรคนิ่วในถุงน้ำดี
- ไมเกรน หรือปวดศีรษะ (อย่างรุนแรง)
- โรคภูมิแพ้ตนเองหรือลูปัส (Systemic lupus erythematosus)
- มีประวัติการหนาตัวมากเกินของเยื่อบุโพรงมดลูก (ดูด้านล่าง)
- โรคลมชัก
- โรคหอบหืด
- โรคหินปูนเกาะกระดูกหู (Otosclerosis)

<u>เหตุผลที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาทันที</u>
ควรหยุดการรักษาในกรณีที่พบข้อห้ามใช้และในสถานการณ์ดังต่อไปนี้:
- ดีซ่าน หรือการทำงานของตับแย่ลง
- ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
- มีอาการปวดศีรษะประเภทไมเกรนเกิดขึ้นใหม่
- ตั้งครรภ์

<u>เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก</u>

ในสตรีที่มีมดลูกทำงานได้ปกติ มีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นที่จะเป็นเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเมื่อได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวเป็นช่วงระยะเวลาที่ยาวนาน มีรายงานการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในกลุ่มสตรีที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวตั้งแต่ 2 ถึง 12 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาของการรักษาและขนาดของฮอร์โมนเอสโตรเจน (ดูเพิ่มเติมในหัวข้อ 4.8) หลังจากหยุดการรักษา ความเสี่ยงอาจยังคงเพิ่มขึ้นเป็นเวลาอย่างน้อย 10 ปี

การให้ฮอร์โมนโปรเจสตาเจนเสริมเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 วันต่อรอบของการใช้ยาในสตรีที่ยังไม่ได้ผ่าตัดมดลูกออก ช่วยป้องกันความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบที่มีเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว อาจมีเลือดออกและจุดเลือดออกเกิดขึ้นได้ในระหว่างเดือนแรกของการรักษาในสตรีที่ยังมีมดลูกทำงานได้ปกติ หากมีเลือดออกหรือจุดเลือดออกเกิดขึ้นบางครั้งหลังจากนั้นในระหว่างการรักษา หรือยังเกิดขึ้นต่อหลังจากหยุดการรักษา ควรมีการตรวจหาสาเหตุ ซึ่งอาจรวมถึงการตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกเพื่อยืนยันว่าไม่ได้เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงชนิดเดียวอย่างต่อเนื่องอาจทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกที่ยังตกค้างอยู่ในจุดต่าง ๆ กลายเป็นเซลล์ระยะก่อนมะเร็ง หรือเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้ฮอร์โมนโปรเจสตาเจนเสริมจากการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวในสตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกเนื่องจากเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ หากทราบว่าผู้ป่วยยังคงมีเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่

<u>มะเร็งเต้านม</u>
จากหลักฐานโดยรวมแสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นของมะเร็งเต้านมในสตรีที่ได้รับฮอร์โมนแบบผสมเอสโตรเจน-โปรเจสตาเจน หรือฮอร์โมนทดแทนแบบที่มีเฉพาะเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวด้วยเช่นกันซึ่งขึ้นอยู่กับระยะเวลาของการได้รับฮอร์โมนทดแทน

จากการศึกษาของโครงการวิจัย Women's Health Initiative (WHI) ไม่พบความเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นของมะเร็งเต้านมในสตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกและ

ยาเช่น เช่น cytochrome P450 เช่น ยากันชัก (เช่น ยา phenobarbital ยา phenytoin ยา carbamazepine) และยาฆ่าเชื้อ (เช่น ยา rifampicin ยา rifabutin ยา nevirapine ยา efavirenz) แม้จะทราบว่ายา ritonavir และ ยา nelfinavir เป็นสารที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์อย่างแรง แต่ในทางตรงกันข้ามกลับแสดงคุณสมบัติการเหนี่ยวนำเมื่อให้ร่วมกันกับฮอร์โมนสเตียรอยด์ ยาสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของ St John's wort (*Hypericum Perforatum*) อาจเหนี่ยวนำการเมตาบอลิสมของฮอร์โมนเอสโตรเจน

ในทางคลินิก การที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนถูกเมตาบอไลซ์เพิ่มมากขึ้นอาจทำให้ผลในการรักษาลดลง และลักษณะรูปแบบของเลือดที่ออกจากโพรงมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงไป

4.6 ภาวะเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์ และการให้นมบุตร

<u>การตั้งครรภ์</u>
ไม่แนะนำให้ใช้เอสโตรเฟม® ในระหว่างการตั้งครรภ์ หากเกิดตั้งครรภ์ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยเอสโตรเฟม® ให้หยุดยาทันที ผลการศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่จนถึงปัจจุบันเกี่ยวกับการที่ทารกในครรภ์ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนโดยบังเอิญชี้ให้เห็นว่าไม่มีผลทำให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์หรือพิษต่อทารกในครรภ์

<u>การให้นมบุตร</u>
ไม่แนะนำให้ใช้เอสโตรเฟม® ในระหว่างที่ให้นมบุตร

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่ทราบถึงผลของเอสโตรเฟม® ต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

4.8 ผลไม่พึงประสงค์

<u>ประสบการณ์ทางคลินิก</u>
ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก มีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่มีรายงานพบบ่อยที่สุดคือ กดเจ็บที่เต้านม/ปวดเต้านม ปวดท้อง บวม และปวดศีรษะ รายการด้านล่างคือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในการศึกษาวิจัยทางคลินิกในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยเอสโตรเฟม®

พบบ่อย (Common): ≥ 1 ใน 100 แต่ < 1 ใน 10
ความผิดปกติทางจิตใจ:
• ซึมเศร้า
ความผิดปกติทางระบบประสาท:
• ปวดศีรษะ
ความผิดปกติทางระบบทางเดินอาหาร:
• ปวดท้อง หรือคลื่นไส้
ความผิดปกติทางระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน:
• ตะคริวที่ขา
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม:
• กดเจ็บที่เต้านม เต้านมขยายใหญ่ขึ้น หรือปวด เต้านม
ความผิดปกติทั่วไป และสภาวะตรงตำแหน่งที่ได้รับยา:
• บวม
การตรวจสอบ:
• น้ำหนักเพิ่มขึ้น

พบไม่บ่อย (Uncommon): ≥ 1 ใน 1,000 แต่ < 1 ใน 100
ความผิดปกติทางตา:
• มีความผิดปกติในการมองเห็น
ความผิดปกติของหลอดเลือด:
• มีลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร:
• อาหารไม่ย่อย
• อาเจียน
• ท้องอืด ท้องเฟ้อ
ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี:
• นิ่วในถุงน้ำดี
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง:
• ผื่น หรือ ลมพิษ

<u>ประสบการณ์หลังจำหน่ายผลิตภัณฑ์ออกตลาด</u>
นอกเหนือจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาตามที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว ยังมีเหตุการณ์ที่มีผู้รายงานเข้ามาแสดงไว้ด้านล่าง และมีการพิจารณาโดยรวมแล้วว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยเอสโตรเฟม® เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่มีผู้รายงานเข้ามาเหล่านี้มีอัตราของการรายงานน้อยมาก (<1 ใน 10,000 ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)) สำหรับประสบการณ์หลังจำหน่ายผลิตภัณฑ์ออกตลาดมีแนวโน้มของการรายงานน้อยกว่าความเป็นจริง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนที่เกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สำคัญและที่เป็นที่ทราบกันดี ความถี่ที่แสดงจะถูกแปลผลตามสิ่งที่เห็น:
- ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกิริยาภูมิไวเกินทั่วไป (เช่น ปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติค/ช็อก)
- ความผิดปกติของระบบประสาท: ไมเกรนที่มีอาการแย่ลง โรคหลอดเลือดสมอง วิงเวียนศีรษะ ซึมเศร้า
- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: ท้องเสีย
- ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง: ผมร่วง
- ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม: มีเลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติ*
- การตรวจสอบ: ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยเอสโตรเจนตัวอื่น ๆ :
- กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหัวใจล้มเหลว
- ภาวะลิ่มเลือดอุดหลอดเลือดดำ กล่าวคือ ภาวะลิ่มเลือดอุดหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา หรือเส้นเลือดปอด และภาวะลิ่มเลือดอุดกั้นในปอด
- โรคของถุงน้ำดี
- ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง: ฝ้า (chloasma) ผื่นที่ธีรอยแดงรูปร่างคล้ายเป้าเล็ง หรือเป็นแผลเปื่อย (Erythema multiforme) ผิวหนังมีตุ่มแดง (Erythema nodosum) จุดแดงตามผิวหนัง (vascular purpura) คัน (pruritus)
- เชื้อราในช่องคลอด (Vaginal candidiasis)