

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Nordrone 5

1. Tên thuốc

Nordrone 5

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Norethindrone5 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate, maize starch, magnesium stearate.

4. Dạng bào chế

Viên nén.

Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt bằng, một mặt khắc "  ", một mặt khắc "NOR".

5. Chỉ định

Xuất huyết do rối loạn chức năng, vô kinh nguyên phát và thứ phát, hội chứng tiền hành kinh, bệnh tuyến vú theo chu kỳ, điều kinh, bệnh lạc nội mạc tử cung.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Nên nuốt nguyên viên thuốc với một ít nước.

Hiệu quả của norethindrone có thể giảm đi nếu người sử dụng quên không uống thuốc đúng theo chỉ dẫn. Người sử dụng nên uống viên thuốc bị quên ngay khi nhớ ra và sau đó nên tiếp tục uống thuốc vào thời gian uống thuốc trong các ngày sau.

Nếu để đảm bảo cho mục đích tránh thai, nên sử dụng thêm biện pháp tránh thai khác không có hormon (loại rào cản).

Liều dùng

- Xuất huyết do rối loạn chức năng

Uống một viên norethindrone 5 mg, ngày 3 lần trong 10 ngày. Đa số các trường hợp trong vòng 1 – 3 ngày sẽ ngưng xuất huyết cổ tử cung không phải do tổn thương thực thể, tuy nhiên để đảm bảo điều trị thành công, nên uống norethindrone trong 10 ngày. Khoảng 2 – 4 ngày sau khi kết thúc quá trình điều trị, hiện tượng xuất huyết do ngưng thuốc sẽ xảy ra giống như kinh nguyệt bình thường, về mức độ cũng như thời gian.

- Hiện tượng chảy máu nhẹ trong thời gian dùng thuốc

Trong một vài trường hợp, hiện tượng chảy máu nhẹ có thể xảy ra sau khi kết thúc chu kỳ chảy máu đầu tiên. Trong những trường hợp như vậy không nên nghỉ hoặc dừng uống thuốc.

- Xuất huyết kéo dài, xuất huyết trầm trọng

Nếu vẫn uống thuốc đều mà không ngưng xuất huyết, có thể do nguyên nhân tổn thương thực thể hay yếu tố ngoài sinh dục (Thí dụ polyps, ung thư biểu mô ở vị trí cao của cổ tử cung hoặc nội mạc tử cung, u xơ, sảy thai sót nhau, thai ngoài tử cung, hoặc rối loạn đông máu). Lúc đó cần phải có những biện pháp khác. Điều này cũng áp dụng cho trường hợp đã hết xuất huyết lần đầu, lại xảy ra xuất huyết khá nặng trong khi uống thuốc.

- Đề phòng tái phát

Để đề phòng xuất huyết tái phát do rối loạn chức năng, nên uống dự phòng bằng norethindrone (1 viên 5 mg, 1 – 2 lần/ngày, từ ngày thứ 16 đến ngày thứ 25 của chu kỳ (ngày thứ nhất của chu kỳ = ngày đầu của lần xuất huyết sau cùng). Sau khi uống viên thuốc cuối cùng vài hôm sau sẽ xảy ra xuất huyết do ngưng thuốc.

- Vô kinh nguyên phát và thứ phát

Chỉ tiến hành điều trị hormon cho các trường hợp vô kinh thứ phát khi loại trừ được tình trạng có thai. Trước khi bắt đầu điều trị vô kinh nguyên phát và thứ phát, nên loại trừ sự hiện diện của khối u tuyến yên tiết prolactin. Không thể loại trừ khả năng tăng kích thích u tuyến đại thể khi dùng estrogen liều cao trong một thời gian dài.

Cần tiến hành bổ sung estrogen cho tử cung (ví dụ: 14 ngày) trước khi bắt đầu điều trị bằng norethindrone. Sau đó uống 1 viên norethindrone 1 – 2 lần một ngày trong 10 ngày. Chảy máu kinh nguyệt có thể xuất hiện trong vài ngày sau khi uống viên thuốc cuối cùng.

Khi biết chắc chắn bệnh nhân đã sản xuất được estrogen nội sinh, nên ngừng điều trị với estrogen để tạo ra chảy máu kinh nguyệt bằng cách uống 1 viên norethindrone 2 lần một ngày từ ngày 16 đến ngày 25 của chu kỳ.

- Hội chứng tiền hành kinh, bệnh tuyến vú

Có thể làm bớt các triệu chứng tiền hành kinh như đau đầu, trầm cảm, giữ nước, cảm giác căng vú, bằng cách uống viên norethindrone ngày 1 đến 3 lần.

- Điều kinh

Có thể trì hoãn hiện tượng ra máu kinh nguyệt hằng tháng bằng biện pháp sử dụng norethindrone. Tuy nhiên, chỉ sử dụng phương cách này đối với những phụ nữ không có nguy cơ mang thai trong quá trình điều trị.

Liều dùng: Uống 1 viên norethindrone 5 mg, 2 – 3 lần một ngày trong thời gian không quá 10 – 14 ngày, bắt đầu 3 ngày trước ngày dự kiến có kinh. Xuất huyết sẽ xảy ra sau khi ngưng thuốc 2 – 3 ngày.

- Bệnh lạc nội mạc tử cung

Bắt đầu điều trị vào ngày thứ nhất cho đến ngày thứ 5 của chu kỳ với norethindrone ngày 2 lần, mỗi lần 1 viên, tăng lên ngày 2 lần, mỗi lần 2 viên 5 mg nếu có xuất huyết chút ít. Khi ngưng xuất huyết có thể dừng lại liều ban đầu.

Thời gian điều trị tối thiểu 4 – 6 tháng. Trong thời gian điều trị, không có rụng trứng và kinh nguyệt. Sau khi ngưng điều trị hormon sẽ xảy ra xuất huyết do ngưng thuốc.

7. Chống chỉ định

Không nên dùng norethindrone trong trường hợp xuất hiện bất kỳ hiện tượng nào dưới đây, những thông tin này được liệt kê từ các thuốc chỉ chứa progestogen và thuốc ngừa thai phối hợp dạng uống (COC). Cần dừng thuốc ngay nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào được liệt kê dưới đây trong quá trình sử dụng norethindrone.

- Có thai hoặc nghi ngờ có thai.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Hiện đang có hoặc tiền sử có các biến cố huyết khối/thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch (như huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, nhồi máu cơ tim) hoặc tai biến mạch máu não.
- Hiện đang có hoặc tiền sử có các dấu hiệu báo trước của huyết khối (như cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, cơn đau thắt ngực).
- Nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch.
- Tiền sử bị đau nửa đầu với các dấu hiệu thần kinh khu trú.
- Bệnh đái tháo đường có liên quan đến các bệnh tim mạch.
- Hiện đang có hoặc tiền sử mắc các bệnh về gan trầm trọng cũng như các thông số đánh giá chức năng của gan chưa trở lại bình thường.
- Sử dụng các thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) chứa ombitasvir, paritaprevir, hoặc dasabuvir và sự phối hợp của những thuốc này.
- Hiện đang có hoặc tiền sử mắc u gan (lành tính hoặc ác tính).
- Đã biết hoặc nghi ngờ có các khối u ác tính phụ thuộc vào hormon sinh dục (như ở cơ quan sinh dục hoặc vú).
- Quá mẫn với norethindrone hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Hội chứng Dubin-Johnson.
- Hội chứng Rotor.
- Sảy thai.
- Chảy máu âm đạo hoặc tiết niệu chưa được chẩn đoán.
- Bệnh lý ở vú chưa được chẩn đoán.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Trong trường hợp các điều kiện hoặc yếu tố nguy cơ được liệt kê dưới đây xuất hiện hoặc xấu đi, phân tích về lợi ích/nguy cơ đối với mỗi cá nhân nên được thực hiện trước khi bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng norethindrone.

Rối loạn tuần hoàn

Những nghiên cứu về dịch tễ học đã cho thấy sử dụng estrogen/progestogen đường uống có chứa chất ức chế rụng trứng có thể làm tăng tỷ lệ mắc các bệnh huyết khối tắc mạch. Do đó nên lưu ý về khả năng tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, đặc biệt đối với những bệnh nhân có tiền sử huyết khối tắc mạch. Nhìn chung các yếu tố nguy cơ của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm tiền sử cá nhân hoặc gia đình (anh chị em ruột hoặc bố mẹ mắc VTE ở độ tuổi tương đối sớm), tuổi tác, béo phì, bất động kéo dài, phẫu thuật lớn hoặc chấn thương nặng.

Cần phải cân nhắc nguy cơ nghẽn mạch huyết khối tăng lên trong độ tuổi sinh đẻ.

Cần ngưng điều trị ngay lập tức nếu có các triệu chứng hoặc biểu hiện nghi ngờ của biến cố huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch.

Các khối u

Đã ghi nhận các khối u gan lành tính hiếm gặp và hiếm hơn là các khối u gan ác tính ở những phụ nữ sử dụng thuốc có hoạt chất là hormon như norethindrone. Trong một số trường hợp đặc biệt, các khối u này có thể đe dọa tính mạng do gây xuất huyết bên trong ổ bụng. Một khối u ở gan cần được xem xét để chẩn đoán phân biệt trong trường hợp đau vùng bụng trên trầm trọng, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết bên trong ổ bụng ở phụ nữ đang sử dụng norethindrone.

Các tình trạng khác

Cần theo dõi y tế chặt chẽ những bệnh nhân bị đái tháo đường trong thời gian điều trị.

Có thể xuất hiện chứng nám da, đặc biệt đối với những phụ nữ có tiền sử nám da trong thời gian mang thai. Phụ nữ có xu hướng bị nám da nên tránh ánh nắng mặt trời hoặc tia cực tím trong thời gian dùng norethindrone.

Những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận và ngưng thuốc nếu bệnh trầm cảm tái phát ở mức nghiêm trọng.

Thuốc có thể gây giữ nước ở mức độ nhất định, cần phải theo dõi cẩn thận các tình trạng có thể bị ảnh hưởng bởi yếu tố này như động kinh, đau nửa đầu, hen suyễn hoặc rối loạn chức năng tim hoặc thận.

Chảy máu kịch phát có khả năng xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị lạc nội mạc tử cung. Không có biện pháp can thiệp hormon nào khác được khuyến nghị để kiểm soát tình trạng chảy máu này. Các nguyên nhân không do chức năng cũng cần được lưu ý và trong trường hợp chảy máu âm đạo chưa được chẩn đoán, cần chỉ định các phương pháp chẩn đoán đầy đủ.

Sự giảm dung nạp glucose đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân dùng progestogen. Chưa rõ cơ chế của sự sụt giảm này. Cần lưu ý điều này khi điều trị cho tất cả bệnh nhân và vì vậy, bệnh nhân đái tháo đường nên được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị bằng progestogen. Tuổi của bệnh nhân không phải là yếu tố giới hạn tuyệt đối mặc dù việc điều trị bằng progestogen có thể che dấu sự khởi phát của thời kỳ mãn kinh.

Nhà nghiên cứu bệnh học nên được thông báo về liệu pháp progestogen khi nhận các bệnh phẩm liên quan.

Tăng cân có thể liên quan đến việc sử dụng thuốc. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho bất kỳ bệnh nhân nào có tình trạng bệnh từ trước do có thể bị ảnh hưởng xấu bởi việc tăng cân.

Không được sử dụng viên nén norethindrone như một phương pháp thử thai hoặc khi nghi ngờ có thai.

Ở những bệnh nhân tiền mãn kinh mà nội mạc tử cung vẫn còn tăng sinh, khi dùng liệu pháp thay thế hormone (HRT) sự tăng sinh nội mạc tử cung vẫn tiếp diễn. Sinh thiết nội mạc tử cung có thể được thực hiện theo quyết định của bác sĩ.

Cần áp dụng các biện pháp phòng ngừa bổ sung cho các thuốc chứa progestogen khác.

Thăm khám y khoa

Cần khai thác bệnh sử đầy đủ và tiến hành thăm khám phụ khoa trước khi bắt đầu hoặc tái sử dụng norethindrone theo hướng dẫn ở mục "7. Chống chỉ định" và mục "8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc", và cần khám nhắc lại trong thời gian sử dụng norethindrone. Tần suất và tính chất của những đánh giá này nên được điều chỉnh cho phù hợp với từng phụ nữ tuy nhiên phải bao gồm thăm khám về huyết áp, ngực, bụng và các cơ quan vùng chậu, và cũng nên bao gồm xét nghiệm tế bào cổ tử cung.

Các cảnh báo khác dựa trên sự chuyển hoá một phần của norethindrone thành ethinylestradiol

Do sự chuyển hoá một phần của norethindrone thành ethinylestradiol, việc sử dụng norethindrone dự kiến sẽ dẫn đến các tác dụng dược lý tương tự như ở các thuốc ngừa thai phối hợp dạng uống (COC). Do đó, các cảnh báo chung sau đây liên quan đến việc sử dụng COC nên được xem xét bổ sung khi đánh giá lợi ích rủi ro cho bệnh nhân dùng norethindrone.

Rối loạn tuần hoàn

Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) là cao nhất trong năm đầu tiên sử dụng COC. Nguy cơ gia tăng này xuất hiện khi bắt đầu sử dụng COC lần đầu hoặc bắt đầu lại (sau khoảng thời gian không dùng thuốc từ 4 tuần trở lên) cùng một loại hoặc khác loại COC. Dữ liệu từ một nghiên cứu đoàn hệ lớn, tiến cứu với 3 nhánh gợi ý rằng nguy cơ gia tăng này chủ yếu xuất hiện trong 3 tháng đầu.

Nhìn chung, nguy cơ mắc VTE ở những người sử dụng COC với estrogen liều thấp (< 50 µg ethinylestradiol) cao gấp hai đến ba lần so với những người không sử dụng COC không mang thai và vẫn thấp hơn so với nguy cơ liên quan đến mang thai và sinh nở.

VTE có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong (trong 1 – 2% trường hợp).

VTE, biểu hiện như huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc thuyên tắc phổi, có thể xảy ra trong quá trình sử dụng tất cả các COC.

Rất hiếm khi huyết khối được báo cáo là xảy ra ở các mạch máu khác như tĩnh mạch và động mạch gan, mạc treo, thận, não hoặc võng mạc ở người dùng COC.

Các triệu chứng của bệnh tĩnh mạch (bao gồm thuyên tắc phổi (PE) và huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) hoặc huyết khối động mạch/huyết khối tắc mạch (bao gồm nhồi máu cơ tim (MI), tắc mạch và tai biến mạch máu não) có thể bao gồm: Đau và/hoặc sưng một bên chân; đau hoặc yếu ở chân chỉ có thể cảm nhận được khi đứng lên hoặc đi lại; tăng sức nóng ở chân bị bệnh; da chân đỏ hoặc đổi màu; cơn đau dữ dội đột ngột ở ngực có thể tăng lên khi hít thở sâu; đau, khó chịu, áp lực, nặng nề, cảm giác ép hoặc nặng ở ngực, cánh tay hoặc dưới xương ức; khó chịu lan tỏa ra lưng, hàm, họng, cánh tay, dạ dày; nhịp tim nhanh hoặc không đều; khởi phát khó thở đột ngột hoặc thở nhanh không rõ nguyên nhân; khởi phát ho đột ngột có thể kèm ra máu; đau đầu đột ngột, dữ dội, kéo dài không rõ nguyên nhân; đột ngột mất một phần hoặc hoàn toàn thị lực; song thị; cảm giác lo lắng; hoa mắt; nói lắp hoặc mất ngôn ngữ; nhảm lộn đột ngột; chóng mặt; suy sụp có hoặc không có cơ giật cục bộ; đột ngột yếu hoặc tê rệt ảnh hưởng đến một bên hoặc một phần của cơ thể; rối loạn vận động; đau bụng cấp tính; cảm giác đầy bụng, khó tiêu hoặc nghẹn; đổ mồ hôi; buồn nôn; nôn.

Một số triệu chứng (như khó thở, ho) không đặc hiệu và có thể nhầm thành các bệnh phổ biến hơn hoặc ít nghiêm trọng hơn (như nhiễm trùng đường hô hấp).

Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong.

Khả năng gia tăng nguy cơ hiệp đồng của huyết khối nên được xem xét ở những phụ nữ có sự kết hợp của các yếu tố nguy cơ hoặc một yếu tố nguy cơ biểu hiện ở mức độ nghiêm trọng hơn. Nguy cơ gia tăng này có thể lớn hơn nguy cơ tích lũy đơn thuần của các yếu tố. Không nên kê toa norethindrone trong trường hợp đánh giá lợi ích nguy cơ không thuận lợi.

Nguy cơ của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch/biến cố huyết khối tắc mạch của tai biến mạch máu não tăng lên cùng với:

- Tuổi.
- Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m²).
- Có tiền sử gia đình (như anh chị em ruột hoặc bố mẹ bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch ở độ tuổi tương đối sớm). Nếu đã biết hoặc nghi ngờ có khuynh hướng di truyền, người phụ nữ nên được hướng dẫn đến bác sĩ chuyên khoa để được tư vấn trước khi quyết định bất kỳ phương pháp điều trị nào.
- Bất động kéo dài, phẫu thuật lớn, bất cứ cuộc phẫu thuật ở chân, hoặc chấn thương nặng. Trong những trường hợp này nên ngừng điều trị (nếu phẫu thuật tự chọn thì nên ngưng thuốc trước ít nhất bốn tuần) và không dùng lại cho đến 2 tuần sau khi hồi phục hoàn toàn.
- Hút thuốc lá (nghiện thuốc lá càng nặng và tuổi càng cao thì nguy cơ càng cao, đặc biệt là phụ nữ trên 35 tuổi).
- Rối loạn lipoprotein huyết.
- Tăng huyết áp.
- Đau nửa đầu.
- Bệnh hở van tim.
- Rung nhĩ.

Chưa có sự thống nhất quan điểm về vai trò của giãn tĩnh mạch và huyết khối tĩnh mạch nông trong VTE.

Các tình trạng bệnh lý khác liên quan đến các biến cố tuần hoàn bất lợi bao gồm đái tháo đường, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tăng urê huyết do tán huyết, bệnh viêm ruột mạn tính (bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng) và bệnh hồng cầu hình liềm.

Sự gia tăng tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của cơn đau nửa đầu trong quá trình điều trị (có thể là dấu hiệu báo trước của tai biến mạch máu não) cũng có thể là lý do để ngừng thuốc ngay lập tức.

Các yếu tố sinh hóa có thể là dấu hiệu của khuynh hướng di truyền hoặc mắc phải đối với huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch bao gồm kháng protein C hoạt hóa (APC), tăng homocystein huyết, thiếu hụt antithrombin-III, thiếu hụt protein C, thiếu hụt protein S, kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, chất chống đông máu lupus).

Các khối u

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với ung thư cổ tử cung là nhiễm HPV kéo dài. Một số nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng việc sử dụng COC trong thời gian dài có thể góp phần làm tăng nguy cơ này, nhưng vẫn tiếp tục có những ý kiến trái ngược nhau về các kết quả này do các yếu tố gây nhiễu, như tầm soát cổ tử cung và hành vi tình dục bao gồm cả sử dụng biện pháp tránh thai loại rào cản.

Một phân tích tổng hợp từ 54 nghiên cứu dịch tễ báo cáo rằng có sự tăng nhẹ nguy cơ tương đối của ung thư vú ($RR = 1,24$) ở những phụ nữ đang sử dụng COC. Nguy cơ tổn động biến mất dần trong 10 năm sau khi ngừng sử dụng COC. Bởi vì ung thư vú rất hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, số ca chẩn đoán ung thư vú ở những người đang sử dụng và mới sử dụng COC gần đây là nhỏ so với nguy cơ ung thư vú nói chung. Các nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng cho mối quan hệ nhân quả. Nguy cơ gia tăng quan sát được có thể do những người sử dụng COC được chẩn đoán ung thư vú sớm hơn, do tác dụng sinh học của COC hoặc kết hợp cả hai. Các chẩn đoán ung thư vú ở những người đã từng sử dụng COC có xu hướng ít tiến triển trên lâm sàng hơn so với ung thư được chẩn đoán trên những người chưa từng sử dụng COC.

Các khối u ác tính có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong.

Các tình trạng khác

Phụ nữ bị tăng triglycerid huyết, hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh này, có thể tăng nguy cơ mắc bệnh viêm tụy khi dùng COC.

Tăng huyết áp tăng nhẹ đã được báo cáo trên những phụ nữ dùng COC, nhưng hiếm khi xảy ra tình trạng tăng huyết áp có ý nghĩa lâm sàng.

Nếu tăng huyết áp có ý nghĩa lâm sàng tiến triển liên tục trong quá trình điều trị thì bác sĩ cần thận trọng ngừng thuốc và điều trị tăng huyết áp. Khi thích hợp, có thể tiếp tục điều trị nếu có thể đạt được trị số huyết áp bình thường bằng liệu pháp hạ huyết áp.

Các tình trạng sau đây đã được báo cáo là xảy ra hoặc diễn tiến xấu đi trong khi mang thai và sử dụng COC, nhưng bằng chứng về mối liên quan với việc sử dụng COC hoặc norethindrone hiện chưa thể kết luận: Vàng da và/hoặc ngứa liên quan tới tắc mật; hình thành sỏi mật; rối loạn chuyển hóa porphyrin; bệnh lupus ban đỏ hệ thống; hội chứng tăng urê huyết do tán huyết; mùa giết Sydenham; herpes sinh dục; mất thính giác liên quan đến xơ cứng tai.

Ở những phụ nữ bị phù mạch di truyền, estrogen ngoại sinh có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng phù mạch.

Rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính có thể cần phải ngừng điều trị cho tới khi các dấu hiệu chức năng gan trở lại bình thường. Sự tái phát của bệnh vàng da tắc mật đã xảy ra lần đầu trong khi mang thai hoặc sử dụng steroid sinh dục trước đây cần phải ngừng điều trị.

Bệnh Crohn và viêm loét đại tràng có liên quan đến việc sử dụng COC.

Các lý do cần phải ngừng thuốc ngay lập tức

Cơn đau nửa đầu xảy ra lần đầu hoặc xuất hiện thường xuyên hơn các cơn nhức đầu dữ dội bất thường, rối loạn giác quan đột ngột (như rối loạn thị giác hoặc thính giác), triệu chứng đầu tiên của viêm tắc tĩnh mạch hoặc các triệu chứng huyết khối tắc mạch (như đau hoặc sưng chân bất thường, đau nhói không rõ nguyên nhân khi thở hoặc ho), cảm giác đau và tức ngực, đang chờ phẫu thuật (trong 6 tuần tới), bất động (như sau tai nạn), khởi phát vàng da, khởi phát viêm gan không vàng da, ngứa toàn thân, huyết áp tăng cao rõ rệt, có thai.

Sử dụng cho trẻ em

Norethindrone chỉ được chỉ định sau khi có kinh nguyệt.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Việc sử dụng progestogen có thể ảnh hưởng đến kết quả của một số xét nghiệm, bao gồm các thông số sinh hóa của chức năng gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và thận, nồng độ protein (chất mang) trong huyết tương, như globulin gắn corticosteroid và các phân đoạn lipid/lipoprotein, các thông số chuyển hóa carbohydrate và các thông số đông máu và tiêu sợi huyết. Những thay đổi nhìn chung vẫn nằm trong phạm vi xét nghiệm bình thường.

Tá dược

Nordrone 5 có chứa tá dược 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

Nhóm D (Các thuốc đã gây ra, nghi ngờ hoặc có thể gây ra khả năng làm tăng tỷ lệ dị tật thai nhi ở người hoặc tổn thương không thể hồi phục. Những thuốc này cũng có thể gây tác dụng dược lý không mong muốn. Nên tham khảo các dữ liệu khác để biết thêm chi tiết).

Chống chỉ định dùng norethindrone ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản được thực hiện với norethindrone acetate cũng như norethindrone enantate đã dẫn đến các dấu hiệu nam hóa ở thai nhi nữ khi dùng liều cao vào thời điểm phát triển cơ quan sinh dục ngoài. Vì các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tác dụng này có liên quan đến người sau khi dùng liều cao, nên có thể khẳng định norethindrone có khả năng gây ra các dấu hiệu nam hóa ở thai nhi nữ nếu được dùng trong giai đoạn nhạy cảm với hormon của sự phân hóa tế bào giới tính soma (từ ngày thứ 45 của thai kỳ trở đi). Ngoài ra, không có dấu hiệu nào về tác dụng gây quái thai được ghi nhận từ các nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu trên động vật, việc mẹ sử dụng liều cao estrogen tổng hợp đã gây dị tật đường niệu sinh dục ở con.

Phụ nữ cho con bú

Không nên dùng norethindrone khi đang cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu.

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

Tác dụng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc ở người chưa được đánh giá.

Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn của thuốc bao gồm rối loạn thị giác, hoa mắt và buồn ngủ, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Lưu ý: Các tương tác sau đây đã được báo cáo đối với thuốc ngừa thai phối hợp dạng uống trong y văn và có thể liên quan đến norethindrone. Thông tin kê đơn của các thuốc dùng đồng thời cần được tư vấn để xác định các tương tác tiềm ẩn.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với norethindrone

Tương tác có thể xảy ra với các thuốc gây cảm ứng enzyme microsomal, có thể dẫn đến tăng thanh thải hormon sinh dục và có thể dẫn đến thay đổi đặc điểm chảy máu tử cung và/hoặc giảm hiệu quả điều trị.

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

Các thuốc làm tăng sự thanh thải của hormon sinh dục (giảm hiệu quả do cảm ứng enzyme), như:

Phenytoin, barbiturate, primidone, carbamazepine, rifampicin và có thể cả oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin và các thuốc có chứa St. John's Wort.

Các thuốc có ảnh hưởng khác nhau đối với sự thanh thải hormon sinh dục

Khi dùng đồng thời với COC, nhiều thuốc ức chế protease virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV)/ virus viêm gan C (HCV) và các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không nucleoside có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ estrogen hoặc progestin trong huyết tương. Những thay đổi này có thể ảnh hưởng trên lâm sàng trong một số trường hợp.

Các thuốc làm giảm thanh thải hormon sinh dục (ức chế enzyme)

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và trung bình như thuốc kháng nấm nhóm azole (như: ketoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole), verapamil, macrolide (như clarithromycin, erythromycin), diltiazem và nước bưởi chùm có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của estrogen hoặc progestogen hoặc cả hai.

Liều etoricoxib từ 60 – 120 mg/ngày đã được chứng minh làm tăng nồng độ ethinylestradiol tương ứng trong huyết tương từ 1,4 – 1,6 lần, khi dùng đồng thời với một thuốc hormon dạng phối hợp có chứa 35 µg ethinylestradiol.

Ảnh hưởng của norethindrone đối với các thuốc khác

Progestogen có thể ngăn cản quá trình chuyển hóa của các thuốc khác. Theo đó, nồng độ trong huyết tương và mô có thể tăng (như cyclosporin) hoặc giảm (như lamotrigine).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng một biện pháp tránh thai hormon có chứa ethinylestradiol không làm tăng hoặc tăng nhẹ các cơ chất của CYP3A4 (như midazolam) và làm tăng nhẹ (như theophylline) đến trung bình (như melatonin và tizanidine) các cơ chất của CYP1A2.

Tương tác dược lực học

Sử dụng đồng thời các thuốc có chứa ethinylestradiol với các thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) có chứa ombitasvir, paritaprevir hoặc dasabuvir và sự phối hợp của những thuốc này đã được chứng minh là có liên quan đến việc tăng nồng độ alanine aminotransferase (ALT) lên hơn 20 lần giới hạn trên mức bình thường ở những phụ nữ khỏe mạnh và phụ nữ nhiễm HCV.

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 thường gặp trong những tháng đầu tiên sau khi bắt đầu dùng norethindrone và giảm dần theo thời gian điều trị. Ngoài các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở mục thận trọng, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo ở những người dùng norethindrone mặc dù không phải lúc nào cũng có thể xác nhận được mối quan hệ nhân quả.

Trong chỉ định lạc nội mạc tử cung, có thể xảy ra những thay đổi về kiểu chảy máu bao gồm chảy máu bất thường, chảy máu ít và vô kinh.

Các tác dụng không mong muốn khác đã được báo cáo ở những người sử dụng norethindrone nhưng mối liên quan này chưa được xác nhận hay bác bỏ:

- Mắt: Rối loạn thị giác.
 - Tiêu hóa: Buồn nôn.
 - Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc: Nhức đầu, phù.
 - Hệ thần kinh: Đau nửa đầu.
 - Hô hấp, ngực và trung thất: Khó thở.
 - Da và mô dưới da: Phát ban, mề đay.
 - Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn.
- Các phản ứng sau được liệt kê theo mức độ nghiêm trọng thay vì tần suất xảy ra, có liên quan đến việc sử dụng progestogen:
- Quá mẫn: Sốc phản vệ và các phản ứng giả phản vệ.
 - Bệnh huyết khối tắc mạch: Viêm tắc tĩnh mạch và thuyên tắc phổi.
 - Hệ thần kinh trung ương: Bồn chồn, mất ngủ, ngủ gà, mệt mỏi, trầm cảm, hoa mắt và run. Một số bệnh nhân có thể than phiền về chứng trầm cảm trước kỳ kinh nguyệt.
 - Da: Mề đay, ngứa, phát ban, mụn trứng cá, rụng lông, rụng tóc và đổ mồ hôi.
 - Bộ phận sinh dục: Chảy máu tử cung bất thường, xuất huyết dạng chấm và vô kinh.
 - Vú: Đau và tiết sữa.
 - Cổ tử cung: Thay đổi bài tiết và dịch tiết.
 - Khác: Sốt cao, hội chứng Cushing, tăng cân. Tăng huyết áp trung bình, tăng thoái qua phosphatase kiềm và/hoặc transaminase huyết thanh, tăng nồng độ calci và kali huyết thanh, tăng số lượng bạch cầu và tiểu cầu.

13. Quá liều và cách xử trí

Các nghiên cứu về độc tính cấp được thực hiện với norethindrone acetate không cho thấy nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn cấp tính trong trường hợp vô tình uống lặp lại liều điều trị hàng ngày.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Progestogen; các dẫn chất của estren.

Mã ATC: G03DC02.

Cơ chế tác dụng

Norethindrone là một progestogen có tác dụng kích thích tổ nam không đáng kể. Sự biến đổi hoàn toàn của nội mạc tử cung từ trạng thái tăng sinh sang trạng thái bài tiết ở những phụ nữ bị cắt bỏ nội mạc tử cung hoặc mãn kinh do estrogen, dùng liều uống 100 – 150 mg norethindrone mỗi chu kỳ. Tác dụng progestogen của norethindrone trên nội mạc tử cung là cơ sở điều trị chảy máu do rối loạn chức năng, vô kinh nguyên phát và thứ phát, và lạc nội mạc tử cung bằng norethindrone.

Có thể ức chế tiết gonadotropin và ngăn phóng noãn khi dùng 0,5 mg norethindrone hằng ngày. Tác dụng tích cực của norethindrone đối với các triệu chứng tiền kinh nguyệt có thể bắt nguồn từ việc ức chế chức năng buồng trứng.

Do tác dụng ổn định của norethindrone trên nội mạc tử cung, norethindrone có thể được sử dụng để thay đổi thời gian hành kinh.

Giống như progesterone, norethindrone sinh nhiệt và làm thay đổi nhiệt độ nền của cơ thể.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Trong một nghiên cứu dược động học dùng đường uống dạng đơn liều ở 24 phụ nữ khỏe mạnh sau mãn kinh, các chế phẩm progesterone khác nhau đã được nghiên cứu. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi dùng 5 mg norethindrone là 16 ± 5 ng/ml; t_{max} là $1,5 \pm 0,6$ giờ. Trong một nghiên cứu trên 6 phụ nữ tuổi từ 21 – 23, sinh khả dụng của một liều đơn norethindrone 1 mg so với một liều tiêm tĩnh mạch tương đương nằm trong khoảng từ 47 – 73%, cho thấy thuốc bị chuyển hóa lần đầu đáng kể. Nghiên cứu này cho thấy rằng việc phân bố norethindrone tuân theo mô hình hàm mũ kép với thời gian bán hủy lần lượt là 0,4 – 2,6 và 5 – 13 giờ. Thể tích phân bố biểu kiến là $4,28 \pm 0,56$ L/kg.

Phân bố

Norethindrone liên kết với albumin huyết thanh và với globulin gắn kết hormon sinh dục (SHBG). Chỉ khoảng 3 – 4% tổng nồng độ thuốc trong huyết thanh hiện diện dưới dạng steroid tự do, khoảng 35% và 61% được liên kết với SHBG và albumin tương ứng. Thể tích phân bố biểu kiến của norethindrone là $4,4 \pm 1,3$ L/kg. Sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết thanh được phân chia theo hai giai đoạn.

Cả hai giai đoạn được đặc trưng bởi thời gian bán hủy tương ứng là 1 – 2 giờ và khoảng 5 – 13 giờ.

Norethindrone vào được sữa mẹ và nồng độ thuốc trong sữa mẹ được tìm thấy là khoảng 10% so với nồng độ được tìm thấy trong huyết tương của mẹ.

Chuyển hóa

Norethindrone chủ yếu được chuyển hóa qua quá trình bão hòa liên kết đôi của vòng A và khử nhóm 3-keto thành nhóm hydroxyl bằng cách liên hợp với sulfate và glucuronide. Một số chất chuyển hóa này được thải trừ chậm khỏi huyết tương, tăng gần như đạt đỉnh ở điểm giữa của chu kỳ điều trị và nhanh chóng giảm xuống gần mức ban đầu khi ngừng điều trị. Norethindrone được chuyển hóa một phần thành ethinylestradiol sau khi uống ở người. Sự chuyển hóa này tương đương một liều khoảng 4 µg ethinylestradiol trên 1 mg norethindrone dùng đường uống.

Thải trừ

Norethindrone không được thải trừ dưới dạng không đổi ở một mức độ đáng kể. Phần lớn các chất chuyển hóa hydroxyl hóa và khử vòng A cũng như các chất liên hợp của chúng (glucuronide và sulfate) được thải trừ qua nước tiểu và phân. Trong một nghiên cứu về norethindrone được đánh dấu phóng xạ ở 7 phụ nữ, 37,4 – 80% liều uống được thải trừ qua nước tiểu trong 5 ngày với thời gian bán hủy khoảng 19 giờ.

Trạng thái ổn định

Khi dùng norethindrone liều lặp lại hằng ngày, sự tích lũy thuốc khó xảy ra do thời gian bán hủy của thuốc tương đối ngắn. Tuy nhiên, nếu các chất gây cảm ứng SHBG như ethinylestradiol được sử dụng đồng thời, có thể xảy ra sự gia tăng nồng độ norethindrone trong huyết thanh do sự liên kết của norethindrone với SHBG.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 15 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn

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

PI221222

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

SP. TỔNG GIÁM ĐỐC



Nguyễn Ngọc Liễu