

# 諾莉娜 錠 5 毫克

Norina Tablets 5mg



085004

## 【成分】

每錠中含有

Norethisterone Acetate.....5mg

## 【劑型】

錠劑

## 【適應症】

須黃體荷爾蒙治療之婦科疾患，機能不全性子宮出血及其復發之預防。

## 【說明】

機能不全性出血、原發性和繼發性無月經、經前症狀、乳腺病、調整月經時間、子宮內膜異位。

## 【用法・用量】

本藥須由醫師處方使用。

開始使用 norethisterone 前必須作徹底的全身健康檢查和婦科檢查（包括乳房及子宮頸抹片），而且必須在沒有懷孕之情況下才可使用本品。

做為一種防範措施，長期使用 norethisterone 治療的婦女應約每六個月定期做對照檢查。

本品應以適量液體整粒吞服。

除非醫師另有處方指示，本品請依照下列劑量使用。

### 1. 機能不全性出血

每天兩次，每次一錠，連續 10 天，可使與器官性損害無關聯之子宮出血在 1-4 天內止血。若干個別案例，在開始服藥後的最初幾天內可減少出血情況，但一直要到 5-7 天後才會停止出血。為了使治療成功，必須繼續規則的服用本品，甚至在停止出血後仍繼續服用（直到服用總數達 20 錠本品為止）。

停止治療後約 2-4 天會有類似正常月經的消退性出血。

#### (1) 服藥期間微量出血時

停止出血的初期偶爾仍可能有微量出血，此情況下不可中斷服藥。

#### (2) 不能停止之出血，大量突破性出血

如果規律的服藥後仍不能停止出血，則必須考慮是器官問題。那時大都需要作更進一步的措施，因此必須告知醫師。以上措施同樣適用於服藥期間初期止血後再度復發嚴重出血的病例。

#### (3) 預防復發

為預防機能不全性出血，我們建議於接下來預期的三次月經週期以本品作預防性治療，例如：於週期的第 19-26 天（週期的第一天 = 上次月經出血的第一天）每天服用二次，每次一錠。在服完最後一粒藥後的數天內會出現消退性出血。

只有醫師可決定是否需要這些測算。醫師則是以基礎體溫的變化來決定，故每天測量基礎體溫是必須的。

### 2. 原發性和繼發性無月經

繼發性無月經的荷爾蒙治療應於最後一次月經後最初的 8 週內投藥。為了誘導類似月經的出血，於使用本品前應先投與一種動情素（例如：“Estradiol Valerate Injection 10mg”）。

然而在開始治療前應先排除雌激素腦下腺腫瘤的存在，因根據現今的知識，若長期暴露於高劑量的動情激素下，不能排除使巨腺瘤變大的可能。

#### (1) 開始治療

在開始的第一天肌肉注射 Estradiol Valerate Injection 10mg 2 安瓿，第 14 天再肌肉注射 Estradiol Valerate Injection 10mg 1 安瓿，然後從第 19 到第 26 天服用本品，每天二次，每次一錠，約在第 28 天會發生消退性出血。

#### (2) 繼續治療（至少延續 2-3 週期）

在人為月經的第 6 天和（第 16 天各肌肉注射 Estradiol Valerate Injection 10mg 1 安瓿，然後從第 19 天到第 26 天每天服用本品一錠（月經出血的第一天 = 月經週期的第一天）。

例外：可以確切的預期動情激素產量不足的病患（性腺發育不良的原發性無月經症）。

#### 請注意：

治療期間不可懷孕，應採用非荷爾蒙避孕措施（過期推算法與基礎體溫法除外）。如果在治療期間（依上列服用方法）約二十八天間隔沒有出現消退性出血，即使有避孕也應考慮是否懷孕，必須中斷治療甚至診斷確認未懷孕為止。

### 3. 經前症候群、乳腺病

經前症狀，如：頭痛、情緒抑鬱、水滯留、乳房緊脹感等，於月經週期的第 19 天至第 26 天，每天一或二次，每次服用本品 1 錠，得以解除或減緩症狀。

於“原發性和繼發性無月經”章節下“請注意”欄的內容亦適用於本適應症。

### 4. 調整月經時間

特殊的情況下需要時，每月的月經可調前或延後。然而以黃體素-動情素混合劑將月經提前絕對是較好的選擇，因為可由抑制排卵而排除懷孕的可能性。相反的，若想用本品來延後月經因必須排除懷孕可能，

但在開始使用本品時以目前的驗孕方法尚未能確定是否懷孕，故此法只限用於不可能在該週期初期懷孕的病人。

劑量：

在下次月經來潮前 3 天開始服用，每天 2 次，每次 1 錠，不超過 10-14 天。停藥後 2-3 天會發生月經出血。如果沒有發生應去請教醫師。

### 5. 子宮內膜異位

治療自週期的第 5 天開始，每天 2 次，每次 1 錠。如果出現點狀出血，則增加為每天 2 次，每次 2 錠。當出血停止時再恢復到先前的劑量。治療期間至少 4-6 個月。治療期間不會發生排卵和月經。荷爾蒙治療停止後會出現消退性出血。

## 【禁忌】(依文獻記載)

發生下列任一情況時都不應使用本品，若是在使用本品期間出現以下情況，應立即停止使用本製劑。

### ● 已知或懷疑懷孕

### ● 哺乳

● 現有或曾有靜脈或動脈血栓 / 血栓性栓塞事件病史（例如：深層靜脈血栓、肺栓塞、心肌梗塞）或腦血管意外

● 現有或曾有血栓症（短暫性腦缺血發作、心絞痛）的前兆

● 靜脈或動脈血栓症的高風險族群（參見“特殊警語及使用注意事項”）

● 曾有局部神經症狀之偏頭痛的病史

● 患有會影響血管的糖尿病

● 現在或過去曾患有嚴重的肝臟疾病，且肝功能數值尚未回復正常

● 現在或過去曾患有肝臟腫瘤（良性或惡性）

● 已知或懷疑患有荷爾蒙依賴性惡性腫瘤

● 對有效成分或任一種賦形劑過敏

## 【特殊警語及使用注意事項】(依文獻記載)

若出現下列任一情況 / 危險因子，或正在惡化中，應在開始或繼續使用本品之前，先進行各自的風險-效益分析。

### ● 循環異常

流行病學調查的結論是，使用含有排卵抑制劑的口服動情素 / 黃體素，會提高血栓性栓塞症的發生率，因此，每個使用者都應該小心血栓性栓塞症風險增加的可能性，尤其是有血栓性栓塞症病史的患者。

一般認定的靜脈血栓性栓塞症 (VTE) 的風險因子包括：具個人史或家族史（兄弟姊妹或父母親有一人在年輕時就罹患血栓性栓塞症）、年齡、肥胖、長期臥床、大手術或大創傷。

同時必須考量產後血栓性栓塞症的風險也會增加。

若有或懷疑有動脈或靜脈血栓事件的症狀，應立即停止治療。

### ● 腫瘤

有報告指出，使用荷爾蒙物質，例如本品所含的其中一種物質，在罕見情況下會產生良性的肝臟腫瘤，或非常罕見的惡性肝臟腫瘤，甚至在一些零星的病例上，曾發現這些腫瘤會造成致命的腹內出血。

### ● 其他

罹患糖尿病的患者必須進行嚴格的醫療監督。

偶爾可能會出現黃褐斑 (chloasma)，尤其是有妊娠性黃褐斑病史的婦女，因此有黃褐斑傾向的女性在服用本品期間，要避免曝曬在陽光或紫外線下。

應特別小心觀察有精神憂鬱症病史的病患，當憂鬱症復發至嚴重程度時即應停藥。

## 【應立即停藥的原因】(依文獻記載)

第一次發生偏頭痛或經常發生不尋常嚴重的頭痛、突然的感知異常、血栓性靜脈炎或血栓性栓塞症的初次表徵、胸部感覺疼痛或緊繃、等待手術間（前 6 週）、臥床、開始有黃疸、開始有無黃疸型肝炎、全身發癢、血壓顯著升高、懷孕。

根據 **Norethisterone** 會部分代謝成 **ethinylstradiol** 的額外警語

Norethisterone 口服給予後會部分代謝成 ethinylstradiol。口服每 1mg norethisterone/ norethisterone acetate 後會產生相當於 4-6µg 的 ethinylstradiol。

由於 norethisterone 會部分轉換成 ethinylstradiol，給予 Primolut Nor 被預期會產生相似於複合型口服避孕藥 (COCs) 的藥理作用。因此，下列和複合型口服避孕藥 (COCs) 相關的一般性警語也應該被考量：

### 循環障礙

在使用第一年期間，靜脈血栓性栓塞症 (VTE) 風險是最高的。在開始服用口服避孕藥或重新（在四週以上的無服藥間期後）服用相同或不同的口服避孕藥後，會有風險提高的現象。來自一項大型、前瞻性、三組的試驗顯示主要在開始服用的前三個月風險會提高。

整體而言，低劑量雌激素 (<50 µg ethinylestradiol) 口服避孕藥使用者的靜脈血栓性栓塞症風險是未使用口服避孕藥且未懷孕者的二倍至三倍，而仍然低於懷孕和分娩的相關風險。

靜脈血栓性栓塞症 (VTE) 可能會危及生命或致命（約佔案例的 1-2 %）。

在使用任何口服避孕藥期間均可能出現靜脈血栓性栓塞症，像是深層靜脈血栓和 / 或肺栓塞。

關於口服避孕藥使用者，曾有發生在其他血管的血栓通報案例，例如：肝臟、腸繫膜、腎臟、腦部或視網膜靜脈和動脈，但極為罕見。這些事件的發生是否與使用口服避孕藥有關，意見未有一致。

深層靜脈血栓 (DVT) 症狀包括：單側足部或沿著足部靜脈的腫脹；只有在站立或行走時才會感覺足部疼痛或壓痛，患者足部的灼熱感上升；足部發紅或皮膚變色。

肺栓塞 (PE) 症狀包括：突發性莫名的呼吸短促；突發性咳嗽，且可能會咳血；深呼吸時劇烈胸痛現象增加；焦慮感；嚴重頭暈腳輕或暈眩；心跳快速或不規律。某些症狀（例如：“呼吸短促”、“咳嗽”）不具特异性，可能會誤判為一般或較不嚴重事件（例如：上呼吸道感染）。

動脈血栓性栓塞事件可包括腦血管事件、血管阻塞或心肌梗塞 (MI)。腦血管事件的症狀包括：臉部、手部或足部突然

麻木或無力，特別會發生在身體的單側；突然意識紊亂、說話或理解困難；突然單眼或雙眼視物有困難；突然行走困難、暈眩、失去平衡感或協調性；莫名的突發性嚴重或持續頭痛；失去意識或昏厥伴隨或未伴隨痙攣。其他血管阻塞徵象包括：四肢突然感到疼痛、腫脹且帶有些許藍色；腹部急症。

心肌梗塞 (MI) 症狀包括：疼痛、不適、壓力、沉重感、胸部、臀部、臀部或胸骨下有緊縮或充脹感；不適感散佈到背部、下巴、喉嚨、臀部、胃部；有飽脹、消化不良或窒息感；盜汗、噁心、嘔吐或暈眩；極度無力、焦慮或呼吸短促；心跳快速或不規律。動脈血栓栓塞性事件可能會危及生命或致命。

當女性有合併多項血栓症風險因子，或在各別的風險因子有較大的嚴重度，應該考量增加血栓症風險加成的可能性。所增加的風險可能大於個別風險因子的累積風險。複合型口服避孕藥不應該處方在不符合風險效益評估的情況。

（參見“禁忌症”）

下列因素會提高靜脈或動脈血栓 / 血栓性栓塞症或腦血管意外的風險性：

- 年齡
- 肥胖 (BMI 身體質量指數超過 30 kg/m²)
- 有家族病史（兄弟姊妹或父母曾在相當年輕時罹患靜脈或動脈血栓性栓塞症）；如果婦女已知或懷疑有先天遺傳因子時應在決定使用口服避孕藥前諮詢專家之意見
- 長期不能活動、大手術、任何腿部的手術或重大創傷，在這些情況下建議停用口服避孕藥（某些特定的手術須在至少四週前停藥），並於完全恢復行動後二週才可再繼續使用
- 抽煙（抽越多且年紀越大風險性越高，尤其是超過 35 歲的婦女）
- 脂蛋白異常血症 (Dyslipoproteinemia)
- 高血壓
- 偏頭痛
- 瓣膜性心臟病
- 心房纖維性顫動

目前對靜脈曲張及表層栓塞性靜脈炎在靜脈血栓性栓塞症中所扮演的可能角色尚無一致的定論。

其他與循環不良有關的醫學症狀包括糖尿病、全身性紅斑狼瘡、溶血性尿毒症候群、慢性腸炎（克隆氏疾病或潰瘍性結腸炎）及鐮刀型細胞貧血症等。

在口服避孕藥使用期間發生偏頭痛的頻率或嚴重程度增高時（這可能是腦血管疾病的前兆）可能必須立刻停止使用口服避孕藥。

先天或後天靜脈或動脈血栓體質生化因子指標包括活化蛋白 C(APC) 抗性、高同半胱胺酸血症、抗凝血酶 III 缺乏、蛋白質 C 缺乏、蛋白質 S 缺乏、抗磷脂質抗體（抗心磷脂抗體、狼瘡抗凝血劑）。

在考量風險 / 效益時，醫師應針對病情進行適當治療以降低血栓相關風險，以及考量懷孕相關風險高於低劑量口服避孕藥 (<0.05 mg ethinylestradiol) 相關風險狀況。

- 腫瘤

人類乳突狀瘤病毒 (HPV) 的持續感染是引發子宮頸癌的首要風險因素。某些流行病學報告提到長期使用口服避孕藥可能進一步增高罹患子宮頸癌的風險。但是因有像是子宮頸癌篩檢及使用阻隔式避孕方法的性行為等因素所混淆，口服避孕藥在此方面的影響程度持續受到爭議。

由 54 篇流行病學研究的統合分析 (meta-analysis) 報告提到目前使用口服避孕藥的婦女被診斷出乳癌的相對危險性有輕微的上升 (relative risk; RR=1.24)。此現象會在停藥十年內逐漸消失。因為 40 歲以下的婦女罕有乳癌發生，於正使用及剛使用過口服避孕藥的婦女中診斷出乳癌的數目相對於乳癌發生總數是很小的，這些研究並不足以提供因果證據。所觀察到危險性的增加可能是口服避孕藥使用者提早診斷出乳癌，口服避孕藥的生理效應或兩者合併的結果，曾使用口服避孕藥者診斷出的乳癌臨床上比未曾使用者傾向屬較初期病情。

惡性腫瘤可能會危及生命或致命。

- 其他情形

雖然許多使用複合型口服避孕藥的婦女血壓會略為增高，臨床上有意義的增加卻很少。

雖然如此，使用複合型口服避孕藥期間持續有臨床上顯著的高血壓症狀時，為了謹慎起見，醫師應停用複合型口服避孕藥並治療高血壓。如果高血壓治療令恢復正常血壓值時，適當的情況下可考慮恢復口服避孕藥的使用。

在懷孕及使用複合型口服避孕藥時曾有報導會令下列情況發生或使病情變壞，但其與口服避孕藥使用間的因果關係尚無定論：與膽汁滯留相關的黃疸和 / 或搔癢；膽結石形成；紫腎症；全身性紅斑性狼瘡；溶血性尿毒症；薛登漢氏舞蹈病 (Sydenham's chorea)；妊娠疱疹；耳硬化症造成的聽力喪失等。

有遺傳性血管水腫之婦女，外源性的雌激素可能會誘發或加重血管水腫症狀。

急性或慢性的肝功能障礙時可能需要停用複合型口服避孕藥直到肝功能指數恢復正常。懷孕時或使用性荷爾蒙而首度出現的膽汁鬱滯型黃疸復發時，必須停止口服避孕藥的使用。曾有報導克隆氏疾病與潰瘍性結腸炎與口服避孕藥的使用有關。

【與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用】（依文獻記載）

藥物的交互作用會造成性荷爾蒙的廓清率增加，而降低療效，此現象目前已在許多肝臟酵素誘導劑中獲得證實（包括：phenytoin、barbiturates、primidone、carbamazepin、rifampicin、oxcarbazepine、St. John's wort 和 rifabutin），且 griseofulvin 也應列入懷疑之列。

黃體素可能會干擾其他藥物的代謝，同時也可能會影響血漿和組織濃度（例如：cyclosporin）。

注意：應參考合併用藥的處方資料，以判斷可能的交互作用。

【檢驗室檢驗】（依文獻記載）

使用黃體素可能會影響某些檢驗結果。

【懷孕和授乳】（依文獻記載）

懷孕期間禁止使用本品。

授乳期間不能使用本品。

【對開車或使用機械能力的影響】（依文獻記載）

不明。

【不良反應】（依文獻記載）

在開始服用本品製劑最初的數月中比較常發生不良反應，但在治療期間會逐漸消退。除了「特殊警語及使用注意事項」一節所列的不良反應外，本品製劑的使用者也曾回報下列不良反應，但不一定都能確定其發生的相關原因。

下表所列為 MedDRA 系統器官分類 (MedDRA SOCs) 的不良反應報告，其頻率是根據上市後經驗和文獻的報告率而定。

系統器官分類	非常常見 >=1/10	常見 >=1/100 到 <1/10	不常見 >=1/1,000 到 <1/100	罕見 >=1/10,000 到 1/1,000	非常罕見 <1/10,000
免疫系統異常				過敏反應	
神經系統異常		頭痛	偏頭痛		
眼睛異常					視覺干擾
呼吸、胸腔和縱膈異常					呼吸困難
胃腸異常		噁心			
皮膚和皮下組織異常				蕁麻疹 皮疹	
生殖系統和乳房異常	子宮 / 陰道出血，包括點狀出血*、月經量減少	無月經*			
全身性異常和使用部位情況		水腫			

\* 於子宮內膜異位適應症中

某些反應及其同義詞和相關的症狀，係以最適當的 MedDRA 詞彙描述。

【藥物過量】（依文獻記載）

在使用 norethisterone acetate 的動物急性毒性研究中顯示，每日意外服用數倍的治療劑量時，不會產生急性不良反應的危險性。

【臨床前安全性數據】（依文獻記載）

根據未在其他相關小節中提過的重覆劑量毒性、基因毒性和致癌可能性等傳統研究中的非臨床數據顯示，norethisterone 或其酯化物對人類沒有特定的風險性，但應切記，性荷爾蒙可能會刺激荷爾蒙依賴性組織和腫瘤的生長。生殖毒性研究顯示，於外生殖器官發育時給予高劑量藥物，會有女胎男性化的風險，根據流行病學研究顯示人類接受的劑量較高時即會出現相關的反應，因此我們必須聲明，如果在體細胞性別分化的荷爾蒙敏感期（從懷孕的第 45 天起）給予本品，可能會誘發女胎男性化的現象，除此之外，在這些研究中並未顯示出會導致畸胎的作用。

【藥品特性】

- 配伍禁忌：無
- 有效期間：請參考外盒標示
- 使用 / 操作指導：無

【貯存】

請保存放於 25°C 及兒童伸手不及之處。

【賦形劑】

Lactose Monohydrate, Corn Starch, Povidone K-30, Talc, Magnesium Stearate.

【包裝】

4-1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

G-11316

衛署藥製字第 056321 號

## 健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號

製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

製造廠址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號

SLT0850H