

ZUSBRONE

(Viên nén levonorgestrel 0,75mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén có chứa:

Thành phần hoạt chất: Levonorgestrel..... 0,75mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, poloxamer 188, natri croscarmellose, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lồi, khắc chữ « C » ở một mặt và khắc số « 2 » ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén levonorgestrel 0,75mg là thuốc tránh thai khẩn cấp, có thể được dùng trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai hoặc biện pháp tránh thai đã dùng không đạt hiệu quả.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tránh thai bằng cách uống cả hai viên cùng một lúc.

Cả hai viên nén được uống cùng lúc càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ đầu) sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai và không muộn hơn 72 giờ.

Nếu bị nôn trong vòng ba giờ sau khi uống thuốc, cần phải uống thêm 2 viên nữa.

Những phụ nữ cần tránh thai khẩn cấp mà đã dùng thuốc cảm ứng enzym trong 4 tuần gần đây, nên sử dụng biện pháp tránh thai khẩn cấp không chứa nội tiết tố (ví dụ: đặt vòng tránh thai trong tử cung). Đối với phụ nữ không thể hoặc không muốn đặt vòng tránh thai trong tử cung thì có thể dùng liều gấp đôi levonorgestrel, tức là 4 viên nén levonorgestrel 0,75mg.

Có thể uống viên nén levonorgestrel 0,75mg vào bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh nguyệt nếu kinh nguyệt trước đó bình thường.

Sau khi dùng thuốc tránh thai khẩn cấp, các biện pháp tránh thai tại chỗ khác (như dùng bao cao su, nắp cổ tử cung, chất diệt tinh trùng, nắp âm đạo) nên được sử dụng cho đến kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Không có chống chỉ định tiếp tục dùng biện pháp tránh thai nội tiết hàng ngày sau khi uống viên nén levonorgestrel 0,75mg.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Viên nén levonorgestrel 0,75mg không phù hợp đối với trẻ em và lứa tuổi tiền dậy thì.

Cách dùng

Thuốc dùng theo đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với levonorgestrel hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thuốc tránh thai khẩn cấp chỉ có thể được sử dụng trong trường hợp “khẩn cấp”. Nó không thể thay thế cho các biện pháp tránh thai thông thường.

Thuốc tránh thai khẩn cấp không ngăn chặn được hoàn toàn khả năng mang thai.

Nếu người phụ nữ không chắc chắn về thời điểm giao hợp không dùng biện pháp tránh thai nào, hoặc nếu giao hợp không dùng biện pháp tránh thai nào đã xảy ra hơn 72 giờ trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt, thì việc thụ thai có thể đã xảy ra. Tránh thai bằng viên nén levonorgestrel 0,75mg sẽ không hiệu quả trong trường hợp này. Nếu kỳ kinh cuối bị chậm quá 5 ngày, hoặc xảy ra đúng thời điểm nhưng nhiều hơn hoặc ít hơn bình thường, hoặc nghi ngờ có thai thì cần được kiểm tra xem có thai hay không.

Nếu vẫn có thai dù đã sử dụng viên nén levonorgestrel 0,75mg thì nên xem xét khả năng mang thai ngoài tử cung (thai nhi phát triển ở một nơi khác, không phải ở trong tử cung như bình thường). Nguy cơ mang thai ngoài tử cung có khả năng thấp, vì levonorgestrel ngăn cản quá trình rụng

trứng và thụ tinh. Mang thai ngoài tử cung có thể xảy ra mặc dù đang chảy máu. Do đó, nên thận trọng khi dùng levonorgestrel cho những bệnh nhân có nguy cơ mang thai ngoài tử cung (như viêm vòi trứng hoặc tiền sử mang thai ngoài tử cung).

Viên nén levonorgestrel 0,75mg không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có vấn đề về gan nghiêm trọng.

Tình trạng kém hấp thu nghiêm trọng (như bệnh Crohn), có thể làm giảm hiệu quả tránh thai của viên nén levonorgestrel 0,75mg. Phụ nữ mắc các bệnh này nên đến gặp bác sĩ để được tư vấn về việc dùng thuốc tránh thai khẩn cấp.

Sau khi dùng viên nén levonorgestrel 0,75mg, kinh nguyệt thường xảy ra đúng thời điểm và bình thường. Tuy nhiên, một số hiếm trường hợp, kinh nguyệt có thể xuất hiện sớm hơn hoặc chậm hơn vài ngày. Khuyến cáo bệnh nhân nên đi khám sau khi dùng thuốc để tránh thai một cách hiệu quả. Nếu một phụ nữ đã dùng viên nén levonorgestrel 0,75mg do nhầm lẫn trong việc uống thuốc tránh thai nội tiết hàng ngày và không xảy ra hiện tượng ra máu trong thời gian 7 ngày tiếp theo thì cần được kiểm tra xem có thai hay không.

Tránh dùng thuốc lặp lại trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt do dễ bị rối loạn chu kỳ kinh nguyệt.

Dựa trên các dữ liệu hạn chế và không thuyết phục, người ta cho rằng hiệu quả của viên nén levonorgestrel 0,75mg có thể giảm khi tăng trọng lượng cơ thể hoặc tăng chỉ số khối cơ thể (BMI). Tất cả phụ nữ nên dùng thuốc tránh thai khẩn cấp càng sớm càng tốt sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai nào, bất kể trọng lượng cơ thể hoặc chỉ số BMI.

Hiệu quả của viên nén levonorgestrel 0,75mg kém hơn so với các biện pháp tránh thai hàng ngày. Nếu phụ nữ đang dùng biện pháp tránh thai khẩn cấp nhiều hơn một lần thì nên cân nhắc sang phương pháp tránh thai hàng ngày.

Thuốc tránh thai khẩn cấp không thay thế cho các biện pháp ngăn ngừa bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Viên nén levonorgestrel 0,75mg không nên dùng trong thời kỳ mang thai. Thuốc cũng không gây sảy thai.

Dựa trên số lượng hạn chế của các nghiên cứu dịch tễ học có sẵn trong các trường hợp mang thai trước đó, dự kiến không có tác dụng phụ nào đối với thai nhi, nhưng không có dữ liệu lâm sàng về hậu quả tiềm ẩn của liều levonorgestrel cao hơn 1,5 mg.

Phụ nữ cho con bú

Levonorgestrel được bài tiết qua sữa mẹ. Cách tốt nhất để giảm khả năng phơi nhiễm của trẻ với levonorgestrel là mẹ nên uống cả 2 viên thuốc ngay sau khi cho con bú và không cho con bú ít nhất 8 giờ sau khi uống thuốc.

Khả năng sinh sản

Levonorgestrel làm tăng rối loạn kinh nguyệt, có thể dẫn đến rụng trứng sớm hoặc muộn, làm thay đổi thời gian thụ tinh. Tuy nhiên, dữ liệu về khả năng sinh sản dài hạn không có sẵn.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Chuyển hóa của levonorgestrel tăng lên khi dùng đồng thời với các chất cảm ứng enzym gan, đặc biệt là chất cảm ứng enzym CYP3A4. Dùng đồng thời levonorgestrel với efavirenz làm giảm nồng độ levonorgestrel trong huyết tương (AUC) khoảng 50%.

Tương tự, các hoạt chất sau đây có thể làm giảm nồng độ levonorgestrel trong huyết tương: barbiturat (bao gồm cả primidon), phenytoin, carbamazepin, các thuốc có nguồn gốc dược liệu có chứa *Hypericum perforatum* (St. John's Wort), rifampicin, ritonavir, rifababin, rifabulin.

Những phụ nữ đã dùng thuốc cảm ứng enzym trong 4 tuần trước đó, mà cần tránh thai khẩn cấp, nên sử dụng thuốc tránh thai khẩn cấp không chứa nội tiết tố (như đặt vòng tránh thai trong tử cung). Dùng liều gấp đôi levonorgestrel (tức là dùng 3000 microgam levonorgestrel trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp không an toàn) có thể là một giải pháp thay thế cho những phụ nữ không thể

hoặc không muốn sử dụng vòng đặt tử cung. Tuy nhiên, việc phối hợp levonorgestrel liều gấp đôi và thuốc cảm ứng enzym vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Levonorgestrel làm tăng độc tính của cyclosporin do ức chế chuyển hóa cyclosporin.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là buồn nôn.

Hệ thống cơ quan	Tần suất tác dụng không mong muốn	
	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$)
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn Đau bụng	Bệnh tiêu chảy Nôn
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Chảy máu không phụ thuộc vào kinh nguyệt	Chậm kinh trên 7 ngày Chảy máu bất thường và lấm tấm Căng ngực
Các rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Mệt mỏi	

Chu kỳ kinh nguyệt có thể thay đổi tạm thời, nhưng ở hầu hết phụ nữ, việc chảy máu của chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo có thể diễn ra trong vòng 5-7 ngày.

Nếu bị trễ kinh quá 5 ngày thì cần được kiểm tra xem có thai hay không.

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc:

Rối loạn tiêu hóa

Rất hiếm ($< 1/10.000$): Đau bụng.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm ($< 1/10.000$): phát ban, mề đay, ngứa.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Rất hiếm ($< 1/10.000$): đau vùng chậu, đau bụng kinh.

Các rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc

Rất hiếm ($< 1/10.000$): Phù mắt.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có báo cáo nào về các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau khi sử dụng một liều lớn thuốc tránh thai uống. Dùng quá liều có thể gây buồn nôn và rối loạn chảy máu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Hormon sinh dục và điều hòa hệ sinh dục, thuốc tránh thai khẩn cấp.

Mã ATC: G03AD01

Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng chính xác của levonorgestrel vẫn chưa được biết.

Ở liều khuyến cáo, levonorgestrel được cho là có tác dụng chủ yếu bằng cách ngăn ngừa quá trình rụng trứng và ngăn ngừa sự thụ tinh nếu giao hợp xảy ra ở giai đoạn sắp rụng trứng (khi mà khả năng thụ tinh là cao nhất). Thuốc không có hiệu quả nếu trứng đã làm tổ.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Một nghiên cứu lâm sàng trước đây cho thấy uống 2 viên levonorgestrel 750 microgam (trong vòng 12 giờ) ngăn chặn được khoảng 85% trường hợp mang thai. Thời gian từ khi giao hợp đến khi bắt đầu dùng thuốc càng lâu thì hiệu quả của thuốc càng giảm (95% trong vòng 24 giờ, 85% trong vòng 24 - 48 giờ, 58% trong vòng 48 - 72 giờ).

Theo một nghiên cứu lâm sàng khác, uống hai viên levonorgestrel 750 microgram (trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai) ngăn chặn được khoảng 84% trường hợp mang thai. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mang thai phụ thuộc vào việc phụ nữ bắt đầu dùng thuốc vào ngày thứ ba hay thứ tư sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai ($p > 0,2$).

Kết quả của ba nghiên cứu và phân tích tổng hợp của WHO được tóm tắt trong Bảng 1. **Bảng 1:** Phân tích gộp ba nghiên cứu của WHO (Von Hertzen và cộng sự, 1998 và 2002; Dada và cộng sự, 2010)

	Liều levonorgestrel	Thời gian điều trị (ngày)	Tỷ lệ mang thai được ngăn ngừa	Tỷ lệ có thai*
Von Hertzen, 1998	0,75 mg (hai liều cách nhau 12 giờ)	1 ngày (≤ 24 giờ)	95%	0,4%
		2 ngày (> 24 giờ ≤ 48 giờ)	85%	1,2%
		3 ngày (> 48 giờ ≤ 72 giờ)	58%	2,7%
		Tất cả các trường hợp	85%	1,1%
Von Hertzen, 2002	1,5 mg (liều duy nhất)	1-3 ngày	84%	1,34%
	0,75 mg (hai liều cách nhau 12 giờ)	1-3 ngày	79%	1,69%
Dada, 2010	1,5 mg (liều duy nhất)	1-3 ngày	96,7%	0,40%
	0,75 mg (hai liều cách nhau 12 giờ)	1-3 ngày	97,4%	0,32%
Phân tích gộp ba nghiên cứu của WHO		-	-	1,01%

* Tỷ lệ có thai dự đoán nếu không sử dụng thuốc tránh thai khẩn cấp: 8%

Có những dữ liệu hạn chế và không thuyết phục về ảnh hưởng của tăng trọng lượng cơ thể hoặc tăng chỉ số BMI đối với hiệu quả của liệu pháp tránh thai. Ba nghiên cứu của WHO không cho thấy xu hướng giảm hiệu quả khi tăng trọng lượng cơ thể hoặc BMI (Bảng 2), trong khi hai nghiên cứu khác (Creinin và cộng sự, 2006 và Glasier và cộng sự, 2010) cho thấy giảm hiệu quả khi tăng trọng lượng cơ thể hoặc BMI (Bảng 3).

Cả hai phân tích tổng hợp đều loại trừ việc sử dụng muộn hơn 72 giờ sau khi giao hợp không dùng biện pháp tránh thai (ví dụ: sử dụng levonorgestrel ngoài nhãn) hoặc ở những phụ nữ giao hợp không dùng biện pháp tránh thai.

Bảng 2: Phân tích gộp ba nghiên cứu của WHO (Von Hertzen và cộng sự, 1998 và 2002; Dada và cộng sự, 2010)

BMI (kg/m^2)	Cân nặng thấp hơn bình thường 0-18,5	Cân nặng bình thường 18,5-25	Thừa cân 25-30	Béo phì ≥ 30
N tổng	600	3952	1051	256
N mang thai	11	39	6	3
Tỷ lệ mang thai	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Mức độ tin cậy	0,92-3,26%	0,70-1,35%	0,21-1,24%	0,24-3,39%

Bảng 3: Phân tích gộp các nghiên cứu của Creinin và cộng sự, 2006 và Glasier và cộng sự, 2010

BMI (kg/m^2)	Cân nặng thấp hơn bình thường 0-18,5	Cân nặng bình thường 18,5-25	Thừa cân 25-30	Béo phì ≥ 30
N tổng	64	933	339	212
N mang thai	1	9	8	11
Tỷ lệ mang thai	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Mức độ tin cậy	0,04-8,40%	0,44-1,82%	1,02-4,60%	2,62-9,09%

Trong phạm vi liều khuyến cáo, levonorgestrel không ảnh hưởng đáng kể đến các yếu tố đông máu, chuyển hóa lipid và carbohydrat.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy 7/305 phụ nữ được dùng thuốc tránh thai khẩn cấp có chứa levonorgestrel đã mang thai, dẫn đến tỷ lệ sai sót chung là 2,3%.

Tỷ lệ sai sót ở phụ nữ dưới 18 tuổi là 2,6% (tức là 4/153), tỷ lệ này cũng tương tự đối với phụ nữ từ 18 tuổi trở lên (2,0% hoặc 3/152).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Levonorgestrel được hấp thu gần như hoàn toàn trong thời gian ngắn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối xấp xỉ 100%. Các nghiên cứu trên 16 phụ nữ khỏe mạnh cho thấy nồng độ tối đa trong huyết thanh là 18,5 ng/ml trong 2 giờ sau khi dùng 1,5 mg levonorgestrel.

Sau khi đạt đến nồng độ đỉnh, nồng độ levonorgestrel trong huyết thanh giảm xuống với thời gian bán thải trung bình khoảng 26 giờ.

Phân bố

Levonorgestrel liên kết với albumin huyết tương và globulin gắn kết hormon sinh dục (SHBG). Khoảng 1,5% được tìm thấy trong huyết thanh dưới dạng steroid tự do, 65% được liên kết đặc biệt với SHBG.

Chuyển hóa và bài tiết

Levonorgestrel được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa của nó qua phân và nước tiểu với lượng bằng nhau. Chuyển đổi sinh học tuân theo con đường chuyển hóa điển hình của steroid. Levonorgestrel được hydroxyl hóa ở gan và các chất chuyển hóa được bài tiết dưới dạng liên hợp glucuronid. Các chất chuyển hóa của levonorgestrel không có tác dụng dược lý.

Khoảng 0,1% liều dùng của mẹ được bài tiết vào sữa trong giai đoạn cho con bú.

Dược động học ở phụ nữ béo phì

Nghiên cứu dược động học của Praditpan và cộng sự, 2017, cho thấy nồng độ levonorgestrel thấp hơn ở phụ nữ béo phì (BMI > 30 kg/m²) (C_{max} và AUC₀₋₂₄ giờ giảm khoảng 50%) so với những người có chỉ số khối cơ thể bình thường (BMI < 25 kg/m²). Một nghiên cứu khác báo cáo mức giảm C_{max} của levonorgestrel khoảng 50% ở phụ nữ béo phì so với phụ nữ có chỉ số khối cơ thể bình thường. Tuy nhiên, tăng gấp đôi liều (3 mg) ở phụ nữ béo phì dường như đạt được nồng độ tương tự như quan sát thấy ở phụ nữ có cân nặng bình thường dùng 1,5 mg levonorgestrel (Edelman và cộng sự, 2016). Mức độ phù hợp lâm sàng của những dữ liệu này là không rõ ràng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 2 viên.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

LABORATORIOS LEON FARMA S.A.

Địa chỉ: Poligono Industrial Navatejera, C/La Vallina s/n, Villaquilambre, 24193 Leon, Spain (Tây Ban Nha).

