

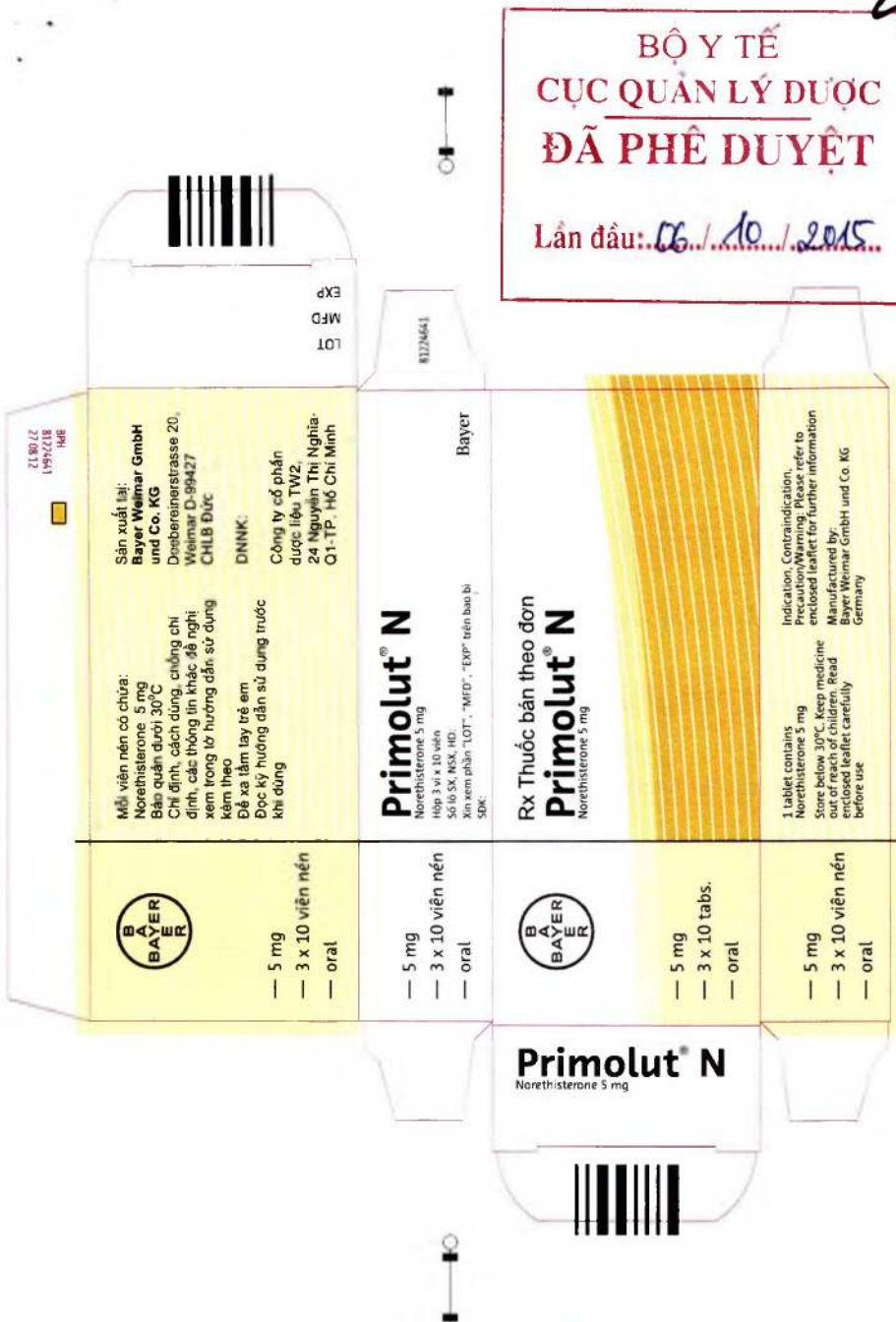
40/91 BSI

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 06/10/2015

Handwritten signature

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514



Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr.:	<u>1666A-4</u>	Stoffnr./item-no:	<u>81224641</u>
Code-Nr./code-no.:	<u>395</u>	Mandant/client:	<u>Weimar</u>
Bezeichnung/name:	<u>Primolut N 3x10</u>	Aufmachung/country:	<u>VN BPH</u>
Prägeplatte/embossing plate:		ersetzt/replaces	<u>81306363</u>
Rasterwinkel:			
Farbauszug/color separation:			
stanzform/diecutline	schwarz/black	<u>PANT136C</u>	
alle Farben/all colors:			
stanzform/diecutline	schwarz/black	<u>PANT136C</u>	
Version vom/version from:	<u>Juliane</u>	genehmigt/approved:	
<u>27.08.12 16:49:59</u>	<u>Ulrich</u>		Datum/date:

81224676-31x75-UPS



Abzugsrichtung



Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Handwritten signature

SP 01
81224676
1026-
20.08.12

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr.:	8403G-3A	Stoffnr./item-no:	81224676
Code-Nr./code-no.:		Mandant/client:	Weimar
Bezeichnung/name:	Primolut N 5 mg	Aufmachung/country:	VN BPH
Prägeplatte/embossing plate:		ersetzt/replaces	82825984
Rasterwinkel:			
Farbauszug/color separation:			
kontur schwarz/black			
alle Farben/all colors:			
kontur schwarz/black silber			
Version vom/version from:	Juliane Ulrich	genehmigt/approved:	Datum/date:
20.08.12 10:22:57			

40/91 BSA

<https://vnras.com/drug/>

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

R_x Thuốc bán theo đơn



PRIMOLUT-N[®]

Viên nén
Thuốc uống progestogen.

Bayer Weimar GmbH und Co. KG.

Thành phần

Hoạt chất:

1 viên Primolut-N có 5 mg norethisteron.

Tá dược:

Lactose, tinh bột ngô, magnesi stearat.

Mô tả sản phẩm

Viên nén

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.

Liều lượng và cách dùng

Nên nuốt nguyên viên thuốc với một ít nước.

Hiệu quả của Primolut-N 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).

- Xuất huyết do rối loạn chức năng:

Uống một viên Primolut - N 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 Primolut-N 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 Primolut-N. (1 viên Primolut-N 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.

BS

- Vô kinh nguyên phát và thứ phát

Chỉ tiến hành điều trị hormon cho các trường hợp vô kinh thứ phát khi được 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 thước u tuyến đại thể khi dùng estrogen liều cao trong một thời gian dài

Cần tiến hành bổ sung estrogen cho từ cung (ví dụ : 14 ngày) trước khi bắt đầu điều trị bằng Primolut-N. Sau đó uống 1 viên Primolut-N 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 Primolut-N hai 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 Primolut-N ngày 1 đến 3 lần.

- Điều kinh:

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

Liều dùng:

Uống 1 viên Primolut-N 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 ngừng 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 Primolut -N 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 dùng 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.

Chống chỉ định

Không nên dùng Primolut-N trong trường hợp xuất hiện bất kỳ hiện tượng nào dưới đây, những thông tin này được liệt kê từ các sản phẩm chỉ chứa progestogen và viên ngừa thai phối hợp. Cần dừng thuốc ngay nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào được liệt kê dưới đây trong lần đầu tiên sử dụng Primolut-N.

- Có thai hoặc nghi ngờ có thai
- Phụ nữ đang cho con bú
- Bệnh huyết khối tĩnh mạch đang tiến triển. Tiền sử hoặc hiện tại có các biến cố huyết khối/thuyên tắc huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch (như huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, nhồi máu cơ tim) hoặc tai biến mạch máu não.
- Hiện đang có hoặc trong tiền sử có bệnh về động mạch hoặc tim mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, thiếu máu cơ tim) Tiền sử hoặc hiện tại 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 động mạch hoặc tĩnh mạch.
- Tiền sử bị đau nửa đầu với các dấu hiệu thần kinh khu trú.
- Bệnh tiểu đường có liên quan đến các bệnh tim mạch.
- Tiền sử hoặc đang mắc các bệnh về gan trầm trọng cũng như các thông số đánh giá chức năng của gan chưa trở lại bình thường.
- Tiền sử hoặc hiện đang bị u gan (lành tính hoặc ác tính)
- Có hoặc nghi ngờ có các khối u phụ thuộc vào các hormon sinh dục.
- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Cảnh báo và thận trọng

Trong trường hợp xuất hiện các điều kiện hoặc các yếu tố nguy cơ được liệt kê dưới đây, 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 Primolut-N.

- **Rối loạn tuần hoàn:**

Những nghiên cứu về dịch tễ học đã cho thấy sử dụng estrogen/ progestogen uống có chứa chất ức chế rụng trứng có liên quan tới các nguy cơ ngày càng tăng lên của các bệnh nghẽn mạch huyết khối. Do đó nên lưu ý về khả năng tăng nguy cơ nghẽn mạch huyết khối đặc biệt đối với những bệnh nhân có tiền sử nghẽn mạch huyết khối.

Nhìn chung cần nhận biết các nguy cơ của nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm tiền sử cá nhân hoặc gia đình (anh chị em ruột hoặc bố mẹ từ khi còn nhỏ tuổi đã bị mắc VTE), tuổi tác, béo phì, bất động kéo dài, phẫu thuật nghiêm trọng hoặc các phẫu thuật chấn thương.

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

Cần lập tức ngừng điều trị nếu có các triệu chứng hoặc có các biểu hiện nghi ngờ của nghẽn mạch huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch.

- **Các khối u**

Người ta cũng đã ghi nhận ở một số trường hợp hiếm gặp, u gan lành tính và cực hiếm trường hợp u gan ác tính đối với những phụ nữ sử dụng hormon như hormon có chứa trong Primolut-N. Một số trường hợp cá biệt, những u này có thể đe dọa tính mạng do gây chày máu bên trong ổ bụng. Cần cân nhắc nguy cơ có khối u ở gan bằng các chẩn đoán phân biệt trong trường hợp đau vùng bụng trên trầm trọng, to gan hoặc có dấu hiệu chày máu bên trong ổ bụng đối với phụ nữ đang sử dụng Primolut-N.

- **Các tình trạng khác**

Cần theo dõi chặt chẽ đối những phụ nữ bị đái tháo đường trong thời gian điều trị.

Chứng nám da cũng có thể xuất hiện, 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 xa ánh nắng mặt trời hoặc tia cực tím trong thời gian sử dụng Primolut-N.

Những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận và ngừng uống thuốc ngay nếu có biểu hiện trầm cảm trầm trọng hơn.

- **Thăm khám y khoa**

Cần hỏi rõ đầy đủ tiền sử bệnh tật của bệnh nhân và tiến hành thăm khám phụ khoa trước khi bắt đầu hoặc trước khi tái sử dụng Primolut-N, thực hiện theo định kỳ những hướng dẫn ở mục chống chỉ định và cảnh báo, cần khám nhắc lại trong thời gian sử dụng Primolut-N. Tần suất và tính chất thăm khám này cần phải dựa vào những kinh nghiệm thực tế và áp dụng đối với từng trường hợp cụ thể tuy nhiên phải bao gồm thăm khám cổ tử cung, lâm tế bào học cổ tử cung, khám bụng, vú và huyết áp.

- **Lý do ngưng dùng thuốc ngay lập tức**

Cơn đau nửa đầu (migraine) xảy ra lần đầu hoặc nhức đầu dữ dội hay xảy ra bất thường, rối loạn giác quan đột ngột (thí dụ rối loạn thị giác hoặc thính giác), triệu chứng đầu tiên của viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc các triệu chứng thuyên tắc huyết khối (chẳng hạn đau hoặc sưng chân bất thường, đau nhói không rõ nguyên nhân khi thở hoặc ho), cảm giác đau và tức ngực, trong thời gian chờ mổ (trong 6 tuần tới), nằm bất động (sau tai nạn chẳng hạn), khởi phát vàng da, khởi phát viêm gan không vàng da, ngứa toàn thân, huyết áp tăng cao rõ rệt, có thai.

Các cảnh báo khác dựa trên sự chuyển hoá một phần của norethisteron thành ethinyestradiol

Sau khi uống, norethisteron được chuyển hoá một phần thành ethinylestradiol với liều tương đương khoảng 4-6 µg ethinylestradiol mỗi 1mg norethisteron/norethisteron acetat đường uống (xem thêm trong “Đặc tính dược động học”).

Do sự chuyển hoá một phần của norethisteron thành ethinylestradiol, việc điều trị Primolut phải dự tính đến tác động dược lý tương tự như ở các thuốc viên ngừa thai phối hợp. Do vậy các cảnh báo chung liên quan đến việc sử dụng thuốc viên ngừa thai sau đây cần được cân nhắc thêm.

- **Rối loạn tuần hoàn**



Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) là cao nhất trong năm đầu tiên sử dụng. Nguy cơ tăng lên này hiện diện khi bắt đầu lần đầu sử dụng thuốc uống tránh thai kết hợp (COCs) hoặc bắt đầu lại (sau 4 tuần hoặc khoảng nghỉ thuốc dài) cùng một loại hoặc khác loại COCs. Dữ liệu từ một nghiên cứu đoàn hệ lớn, tiền cứu với 3 nhánh gợi ý rằng nguy cơ tăng lên này chủ yếu xuất hiện trong 3 tháng đầu.

Nhìn chung nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người sử dụng COCs với estrogen liều thấp (< 50 µg ethinylestradiol) cao hơn từ 2 tới 3 lần những người không dùng COCs không mang thai và vẫn thấp hơn so với nguy cơ VTE do mang thai và sinh đẻ.

VTE có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong (trong 1-2% các ca)

VTE, biểu hiện như huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc nghẽn mạch phổi có thể xảy ra trong quá trình sử dụng tất cả các COCs.

Rất hiếm khi huyết khối được báo cáo xảy ra ở các mạch máu khác như gan, mạc treo, thận, tĩnh mạch và động mạch võng mạc hoặc não. Không có sự nhất trí quan điểm cho dù sự xuất hiện của các trường hợp này liên quan đến sử dụng COCs.

Các triệu chứng của huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) có thể bao gồm: sưng một bên chân hoặc dọc theo tĩnh mạch chân, đau hoặc tổn thương 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.

Các triệu chứng của thuyên tắc phổi (PE) bao gồm: đột nhiên thở dốc hoặc thở nhanh không rõ nguyên nhân, đột nhiên ho ra máu, đau ngực có thể tăng lên khi thở sâu, cảm giác lo lắng, chóng mặt, nhịp tim nhanh hoặc bất thường, một số triệu chứng như ho, khó thở là không rõ ràng và có thể hiểu nhầm như là các trường hợp ít nghiêm trọng khác (như nhiễm trùng đường hô hấp).

Một biến cố thuyên tắc động mạch có thể bao gồm: tổn thương mạch máu não, tắc mạch hoặc nhồi máu cơ tim (MI). Các triệu chứng tổn thương mạch máu có thể bao gồm: đột nhiên tê hoặc yếu ở mặt, tay, chân, đặc biệt là ở một bên của cơ thể. Đột nhiên nhảm lẫn, nói khó và hiểu khó. Đột ngột mất một phần hoặc hoàn toàn thị lực, song thị. Đột nhiên đi lại khó khăn, mất cân bằng hoặc phối hợp, đột nhiên như đầu nặng hoặc kéo dài không rõ nguyên nhân, mất ý thức hoặc ngất khi có hoặc không có động kinh. Các dấu hiệu khác của tắc mạch có thể bao gồm: đau, sưng, đổi màu xanh nhẹ ở đầu chi, đau bụng cấp.

Các triệu chứng của nhồi máu cơ tim có thể bao gồm: đau, khó chịu, nặng nề, áp lực, cảm giác ép hoặc nặng ngực, tay và ở dưới xương ức, khó chịu ở phần lưng, hàm, họng, cánh tay, dạ dày; đầy bụng, khó tiêu, cảm giác nghẹt thở; đổ mồ hôi, buồn nôn, nôn, chóng mặt, suy yếu, lo lắng, khó thở, tim đập nhanh hoặc không đều.

Các trường hợp thuyên tắc động mạch có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong.

Sự tăng nguy cơ này có thể cao hơn sự cộng dồn nguy cơ đơn thuần của 1 yếu tố. Không nên kê toa một COC nếu đánh giá lợi ích và nguy cơ không thuận lợi. (xem phần "Chống chỉ định"). Nguy cơ của các trường hợp thuyên tắc động mạch, tĩnh mạch/ biến cố thuyên tắc huyết khối 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 (ví dụ như thuyên tắc huyết khối động mạch, tĩnh mạch ở anh chị em ruột, bố mẹ ở tuổi tương đối trẻ). Nếu khuynh hướng di truyền được biết đến hoặc nghi ngờ thì người phụ nữ nên được chỉ dẫn tới chuyên khoa để được tư vấn trước khi quyết định sử dụng COC.
- Bất động lâu dài, phẫu thuật lớn, bất cứ cuộc phẫu thuật ở chân, hoặc các tổn thương lớn. Trong những trường hợp này nên ngừng sử dụng thuốc (nếu phẫu thuật chương trình thì nên ngưng thuốc trước 4 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 van tim
- Rung nhĩ

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

Các trường hợp bệnh lý khác đi kèm với tai biến tuần hoàn ngoại ý bao gồm: Đái tháo đường, Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tăng ure máu do tán huyết, viêm ruột mãn tính (bệnh Crohn's hoặc viêm loét đại tràng) và bệnh hồng cầu hình liềm.

Tăng tần suất và mức độ nặng của các cơn đau nửa đầu trong quá trình sử dụng COC (có thể là tiền triệu của tai biến mạch máu não) cũng có thể là 1 lý do để ngừng ngay lập tức COC.

Khi phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, các bác sỹ nên lưu ý việc điều trị đầy đủ tình trạng mà có thể giảm thiểu các nguy cơ huyết khối và cũng nên lưu ý rằng nguy cơ huyết khối liên quan với thai kỳ cao hơn nguy cơ huyết khối liên quan với COCs liều thấp (<0,05 mg ethinylestradiol)

- **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 chỉ ra rằng quá trình sử dụng lâu dài COCs có thể góp phần tăng thêm 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 rào cản.

Một phân tích gộp từ 54 nghiên cứu dịch tễ báo cáo rằng có sự tăng nhẹ nguy cơ tương đối của ung thư vú (RR = 1,24) trong những phụ nữ hiện đang sử dụng COCs. Nguy cơ quá mức dần dần biến mất trong thời gian 10 năm sau khi ngừng sử dụng COCs. Bởi vì ung thư vú là rất hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, số lượng ung thư quá mức được chẩn đoán ở những người gần đây và đang sử dụng COCs là nhỏ so với nguy cơ ung thư vú nói chung. Các nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng về nguyên nhân. Cách ghi nhận tăng nguy cơ ung thư vú có thể do ở những người sử dụng COC được chẩn đoán sớm hơn, hoặc do các tác dụng sinh học của COCs 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 dùng COC.

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

- **Các tình trạng khác**

Tăng huyết áp tăng nhẹ đã được báo cáo trên những phụ nữ uống COCs, nhưng hiếm khi thấy sự gia tăng trên lâm sàng. Tuy vậy, nếu tăng huyết áp có ý nghĩa lâm sàng kéo dài trong khi dùng COC, thì bác sỹ cần thận trọng ngưng dùng COC và điều trị tăng huyết áp. Khi thích hợp, có thể dùng lại COC nếu có thể đạt được trị số huyết áp bình thường bằng điều trị tăng huyết áp.

Các bệnh sau đây được báo cáo xảy ra hoặc diễn tiến xấu đi trong khi có thai và người sử dụng COC, nhưng chưa có bằng chứng dứt khoát về sự kết hợp với sử dụng COC: bệnh vàng da và/hoặc ngứa có liên quan tới tắc mật; sự hình thành sỏi mật; rối loạn chuyển hóa porphyrin, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tăng ure huyết do tán huyết, mùa giết Sydenham, Herpes sinh dục; giảm thính lực do xốp xơ tai.

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

Các rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính đòi hỏi phải ngưng sử dụng COC cho tới khi các chức năng gan trở lại bình thường. Bệnh vàng da tắc mật đã xảy ra lần đầu trong 3 tháng đầu của thai kỳ hoặc trong khi sử dụng các steroid sinh dục trước đây đòi hỏi phải ngưng sử dụng COCs.

Bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng có liên quan tới sử dụng COCs

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tương tác thuốc có thể làm tăng sự thanh thải của các hormon sinh dục và dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị. Điều này được chứng minh khi điều trị dài ngày bằng các thuốc tác động lên men gan (bao gồm phenytoin, barbiturates, primidon, carbamazepin, rifampicin, oxcarbazepin, St. Johns wort và rifabutin); griseofulvin cũng thuộc nhóm nghi vấn.

Progestogens có thể tương tác với chất chuyển hóa của một số thuốc khác. Do vậy, nồng độ của thuốc trong huyết thanh và trong các mô cũng có thể bị ảnh hưởng (ví dụ Cyclosporin).

Lưu ý: Cần lưu ý đến các thông tin của các thuốc dùng đồng thời để xác định các nguy cơ gây tương tác thuốc.

- Tương tác với các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng:

Sử dụng các progestogen có thể ảnh hưởng tới kết quả của các xét nghiệm, bao gồm các chỉ số sinh hóa của gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và chức năng thận, hàm lượng của các protein (chất vận chuyển) trong huyết tương như các globulin gắn kết với Corticosteroids và thành phần Lipid/ Lipoprotein, các chỉ số chuyển hoá Carbonhydrat, chỉ số về đông máu và chảy máu. Những thay đổi này thường nằm trong những giới hạn cho phép của các xét nghiệm này.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

Không dùng Primolut-N trong thời gian mang thai.
Không nên dùng Primolut-N trong thời gian đang cho con bú.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có

Tác dụng ngoại ý

Các tác dụng ngoại ý thường xảy ra trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu sử dụng các chế phẩm Primolut, và giảm đi trong quá trình điều trị. Đề bổ sung cho các tác dụng ngoại ý trong mục “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng”, bảng “các tác dụng ngoại ý” dưới đây được người dùng Primolut báo cáo khi sử dụng, mặc dù mối liên hệ nhân quả có thể không chắc chắn.

Bảng dưới đây ghi nhận các tác dụng ngoại ý được báo cáo theo MedDRA, phân loại theo bộ phận cơ thể (MedDRA SOCs). Tần xuất xuất hiện dựa vào các tỉ lệ được các báo cáo qua kinh nghiệm sử dụng hậu mãi và qua các y văn:

Bộ phận cơ thể	Rất thường gặp ≥ 1/10	Thường gặp ≥ 1/100 đến <1/10	Không thường gặp ≥1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10.000 đến <1/1000	Rất hiếm <1/10000
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng quá mẫn	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu	Đau nửa đầu Migrain		
Rối loạn về mắt					Rối loạn thị giác
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất					Khó thở
Rối loạn hệ tiêu hoá		Buồn nôn			
Rối loạn về da và tổ chức dưới da				Mẩn ngứa, phát ban	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Chảy máu tử cung/ âm đạo bất thường bao gồm xuất huyết dạng chấm*, thiếu kinh *	Vô kinh*			
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng		Phù			

*: Trong chỉ định lạc nội mạc tử cung

Phần lớn thuật ngữ MedDRA được sử dụng để mô tả một phản ứng ngoại ý hoặc từ đồng nghĩa hoặc các tình trạng có liên quan.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều

Các nghiên cứu về độc tính cấp diễn trên động vật không cho thấy nguy cơ gây nên các tác dụng ngoại ý cấp tính khi sử dụng quá liều điều trị thông thường hàng ngày.

Đặc điểm dược lý học

Đặc điểm dược lực học

Nhóm dược điều trị: Progestogen

(ATC): G03DC02

Norethisteron là một progestogen mạnh. Sự thay đổi hoàn toàn của nội mạc tử cung từ giai đoạn tăng sinh sang giai đoạn bài tiết có thể đạt được ở những phụ nữ cường estrogen với liều norethisteron uống là 100-150 mg mỗi chu kỳ. Các tác động progestogen của norethisteron ở nội mạc tử cung là các tác động cơ bản của việc điều trị Primolut-N cho rối loạn kinh nguyệt, vô kinh nguyên phát và thứ phát, lạc nội mạc tử cung.

Sự ức chế bài tiết hormon Gonadotropin và sự ức chế phóng noãn cũng có thể đạt được khi sử dụng 0,5 mg norethisteron hàng ngày. Tác dụng tích cực của Primolut-N trong điều trị các triệu chứng tiền hành kinh có thể thấy trong sự ngăn chặn chức năng của buồng trứng.

Dựa trên các tác dụng ổn định của norethisteron ở nội mạc tử cung, Primolut-N có thể được sử dụng làm thay đổi thời điểm hành kinh.

Cũng giống như progesteron, norethisteron có thể sinh nhiệt và thay đổi thân nhiệt của cơ thể.

Đặc điểm dược động học

Hấp thu

Norethisteron dùng theo đường uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh ở khoảng 16ng/ml đạt được trong khoảng 1,5 giờ sau khi uống 1 viên Primolut-N. Do tác dụng chuyển hoá ban đầu rõ rệt, sinh khả dụng của norethisteron sau một liều uống đạt được khoảng 64%.

Phân bố:

Norethisteron gắn kết với Albumin trong huyết tương và Globulin gắn kết với hormon giới tính (SHBG). Chỉ khoảng 3-4% tổng số nồng độ thuốc trong huyết tương không chứa steroid, chỉ khoảng 35% gắn kết với SHBG và 61% gắn kết với albumin. Thể tích phân bố của norethisteron là $4,4 \pm 1,31$ /kg. Sau khi dùng liều thuốc uống, thời gian và nồng độ của thuốc trong huyết tương được phân chia theo hai giai đoạn. Thời gian bán hủy của hai giai đoạn tương ứng là 1-2 và 5-13 giờ.

Norethisteron được chuyển hoá vào sữa mẹ và nồng độ thuốc trong sữa mẹ khoảng 10% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh ở phụ nữ mới sinh con, dù sử dụng thuốc theo đường dùng nào. Dựa trên nồng độ thuốc cao nhất ở phụ nữ sinh con là khoảng 16ng/ml và với lượng sữa sản sinh ra khoảng 600ml/ngày, nồng độ thuốc cao nhất khoảng 1µg (0,02% liều sử dụng cho phụ nữ sinh con) có thể ảnh hưởng tới trẻ sơ sinh.

Chuyển hoá:

Norethisteron được chuyển hoá chủ yếu qua quá trình bão hòa cầu nối đôi của vòng A và khử nhóm 3-keto thành nhóm hydroxyl bằng cách kết hợp tương ứng với gốc sulfat và glucuronid. Một vài chất chuyển hoá này được đào thải khá chậm khỏi huyết tương, với thời gian bán thải khoảng 67 giờ. Do vậy, khi điều trị lâu dài với norethisteron theo đường uống hàng ngày, những chất chuyển hóa này được tích lũy trong huyết tương.

Ở người, norethisteron được chuyển hoá một phần thành ethinylestradiol sau liều uống norethisteron hoặc norethisteron acetat, với liều tương đương khoảng 4-6 µg ethinylestradiol mỗi 1mg norethisteron/norethisteron acetat.

Đào thải

Norethisteron không được bài tiết ở dạng không đổi trong một phạm vi lớn. Vòng A giảm chủ yếu và chuyển hoá hydroxyl cũng như các tiếp hợp của nó (glucuronides and sulfates) được bài tiết thông qua nước tiểu và phân với tỉ lệ khoảng 7:3. Khối lượng chuyển hoá bài tiết qua thận được đào thải trong khoảng 24h với thời gian bán thải khoảng 19h.

Tính bền vững:

Trong thời gian sử dụng nhiều liều dùng với norethisteron, khả năng tích tụ thuốc không xảy ra bởi vì thời gian bán hủy của thuốc khá ngắn. Tuy nhiên, dolượng globulin gắn kết với hormon sinh dục

(SHBG) do thuốc như ethinylestradiol được sử dụng đồng thời tăng lên, nồng độ norethisteron trong huyết tương có thể tăng vì có sự gắn kết của norethisteron với SHBG.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Không có các dữ liệu lâm sàng về norethisteron hoặc hợp chất ester của nó cho thấy nguy cơ đặc biệt trên các nghiên cứu thông thường khi dùng nhắc lại liều gây độc, nhiễm độc gen và nguy cơ gây ung thư cũng không được đề cập trong các tài liệu liên quan. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các hormon sinh dục có thể kích thích sự phát triển của các mô và khối u phụ thuộc hormon.

Các nghiên cứu về độc tính trên hệ sinh sản cho thấy nguy cơ biến đổi giới tính của bào thai khi sử dụng thuốc liều cao trong giai đoạn phát triển của bộ phận sinh dục ngoài. Các nghiên cứu dịch tễ học cũng cho thấy tác dụng này cũng có liên quan đến con người khi dùng liều cao. Cần ghi nhận rằng Primolut N có thể gây nên các dấu hiệu nam hóa ở các bào thai nữ nếu sử dụng thuốc trong giai đoạn nhạy cảm với hormon của thời kỳ định hình giới tính (kể từ ngày 45 của thai kỳ). Ngoài tình trạng đó không nhận thấy có dấu hiệu nào cho thấy nguy cơ gây quái thai từ các nghiên cứu này.

Hạn dùng

60 tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

*Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ*

Sản xuất bởi:

Bayer Weimar GmbH und Co. KG.

Doebereinerstrasse 20, Weimar, D-99427, CHLB Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 29/11/2011

te Ltd

ioor



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng