

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



Qlaira

Viên nén bao phim



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ

Thành phần công thức thuốc

Hoạt chất:

Mỗi hộp dạng vỉ chứa 1 vỉ theo trình tự chu kỳ (28 viên nén bao phim) chứa hoạt chất theo thứ tự sau:

2 viên nén bao màu vàng thẫm, mỗi viên chứa 3mg estradiol valerate

5 viên nén bao màu đỏ vừa, mỗi viên chứa 2mg estradiol valerate và 2mg dienogest

17 viên nén bao màu vàng nhạt, mỗi viên chứa 2mg estradiol valerate và 3mg dienogest

2 viên nén bao màu đỏ thẫm, mỗi viên chứa 1mg estradiol valerate

2 viên nén bao màu trắng không chứa hoạt chất

Tá dược:

Viên nén bao chứa hoạt chất: lactose monohydrat, tinh bột ngô, tinh bột ngô tiền geletin hóa, povidon 25, magnesium stearate, hypromellose 5 cP, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, sắt oxit vàng, và/hoặc sắt oxit đỏ.

Viên nén bao không chứa hoạt chất: lactose monohydrat, tinh bột ngô, povidon 25, magnesium stearat, hypromellose 5 cP, talc, titanium dioxiđ.

Dạng bào chế

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao chứa hoạt chất màu vàng sẫm, hình tròn và hai mặt lõm, một mặt đánh dấu chữ "DD" trong một hình lục giác đều.

Viên nén bao chứa hoạt chất màu đỏ vừa, hình tròn và hai mặt lõm, một mặt đánh dấu chữ "DJ" trong một hình lục giác đều.

Viên nén bao chứa hoạt chất màu vàng nhạt, hình tròn và hai mặt lõm, một mặt đánh dấu chữ "DH" trong một hình lục giác đều.

Viên nén bao chứa hoạt chất màu đỏ sẫm, hình tròn và hai mặt lõm, một mặt đánh dấu chữ "DN" trong một hình lục giác đều.

Viên nén bao không chứa hoạt chất màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt đánh dấu chữ "DT" trong một hình lục giác đều.



Chỉ định

Thuốc tránh thai đường uống

Điều trị trên phụ nữ chảy máu kinh nguyệt nhiều không phải do nguyên nhân thực thể và lựa chọn dùng biện pháp tránh thai đường uống.

Khi quyết định kê đơn Qlaira nên cân nhắc đến các yếu tố nguy cơ hiện tại của từng phụ nữ, đặc biệt là các yếu tố nguy cơ gây thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và so sánh nguy cơ mắc VTE khi dùng Qlaira với các thuốc tránh thai chứa hormon kết hợp (CHC) khác (xem các mục "*Chống chỉ định*" và "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Dùng đường uống

Phác đồ liều

Cách dùng Qlaira

Phải uống các viên nén bao theo thứ tự được chỉ dẫn trên bao bì mỗi ngày, vào cùng một khoảng thời gian, với một ít chất lỏng nếu cần thiết. Uống thuốc liên tục. Mỗi ngày dùng 1 viên nén bao trong 28 ngày liên tục. Bắt đầu dùng mỗi hộp tiếp theo vào ngày sau ngày dùng viên nén bao cuối cùng của hộp thuốc theo lịch chu kỳ trước đó. Ra máu do ngừng thuốc thường bắt đầu trong khi dùng viên nén bao cuối cùng của một hộp thuốc và có thể chưa kết thúc trước khi bắt đầu hộp tiếp theo. Ở một số phụ nữ, ra máu bắt đầu sau khi dùng viên thuốc đầu tiên của hộp thuốc mới.

Cách bắt đầu dùng Qlaira

Không dùng thuốc tránh thai chứa hormon trước đó (trong tháng vừa qua)

Phải bắt đầu dùng thuốc vào ngày đầu tiên của chu kỳ tự nhiên của người phụ nữ (tức là ngày đầu tiên ra máu kinh nguyệt).

Đổi từ một thuốc tránh thai chứa hormon kết hợp (thuốc tránh thai dạng uống kết hợp/COC), vòng âm đạo hoặc miếng dán qua da

Phụ nữ cần bắt đầu Qlaira vào ngày sau ngày dùng viên nén bao chứa hoạt chất cuối cùng (viên nén bao cuối cùng chứa chất có hoạt tính) của COC trước đó. Trong trường hợp dùng vòng âm đạo hoặc miếng dán qua da, phụ nữ cần bắt đầu dùng Qlaira vào ngày tháo vòng hoặc miếng dán.

• Đổi từ phương pháp chỉ chứa progestogen (thuốc viên, thuốc tiêm, que cấy chỉ chứa progestogen) hoặc từ dụng cụ tử cung (IUS) giải phóng progestogen

Phụ nữ có thể chuyển từ thuốc viên chỉ chứa progestogen vào bất kỳ ngày nào (chuyển từ que cấy hoặc IUS vào ngày tháo dụng cụ, chuyển từ thuốc tiêm vào ngày đến hạn lần tiêm tiếp theo), nhưng trong tất cả trường hợp này, họ cần được khuyên dùng thêm một biện pháp rào cản trong **9 ngày** đầu tiên dùng viên nén bao.

• Sau khi ngừng thai kỳ trong tam cá nguyệt thứ nhất

Phụ nữ có thể bắt đầu ngay lập tức. Khi làm như vậy thì không cần áp dụng biện pháp tránh thai nào khác.

- Sau khi sinh con hoặc ngừng thai kỳ trong tam cá nguyệt thứ hai

Với phụ nữ cho con bú, xem mục "Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú"

Phụ nữ cần được khuyến cáo nên bắt đầu vào ngày 21 đến ngày 28 sau khi sinh hoặc ngừng thai kỳ ở tam cá nguyệt thứ hai. Nếu bắt đầu muộn hơn, phụ nữ cần được khuyến cáo dùng thêm biện pháp rào cản trong **9 ngày** đầu tiên dùng thuốc viên. Tuy nhiên, nếu đã quan hệ tình dục, cần loại trừ việc mang thai trước khi thực sự bắt đầu sử dụng COC hoặc phụ nữ phải đợi đến chu kỳ kinh nguyệt đầu tiên sau đó.

Xử trí quên liều

Có thể bỏ qua nếu quên các viên thuốc giả dược (màu trắng). Tuy nhiên, cần vứt bỏ các viên đã quên uống để tránh vô tình kéo dài khoảng thời gian giữa các viên nén bao có hoạt chất.

Những khuyến cáo sau đây chỉ áp dụng khi quên các viên nén bao chứa hoạt chất:

Nếu phụ nữ dùng bất kỳ viên thuốc nào trễ **dưới 12 giờ** thì khả năng bảo vệ tránh thai không bị giảm. Phụ nữ nên uống viên thuốc đó ngay khi nhớ ra, sau đó nên tiếp tục uống thuốc vào giờ như thường lệ.

Nếu phụ nữ dùng bất kỳ viên thuốc nào trễ **hơn 12 giờ** thì khả năng bảo vệ tránh thai có thể bị giảm. Phụ nữ nên uống viên thuốc bị quên gần nhất ngay khi nhớ ra, **kể cả khi phải uống hai viên cùng một lúc**. Sau đó nên tiếp tục uống thuốc vào giờ như thường lệ.

Tùy thuộc vào ngày trong chu kỳ bị quên uống thuốc (xem biểu đồ dưới đây để biết chi tiết), phải sử dụng **biện pháp tránh thai dự phòng** (ví dụ: một biện pháp rào cản như bao cao su) theo những nguyên tắc sau đây:

NGÀY	Màu sắc Hàm lượng estradiol valerate (EV) / dienogest (DNG)	Nguyên tắc cần thực hiện nếu quên <u>một</u> viên thuốc quá 12 giờ:
1 – 2	Viên màu vàng sẫm (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Uống viên thuốc bị quên ngay lập tức và viên tiếp theo như thường lệ (kể cả khi phải uống hai viên cùng một ngày)- Tiếp tục uống thuốc như bình thường- Sử dụng biện pháp tránh thai dự phòng trong 9 ngày tiếp theo
3 – 7	Viên màu đỏ vừa (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Viên màu vàng nhạt (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Viên màu vàng nhạt (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none">- Vứt bỏ hộp hiện tại và ngay lập tức bắt đầu dùng viên thuốc đầu tiên của hộp thuốc mới- Tiếp tục uống thuốc như bình thường- Biện pháp tránh thai dự phòng trong 9 ngày tiếp theo





25 – 26	Viên màu đỏ sẫm (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">- Uống viên thuốc bị quên ngay lập tức và viên tiếp theo như thường lệ (kể cả khi phải uống hai viên cùng một ngày)- Không cần dùng biện pháp tránh thai dự phòng
27 – 28	Viên màu trắng (không chứa hoạt chất)	<ul style="list-style-type: none">- Vứt bỏ viên thuốc bị quên và tiếp tục uống thuốc như bình thường- Không cần dùng biện pháp tránh thai dự phòng

Không được uống quá hai viên trong một ngày.

Nếu quên bắt đầu một hộp thuốc theo lịch chu kỳ mới, hoặc nếu quên một hoặc nhiều viên trong các ngày 3-9 của hộp thuốc theo lịch chu kỳ thì có thể mang thai (nếu có quan hệ tình dục trong 7 ngày trước khi quên). Càng quên nhiều viên thuốc (đặc biệt là những viên kết hợp hai loại hormon vào ngày 3 – 24) và họ càng tiến gần đến giai đoạn dùng viên thuốc không chứa hormon, thì nguy cơ mang thai càng cao.

Nếu phụ nữ quên uống thuốc và sau đó không bị ra máu do ngừng thuốc vào cuối hộp thuốc bắt đầu hộp theo lịch chu kỳ mới, cần cân nhắc đến khả năng đã mang thai.

Khuyến cáo trong trường hợp bị rối loạn tiêu hóa

Trong trường hợp rối loạn tiêu hóa nặng (ví dụ, nôn mửa hoặc tiêu chảy), việc hấp thu có thể không hoàn toàn và nên dùng biện pháp tránh thai bổ sung.

Nếu bị nôn trong vòng 3-4 giờ sau khi uống viên thuốc chứa hormon, nên uống viên thuốc tiếp theo càng sớm càng tốt. Viên thuốc này nên được uống trong vòng 12 giờ sau giờ uống thuốc thông thường, nếu có thể. Nếu quá 12 giờ, áp dụng các khuyến cáo về việc quên uống thuốc được nêu trong mục "Xử trí quên liều". Nếu người phụ nữ không muốn thay đổi lịch uống thuốc thông thường, cô ấy phải uống viên thuốc tương ứng cần thiết từ vỉ thuốc khác.

Thông tin thêm cho các quần thể đặc biệt

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Không có dữ liệu cho việc sử dụng trên trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân lão khoa

Qlaira không được chỉ định sau khi mãn kinh.

Bệnh nhân suy gan

Qlaira bị chống chỉ định ở phụ nữ bị bệnh gan nặng. Xem thêm mục "Chống chỉ định".

Bệnh nhân suy thận

Qlaira chưa được nghiên cứu cụ thể trên bệnh nhân suy thận

Chống chỉ định

Không nên dùng thuốc tránh thai chứa hormon kết hợp (CHCs) trong các tình trạng bệnh lý sau. Nếu bất kỳ bệnh trạng nào xuất hiện lần đầu tiên trong quá trình sử dụng CHC, phải ngừng dùng sản phẩm ngay lập tức.



- Hiện có hoặc nguy cơ có thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)
 - Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch – VTE hiện tại (đang dùng thuốc chống đông máu) hoặc tiền sử có (ví dụ như huyết khối tĩnh mạch sâu [DVT] hoặc thuyên tắc phổi [PE])
 - Khuynh hướng di truyền hoặc mắc phải đã biết làm tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, chẳng hạn như kháng APC (bao gồm đột biến Yếu tố V Leiden), thiếu hụt antithrombin III, thiếu hụt protein C, thiếu hụt protein S
 - Phẫu thuật lớn dẫn đến bất động kéo dài (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”)
 - Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cao do có nhiều yếu tố nguy cơ (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”)
- Hiện có hoặc nguy cơ có thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE)
 - Thuyên tắc huyết khối động mạch – thuyên tắc huyết khối động mạch hiện có, tiền sử thuyên tắc huyết khối động mạch (ví dụ: nhồi máu cơ tim) hoặc tình trạng tiền triệu (ví dụ: cơn đau thắt ngực)
 - Bệnh mạch máu não – đột quỵ hiện có, tiền sử đột quỵ hoặc tình trạng tiền triệu (ví dụ: cơn thiếu máu não thoáng qua, TIA)
 - Khuynh hướng di truyền hoặc mắc phải đã biết với thuyên tắc huyết khối động mạch, chẳng hạn như tăng homocystein máu và kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, kháng thể kháng đông lupus).
 - Tiền sử đau nửa đầu với các triệu chứng thần kinh cục bộ.
 - Nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch cao do nhiều yếu tố nguy cơ (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”) hoặc do có một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng chẳng hạn như:
 - đái tháo đường có triệu chứng mạch máu
 - tăng huyết áp nặng
 - rối loạn lipoprotein máu
 - Hiện có hoặc tiền sử bị bệnh gan nặng với chỉ số chức năng gan chưa trở lại bình thường.
 - Hiện có hoặc tiền sử bị u gan (lành tính hoặc ác tính).
 - Đã biết hoặc nghi ngờ có khối u ác tính ảnh hưởng đến steroid sinh dục (ví dụ: các cơ quan sinh dục hoặc vú).
 - Ra máu âm đạo chưa được chẩn đoán.
 - Quá mẫn với các hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh báo

Nếu có bất kỳ tình trạng bệnh lý hoặc yếu tố nguy cơ nào nêu dưới đây, cần thảo luận về khả năng phù hợp với Qlaira với phụ nữ.

Trong trường hợp nặng thêm, hoặc xuất hiện lần đầu tiên bất kỳ tình trạng bệnh lý hay yếu tố nguy cơ nào, cần khuyến cáo phụ nữ liên hệ với bác sĩ để xác định xem có nên ngừng dùng Qlaira hay không.

Trong trường hợp nghi ngờ hoặc đã khẳng định VTE hoặc ATE, nên ngừng sử dụng CHC. Trong trường hợp bắt đầu liệu pháp thuốc chống đông, cần bắt đầu dùng biện pháp tránh thai thay thế đầy đủ bởi vì khả năng sinh quái thai của liệu pháp thuốc chống đông (coumarin).

Các cảnh báo và biện pháp phòng ngừa sau đây chủ yếu thu được từ dữ liệu lâm sàng và dịch tễ học của các COC chứa ethinyl estradiol.

Rối loạn tuần hoàn

Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)

Sử dụng bất kỳ thuốc tránh thai chứa hormon kết hợp (CHC) nào cũng làm tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) so với không sử dụng. Các sản phẩm có chứa levonorgestrel, norelgestimat hoặc norethisteron có liên quan đến nguy cơ VTE thấp nhất. Có ít dữ liệu gợi ý rằng Qlaira có thể có nguy cơ VTE trong phạm vi tương tự. Chỉ nên đưa ra quyết định sử dụng bất kỳ sản phẩm nào khác (như là Qlaira) ngoài sản phẩm đã biết có nguy cơ VTE thấp nhất sau khi thảo luận với phụ nữ để đảm bảo họ hiểu rõ nguy cơ VTE với CHC, các yếu tố nguy cơ hiện tại của họ ảnh hưởng đến nguy cơ này như thế nào, và nguy cơ VTE sẽ cao nhất trong năm đầu tiên sử dụng. Ngoài ra cũng có một số bằng chứng cho thấy nguy cơ tăng lên khi CHC được bắt đầu dùng lại sau khi ngừng sử dụng trong 4 tuần trở lên.

Ở phụ nữ không sử dụng CHC và không mang thai, khoảng 2 trên 10.000 người sẽ bị VTE trong khoảng thời gian một năm. Tuy nhiên, ở từng người phụ nữ, nguy cơ có thể cao hơn nhiều, tùy vào yếu tố nguy cơ hiện có (xem dưới đây).

Nghiên cứu dịch tễ học ở phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai chứa hormon kết hợp liều thấp (<50 µg ethinylestradiol) đã thấy rằng trong số 10.000 phụ nữ, có khoảng 6 đến 12 người sẽ bị VTE trong vòng một năm.

Ước tính rằng trong số 10.000 phụ nữ sử dụng CHC chứa levonorgestrel, khoảng 6¹ sẽ bị VTE trong một năm.

Bằng chứng dịch tễ học hạn chế gợi ý rằng nguy cơ VTE khi sử dụng Qlaira có thể trong phạm vi tương tự như nguy cơ với các CHC khác, bao gồm CHC có chứa levonorgestrel.

Số ca VTE mỗi năm có CHC liều thấp cũng ít hơn số ca dự kiến ở phụ nữ trong khi mang thai hoặc trong giai đoạn hậu sản.

VTE có thể gây tử vong ở 1-2% số ca.

Trong số ca cực kỳ hiếm gặp, huyết khối đã được báo cáo xảy ra ở người dùng CHC trong các mạch máu khác, ví dụ: tĩnh mạch và động mạch gan, mạc treo, thận hoặc võng mạc.

¹ Điểm giữa của phạm vi dao động là 5-7 trên 10.000 WY, dựa trên nguy cơ tương đối của CHC chứa levonorgestrel so với không sử dụng là khoảng 2,3 đến 3,6

Các yếu tố nguy cơ của VTE

Nguy cơ biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người dùng CHC có thể tăng lên đáng kể ở phụ nữ có các yếu tố nguy cơ khác, đặc biệt là nếu có nhiều yếu tố nguy cơ (xem bảng dưới).

Qlaira bị chống chỉ định nếu phụ nữ có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch (xem mục "*Chống chỉ định*"). Nếu phụ nữ có nhiều yếu tố nguy cơ, có thể mức tăng nguy cơ sẽ lớn hơn tổng của từng yếu tố – trong trường hợp này, cần cân nhắc đến nguy cơ VTE tổng thể. Nếu cân bằng lợi ích và nguy cơ được coi là không thuận lợi thì không nên kê đơn CHC (xem mục "*Chống chỉ định*").

Bảng: Các yếu tố nguy cơ của VTE

Yếu tố nguy cơ	Ghi chú
Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m ²)	Nguy cơ tăng đáng kể khi BMI tăng lên. Đặc biệt cần cân nhắc nếu có các yếu tố nguy cơ khác.
Bất động kéo dài, phẫu thuật lớn và phẫu thuật chân hoặc vùng chậu, phẫu thuật thần kinh hoặc chấn thương lớn Lưu ý: bất động tạm thời bao gồm đi máy bay >4 giờ cũng có thể là một yếu tố nguy cơ của VTE, đặc biệt là ở phụ nữ có các yếu tố nguy cơ khác	Trong những tình huống này, nên ngừng sử dụng thuốc (trong trường hợp có kế hoạch phẫu thuật, ngừng ít nhất bốn tuần trước phẫu thuật) và không bắt đầu lại cho đến hai tuần sau khi hoàn toàn có thể chuyển động. Nên dùng một biện pháp tránh thai khác để tránh mang thai ngoài ý muốn. Nên cân nhắc dùng điều trị chống huyết khối nếu không ngừng dùng Qlaira trước.
Tiền sử gia đình có bệnh (từng có thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở anh chị em hoặc cha mẹ đặc biệt là ở độ tuổi tương đối sớm ví dụ như trước 50 tuổi).	Nếu nghi ngờ có khuynh hướng di truyền, người phụ nữ cần được giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa để được tư vấn trước khi quyết định dùng CHC bất kỳ
Các tình trạng bệnh lý khác liên quan đến VTE	Ung thư, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng ure huyết tán huyết, bệnh viêm ruột mạn tính (bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng) và bệnh hồng cầu hình liềm
Độ tuổi càng cao	Đặc biệt là trên 35 tuổi

Không có đồng thuận về vai trò tiềm ẩn của giãn tĩnh mạch và viêm tắc huyết khối tĩnh mạch nông trong việc khởi phát hoặc tiến triển huyết khối tĩnh mạch.

Phải cân nhắc nguy cơ thuyên tắc huyết khối tăng trong thai kỳ và đặc biệt là giai đoạn 6 tuần sau sinh (để biết thông tin về "Mang thai và cho con bú", xem mục "*Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*").

Triệu chứng VTE (huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi)

Trong trường hợp có triệu chứng, phụ nữ cần được khuyến cáo đi khám khám cấp và thông báo cho nhân viên y tế rằng họ đang dùng CHC.



Triệu chứng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) có thể bao gồm:

- sưng một bên chân và/hoặc bàn chân hoặc dọc theo tĩnh mạch ở chân
- đau hoặc nhạy cảm đau ở chân chỉ có thể cảm nhận được khi đứng hoặc đi lại
- cảm giác ấm nhiều hơn ở bên chân bị ảnh hưởng, da màu đỏ hoặc đổi màu ở chân.

Triệu chứng thuyên tắc phổi (PE) có thể bao gồm:

- đột ngột khởi phát khó thở hoặc thở gấp không rõ nguyên nhân
- đột ngột ho có thể đi kèm ho ra máu
- đau nhói ngực
- choáng váng hoặc chóng mặt dữ dội
- nhịp tim nhanh hoặc không đều.

Một số triệu chứng trong đó (ví dụ: "khó thở", "ho") không đặc hiệu và có thể bị diễn giải sai thành các biến cố thường gặp và không nặng bằng (ví dụ: nhiễm trùng đường hô hấp).

Các dấu hiệu tắc mạch máu khác có thể bao gồm: đột ngột đau, sưng và hơi tím tái các chi.

Nếu tắc mạch ở mắt, các triệu chứng có thể bắt đầu từ nhìn mờ không đau, và có thể tiến triển thành mất thị lực. Đôi khi mất thị lực có thể xảy ra gần như ngay lập tức.

Nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE).

Các nghiên cứu dịch tễ đã cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng CHC với tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim) hoặc tai biến mạch máu não (ví dụ: cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quỵ). Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch có thể gây tử vong.

Các yếu tố nguy cơ của ATE

Nguy cơ biến chứng thuyên tắc huyết khối động mạch hay nguy cơ tai biến mạch máu não ở người dùng CHC tăng lên ở những phụ nữ có yếu tố nguy cơ (xem bảng dưới). Qlaira bị chống chỉ định nếu phụ nữ có một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng hoặc nhiều yếu tố nguy cơ ATE dẫn đến nguy cơ cao bị huyết khối động mạch (xem mục "*Chống chỉ định*"). Nếu phụ nữ có nhiều yếu tố nguy cơ, có thể mức tăng nguy cơ sẽ lớn hơn tổng của từng yếu tố - trong trường hợp này, cần cân nhắc đến nguy cơ tổng thể. Nếu cân bằng lợi ích và nguy cơ được coi là không thuận lợi thì không nên kê đơn CHC (xem mục "*Chống chỉ định*").

Bảng: Các yếu tố nguy cơ của ATE

Yếu tố nguy cơ	Ghi chú
Độ tuổi càng cao	Đặc biệt là trên 35 tuổi
Hút thuốc	Phụ nữ cần được khuyến cáo không hút thuốc nếu họ muốn sử dụng CHC. Phụ nữ trên 35 tuổi muốn tiếp tục hút thuốc cần

	được khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai khác.
Tăng huyết áp	
Béo phì (chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m ²)	Nguy cơ tăng đáng kể khi BMI tăng lên. Đặc biệt quan trọng ở phụ nữ có các yếu tố nguy cơ khác
Tiền sử gia đình có bệnh (từng có thuyên tắc huyết khối động mạch ở anh chị em hoặc cha mẹ đặc biệt là ở độ tuổi tương đối sớm ví dụ như dưới 50 tuổi).	Nếu nghi ngờ có khuynh hướng di truyền, người phụ nữ cần được giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa để được tư vấn trước khi quyết định dùng CHC bất kỳ
Đau nửa đầu	Tăng tần suất hoặc độ nặng đau nửa đầu trong khi dùng CHC (có thể là tiền triệu của biến cố mạch máu não) có thể là lý do để dừng thuốc ngay lập tức
Các tình trạng bệnh lý khác liên quan đến biến cố mạch máu bất lợi	Đái tháo đường, tăng homocystein máu, bệnh van tim và rung nhĩ, rối loạn lipoprotein máu và lupus ban đỏ hệ thống.



Triệu chứng của ATE

Trong trường hợp có triệu chứng, phụ nữ cần được khuyến cáo đi khám khẩn cấp và thông báo cho nhân viên y tế rằng họ đang dùng CHC.

Triệu chứng tai biến mạch máu não có thể bao gồm:

- đột ngột yếu hoặc tê ở mặt, cánh tay hoặc chân, đặc biệt ở một bên cơ thể
- đột ngột khó bước đi, chóng mặt, mất thăng bằng hoặc mất khả năng phối hợp vận động
- đột ngột lú lẫn, khó nói hoặc hiểu lời nói
- đột ngột khó nhìn một hoặc cả hai mắt
- đau đầu đột ngột, nặng hoặc kéo dài mà không rõ nguyên nhân
- mất ý thức hoặc ngất có hoặc không kèm co giật.

Các triệu chứng tạm thời gợi ý rằng biến cố là một cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA).

Triệu chứng nhồi máu cơ tim (MI) có thể bao gồm:

- đau, khó chịu, chèn ép, nặng, cảm giác bóp nghẹt hoặc đầy ở ngực, cánh tay hoặc dưới xương ức
- khó chịu lan tỏa ra sau lưng, hàm, cổ họng, cánh tay, dạ dày
- cảm giác đầy bụng, khó tiêu hoặc nghẹn
- đổ mồ hôi, buồn nôn, nôn hoặc chóng mặt

- cực kỳ yếu, lo lắng hoặc khó thở
- nhịp tim nhanh hoặc không đều.

Khối u

Tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung ở người dùng COC dài hạn (> 5 năm) đã được báo cáo trong một số nghiên cứu dịch tễ, nhưng điều này vẫn còn đang gây tranh cãi về mức độ có thể quy gán phát hiện này cho các hiệu ứng gây nhiễu bao gồm hành vi tình dục và các yếu tố khác như vi rút u nhú ở người (HPV).

Một phân tích gộp từ 54 nghiên cứu dịch tễ đã báo cáo rằng có nguy cơ tương đối tăng lên một chút (RR = 1,24) đối với ung thư vú được chẩn đoán ở phụ nữ hiện đang dùng COC. Nguy cơ tăng này dần biến mất trong thời gian 10 năm sau khi dừng sử dụng COC. Bởi vì ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, số ca chẩn đoán ung thư vú nhiều hơn ở người dùng COC hiện tại và mới đây là nhỏ so với nguy cơ ung thư vú tổng thể. Những nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng về quan hệ nhân quả. Kiểu tăng nguy cơ quan sát thấy có thể là do việc chẩn đoán ung thư vú sớm hơn ở người dùng COC, tác dụng sinh học của COC, hoặc kết hợp cả hai. Ung thư vú được chẩn đoán ở người từng dùng thuốc thường ít tiến triển trên lâm sàng hơn ung thư được chẩn đoán ở người chưa từng dùng thuốc.

Người dùng COC đã báo cáo ca bệnh hiếm gặp là khối u gan lành tính và ca bệnh còn hiếm gặp hơn là khối u gan ác tính. Trong một số ca riêng lẻ, các khối u này dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng gây đe dọa tính mạng. Cần cân nhắc đến khối u gan trong chẩn đoán phân biệt khi có đau bụng trên nặng, gan to hoặc dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng xảy ra ở phụ nữ dùng COC.

Viêm gan C

Trong các thử nghiệm lâm sàng với phác đồ kết hợp điều trị virus viêm gan C (HCV) gồm ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có và không có dasabuvir, tăng ALT trên 5 lần giới hạn trên của khoảng bình thường (ULN) xảy ra thường xuyên hơn đáng kể ở phụ nữ sử dụng các sản phẩm thuốc chứa ethinylestradiol như CHC. Ngoài ra, ở bệnh nhân được điều trị với glecaprevir/pibrentasvir, tăng ALT cũng đã được quan sát thấy ở phụ nữ sử dụng thuốc chứa ethinylestradiol như CHC. Phụ nữ sử dụng sản phẩm thuốc chứa oestrogen không phải ethinylestradiol, như là estradiol, có tỷ lệ tăng ALT tương tự như những người không dùng bất kỳ loại oestrogen nào; tuy nhiên, do số lượng phụ nữ dùng các loại oestrogen khác có hạn, cần thận trọng khi dùng đồng thời với phác đồ thuốc kết hợp ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có hoặc không có dasabuvir cũng như phác đồ glecaprevir/pibrentasvir. Xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*".

• Các tình trạng bệnh lý khác

Phụ nữ bị tăng triglycerid trong máu, hoặc có tiền sử gia đình bị tình trạng này, có thể có nguy cơ cao hơn bị viêm tụy khi dùng COC.

Mặc dù nhiều phụ nữ dùng COC đã báo cáo mức tăng huyết áp nhỏ, hiếm khi thấy mức tăng có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, nếu tăng huyết áp đáng kể trên lâm sàng kéo dài trong khi sử dụng COC thì rõ ràng là bác sĩ phải cho ngừng dùng COC và điều trị tăng huyết áp. Khi thấy thích hợp, có thể tiếp tục dùng COC nếu có thể đạt được giá trị huyết áp bình thường với liệu pháp chống tăng huyết áp.



Các tình trạng bệnh lý sau đây đã được báo cáo có xảy ra hoặc nặng thêm khi mang thai và sử dụng COC, nhưng bằng chứng về mối liên quan với việc sử dụng COC chưa thể kết luận: vàng da và/hoặc ngứa liên quan đến ứ mật; hình thành sỏi mật; rối loạn chuyển hóa porphyrin; lupus ban đỏ hệ thống; hội chứng urê huyết tán huyết; bệnh mùa giết Sydenham; pemphigoid thai kỳ; mất thính lực liên quan đến bệnh xốp xơ tai.



Estrogen ngoại sinh có thể gây ra hoặc làm nặng thêm các triệu chứng của tình trạng phù mạch di truyền hoặc mắc phải

Rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính có thể đòi hỏi phải ngừng sử dụng COC cho đến khi các chỉ dấu chức năng gan trở về bình thường. Tái phát vàng da ứ mật, đã từng xảy ra lần đầu trong khi mang thai hoặc trước đây sử dụng steroid sinh dục, đòi hỏi phải ngừng dùng COC.

Mặc dù COC có thể có tác động lên việc kháng insulin ngoại vi và dung nạp glucose, không có bằng chứng cần phải thay đổi phác đồ trị liệu ở những người mắc bệnh đái tháo đường sử dụng COC liều thấp (chứa <0,05 mg ethinylestradiol). Tuy nhiên, phụ nữ đái tháo đường cần được theo dõi cẩn thận trong khi sử dụng COC, đặc biệt là ở giai đoạn sớm sử dụng COC.

Các bệnh trầm cảm nội sinh, động kinh, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng trở nặng hơn đã được báo cáo trong khi sử dụng COC.

Tâm trạng buồn chán và trầm cảm là các tác dụng không mong muốn đã được biết rõ khi sử dụng thuốc tránh thai chứa hormon (xem mục "*Các tác dụng không mong muốn*"). Trầm cảm có thể nghiêm trọng và là yếu tố nguy cơ đã biết rõ của hành vi tự hại và tự tử. Phụ nữ phải liên hệ với bác sĩ của họ trong trường hợp thay đổi tâm trạng và có các triệu chứng trầm cảm, kể cả ngay sau khi bắt đầu điều trị.

Nám da đôi khi có thể xảy ra, đặc biệt là ở phụ nữ có tiền sử bị nám da thai kỳ. Phụ nữ có xu hướng bị nám da nên tránh tiếp xúc với mặt trời hoặc bức xạ tia cực tím trong khi sử dụng COC.

Estrogen có thể gây tích nước, và vì vậy bệnh nhân rối loạn chức năng tim hoặc thận cần được theo dõi cẩn thận. Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần được theo dõi chặt chẽ, vì nồng độ estrogen trong tuần hoàn có thể tăng sau khi dùng Qlaira.

Khám/tư vấn y khoa

Trước khi bắt đầu hoặc sử dụng lại Qlaira, cần hỏi tiền sử y khoa đầy đủ (bao gồm tiền sử gia đình) và phải loại trừ mang thai. Cần đo huyết áp và thực hiện khám thực thể, dựa trên thông tin chống chỉ định (xem mục "*Chống chỉ định*") và cảnh báo (xem mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*"). Quan trọng là cần khuyên phụ nữ chú ý đến thông tin về huyết khối tĩnh mạch và động mạch, bao gồm nguy cơ của Qlaira so với các CHC khác, triệu chứng của VTE và ATE, các yếu tố nguy cơ đã biết và cần làm gì trong trường hợp nghi ngờ huyết khối.

Phụ nữ cần được hướng dẫn đọc kỹ tờ thông tin cho người dùng và tuân theo các khuyến cáo được đưa ra. Tần suất và bản chất của các thăm khám cần dựa trên hướng dẫn thực hành đã được thiết lập và áp dụng cho từng phụ nữ.

Phụ nữ cần được tư vấn là các biện pháp tránh thai chứa hormon không bảo vệ khỏi nhiễm HIV (AIDS) và các bệnh lây nhiễm qua đường tình dục khác.

Giảm hiệu quả

Hiệu quả của COC có thể giảm, ví dụ trong những trường hợp sau đây: quên các viên thuốc có hoạt tính (mục "Cách dùng, liều dùng"), rối loạn tiêu hóa (mục "Cách dùng, liều dùng") trong khi uống thuốc có hoạt tính hoặc thuốc dùng đồng thời (mục "Tương tác trong kỳ sử dụng thuốc").



Kiểm soát chu kỳ

Với tất cả các loại COC, có thể xảy ra tình trạng ra máu bất thường (ra đốm máu hoặc ra máu đột ngột), đặc biệt trong những tháng đầu sử dụng. Vì vậy, đánh giá mọi tình trạng ra máu bất thường chỉ có ý nghĩa sau một khoảng thời gian thích ứng khoảng 3 chu kỳ.

Dựa trên nhật ký của bệnh nhân từ một thử nghiệm lâm sàng so sánh, tỷ lệ phần trăm phụ nữ mỗi chu kỳ gặp phải ra máu trong chu kỳ là 10 – 18 % đối với phụ nữ sử dụng Qlaira.

Người dùng Qlaira có thể bị vô kinh mặc dù không mang thai. Dựa trên nhật ký bệnh nhân, vô kinh xảy ra ở khoảng 15% số chu kỳ.

Nếu Qlaira được dùng theo hướng dẫn mô tả trong Mục "Cách dùng, liều dùng" phụ nữ sẽ khó có khả năng mang thai. Nếu Qlaira không được dùng theo những hướng dẫn này trước lần đầu tiên không có ra máu do ngừng thuốc hoặc nếu không có ra máu do ngừng thuốc trong hai chu kỳ liên tiếp, phải loại trừ mang thai trước khi tiếp tục sử dụng Qlaira.

Nếu việc ra máu bất thường kéo dài hoặc xảy ra sau những chu kỳ bình thường trước đó, thì nên cân nhắc đến những nguyên nhân không do hormone và các biện pháp chẩn đoán đầy đủ cần được chỉ định để loại trừ u ác tính hoặc mang thai. Điều này có thể bao gồm nạo thai.

Cảnh báo liên quan đến tá dược:

Thuốc này chứa không quá 50 mg lactose trong mỗi viên nén bao. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Lưu ý: Cần tham khảo thông tin kê đơn của các thuốc dùng đồng thời để xác định các tương tác tiềm ẩn.

Các nghiên cứu tương tác mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

Các tương tác sau đây đã được báo cáo trong y văn với COC nói chung và đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với Qlaira.

• Tác dụng của các sản phẩm thuốc khác lên Qlaira

Tương tác có thể xảy ra với các thuốc gây cảm ứng các enzyme của microsomes, có thể dẫn đến tăng thanh thải các hormone sinh dục và có thể dẫn đến ra máu đột ngột và/hoặc thất bại trong tránh thai.

Quản lý

Cảm ứng enzyme có thể quan sát thấy được sau vài ngày điều trị. Mức cảm ứng enzyme tối đa nhìn chung thấy được trong vòng vài tuần. Sau khi ngừng liệu pháp thuốc, cảm ứng enzyme có thể duy trì trong khoảng 4 tuần.

Điều trị khẩn hạn

Phụ nữ được điều trị với các thuốc gây cảm ứng enzyme nên tạm thời sử dụng biện pháp rào cản hoặc một biện pháp tránh thai khác ngoài COC. Phải dùng biện pháp rào cản trong toàn bộ thời gian dùng liệu pháp thuốc đồng thời và trong 28 ngày sau khi ngừng dùng thuốc đồng thời. Nếu liệu pháp thuốc kéo dài qua ngày kết thúc thuốc có hoạt chất trong liệu pháp COC, phải vứt bỏ các viên thuốc giả dược và bắt đầu liệu pháp COC tiếp theo ngay lập tức.



Điều trị lâu dài

Ở những phụ nữ điều trị lâu dài với các hoạt chất gây cảm ứng enzyme gan, nên dùng một biện pháp tránh thai khác không chứa hormone, đáng tin cậy.

Các chất làm tăng độ thanh thải COC (làm giảm hiệu quả của COC bằng cách gây cảm ứng enzym), ví dụ:

Barbiturat, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin, và thuốc kháng HIV là ritonavir, nevirapin và efavirenz và có thể là felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramate và các sản phẩm chứa thuốc thảo dược St. John's wort (*hypericum perforatum*).

Trong một nghiên cứu lâm sàng, chất gây cảm ứng mạnh cytochrom P450 (CYP 3A4) là rifampicin dẫn đến giảm đáng kể nồng độ ở trạng thái ổn định và mức tiếp xúc toàn thân với dienogest và estradiol. AUC (0-24h) của dienogest và estradiol ở trạng thái ổn định giảm lần lượt 83% và 44%.

Các chất có tác dụng khác nhau đối với độ thanh thải COC:

Khi dùng đồng thời với COC, nhiều dạng kết hợp của thuốc ức chế protease HIV và thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleosid, bao gồm các dạng kết hợp với thuốc ức chế HIV có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ estrogen hoặc progestin trong huyết tương. Tác động ròng của những thay đổi này có thể có ý nghĩa lâm sàng trong một số trường hợp.

Vì vậy, cần tham khảo thông tin kê đơn của các thuốc HIV/HCV dùng đồng thời để xác định các tương tác tiềm ẩn và mọi khuyến cáo liên quan. Trong trường hợp có bất kỳ nghi ngờ nào, nên dùng biện pháp tránh thai rào cản bổ sung cho phụ nữ đang điều trị thuốc ức chế protease hoặc liệu pháp ức chế men sao chép ngược không nucleosid.

Các chất làm giảm độ thanh thải của COC (chất ức chế enzym):

Dienogest là một cơ chất của CYP3A4.

Vẫn chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng của những tương tác tiềm ẩn với các chất ức chế enzym.

Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh có thể làm tăng nồng độ estrogen hoặc progestin hoặc cả hai trong huyết tương.

Dùng đồng thời với chất ức chế enzyme CYP3A4 mạnh là ketoconazol dẫn đến tăng AUC(0-24h) ở trạng thái ổn định của dienogest và estradiol lần lượt 2,9 và 1,6 lần. Dùng đồng thời chất ức chế trung bình là erythromycin làm tăng AUC (0-24h) của dienogest và estradiol ở trạng thái ổn định lần lượt 1,6 và 1,3 lần.

• Tác dụng của Qlaira lên các sản phẩm thuốc khác

Các thuốc tránh thai dạng uống có thể ảnh hưởng đến việc chuyển hóa một số hoạt chất khác. Theo đó, nồng độ trong huyết tương và trong mô có thể tăng (ví dụ: cyclosporin) hoặc giảm (ví dụ: lamotrigin).

Được động học của nifedipin không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời 2 mg dienogest + 0.03 mg ethinylestradiol, do đó khẳng định kết quả của các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng Qlaira khó có khả năng ức chế các enzym CYP ở liều trị liệu.



• Các tương tác khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng với phác đồ kết hợp điều trị HCV gồm ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có và không có dasabuvir, tăng ALT trên 5 lần giới hạn trên của khoảng bình thường (ULN) xảy ra thường xuyên hơn đáng kể ở phụ nữ sử dụng các sản phẩm thuốc chứa ethinylestradiol như CHC. Phụ nữ sử dụng các sản phẩm thuốc chứa oestrogen không phải ethinylestradiol, như là estradiol, có tỷ lệ tăng ALT tương tự như những người không dùng bất kỳ loại oestrogen nào; tuy nhiên, do số lượng phụ nữ dùng các loại oestrogen khác có hạn, cần thận trọng khi dùng đồng thời với phác đồ thuốc kết hợp ombitasvir/paritaprevir/ritonavir có hoặc không có dasabuvir cũng như phác đồ glecaprevir/pibrentasvir (xem mục "*Cảnh báo thận trọng khi dùng thuốc*").

Những xét nghiệm

Sử dụng steroid tránh thai có thể ảnh hưởng đến kết quả của một số xét nghiệm, bao gồm các chỉ số sinh hóa của gan, tuyến giáp, chức năng thận và thận, nồng độ trong huyết tương của các protein (chất mang), ví dụ như globulin gắn corticosteroid và phân đoạn lipid/lipoprotein, các chỉ số chuyển hóa carbohydrat và các chỉ số về đông máu và tiêu sợi huyết. Mức thay đổi nhìn chung vẫn nằm trong phạm vi xét nghiệm bình thường.

Tương kỵ

Bởi vì không có nghiên cứu nào về tính tương kỵ của thuốc, không trộn thuốc này với thuốc khác.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Mang thai

Không nên sử dụng Qlaira trong thời kỳ mang thai.

Nếu phát hiện mang thai trong khi đang dùng Qlaira, phải ngừng sử dụng thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học sâu rộng với thuốc COC chứa ethinylestradiol đã cho thấy không tăng nguy cơ khiếm khuyết khi sinh ở trẻ sinh ra từ phụ nữ sử dụng COC trước khi mang thai và không có tác dụng gây quái thai khi vô tình dùng COC trong khi mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy nguy cơ độc tính đối với sự sinh sản (xem mục "*Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*").

Cần cân nhắc đến việc tăng nguy cơ VTE trong giai đoạn hậu sản khi bắt đầu lại Qlaira (xem mục "*Cách dùng, liều dùng*" và "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Cho con bú

Việc cho con bú có thể bị ảnh hưởng bởi COC vì thuốc có thể làm giảm số lượng và thay đổi thành phần sữa mẹ. Vì vậy, việc sử dụng COC nhìn chung không được khuyến cáo cho đến khi người mẹ đã cho con cai sữa hoàn toàn. Một lượng nhỏ steroid tránh thai và/hoặc các chất chuyển hóa của chúng có thể được bài tiết qua sữa. Lượng chất này có thể ảnh hưởng đến đứa trẻ.

Khả năng sinh sản

Qlaira được chỉ định để tránh thai. Để biết thông tin về việc khôi phục lại khả năng sinh sản, xem mục "Đặc tính dược lực học".



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

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về tác dụng lên khả năng điều khiển và sử dụng máy móc. Không quan sát thấy có tác dụng lên khả năng điều khiển và sử dụng máy móc ở người dùng COC.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt về hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất với Qlaira khi sử dụng như một thuốc tránh thai dạng uống hoặc trong điều trị ra máu kinh nguyệt nhiều ở phụ nữ không có bệnh lý trong cơ thể và muốn dùng thuốc tránh thai dạng uống là mụn trứng cá, khó chịu ở vú, đau đầu, ra máu trong chu kỳ, buồn nôn và tăng cân.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng là thuyên tắc huyết khối động mạch và tĩnh mạch, được thảo luận trong mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*".

Bảng danh sách tác dụng không mong muốn

Bảng dưới đây báo cáo phản ứng bất lợi (AR) theo phân loại theo hệ cơ quan MedDRA (MedDRA SOC). Thuật ngữ MedDRA phù hợp nhất (phiên bản 12.0) để mô tả một phản ứng bất lợi nhất định đã được liệt kê. Các từ đồng nghĩa hoặc các tình trạng liên quan không được liệt kê, nhưng cũng cần cân nhắc đến. Tần suất dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. Phản ứng bất lợi được ghi nhận trong 5 nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III (N=2.266 phụ nữ có nguy cơ mang thai, N=264 phụ nữ bị xuất huyết tử cung do rối loạn chức năng mà không có bệnh lý trong cơ thể và mong muốn sử dụng biện pháp tránh thai đường uống) và được xem xét ít nhất có khả năng liên quan nhân quả đến việc sử dụng Qlaira. Tất cả các ADR được liệt kê trong nhóm 'hiếm gặp' đều xảy ra ở 1 đến 2 người tình nguyện, với tỷ lệ < 0,1%.

N=2.530 phụ nữ (100,0%)

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10)	Không thường gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm nấm Nhiễm nấm âm hộ-âm đạo ¹ Nhiễm trùng âm đạo	Nhiễm nấm candida Herpes miệng Bệnh viêm vùng chậu Hội chứng nghi ngờ nhiễm histoplasma mắt Lang ben Nhiễm trùng đường tiết niệu Nhiễm vi khuẩn âm đạo
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng thèm ăn	Tích nước Tăng triglyceride máu
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm/ tâm trạng chán nản Rối loạn cảm xúc ² Mất ngủ Giảm ham muốn tình dục ³ Rối loạn tinh thần Thay đổi tâm trạng ⁴	Giận dữ Lo lắng Loạn cảm Tăng ham muốn tình dục Lo lắng Ác mộng Bồn chồn Rối loạn giấc ngủ Căng thẳng
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu ⁵	Chóng mặt Đau nửa đầu ⁶	Rối loạn khả năng chú ý Dị cảm Chóng mặt
Rối loạn mắt			Không dung nạp kính áp tròng Khô mắt Sưng mắt
Rối loạn tim mạch			Nhồi máu cơ tim Đánh trống ngực
Rối loạn mạch máu		Cơn nóng bừng Tăng huyết áp	Giãn tĩnh mạch ra máu Huyết khối tĩnh mạch (VTE) Huyết khối động mạch (ATE) Hạ huyết áp Viêm tĩnh mạch nông Đau tĩnh mạch
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng ⁷ Buồn nôn	Tiêu chảy Nôn ói	Táo bón Khô miệng Khó tiêu Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản
Rối loạn gan mật		Tăng men gan ⁸	Tăng sản nốt khu trú ở gan Viêm túi mật mạn tính
Rối loạn da và mô dưới da	Tình trạng mụn ⁹	Rụng tóc Tăng tiết mồ hôi Ngứa ¹⁰ Phát ban ¹¹	Phản ứng da dị ứng ¹² Nám da Viêm da Chứng rậm lông Bệnh người sói Viêm da thần kinh Rối loạn sắc tố Tăng tiết bã nhờn Rối loạn da ¹³



Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Co thắt cơ	Đau lưng Đau hàm Cảm giác nặng Đau đường tiêu hóa
Rối loạn thận và tiết niệu			
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú	Vô kinh Khó chịu ở vú ¹⁴ Thống kinh Ra máu trong chu kỳ (Rong kinh) ¹⁵	Vú to ¹⁶ Khối ở vú Loạn sản cổ tử cung Xuất huyết tử cung do rối loạn chức năng Đau khi giao hợp Bệnh xơ nang vú Rong kinh Rối loạn kinh nguyệt U nang buồng trứng Đau vùng chậu Hội chứng tiền kinh nguyệt U sợi cơ tử cung Co thắt tử cung Ra máu tử cung/âm đạo bao gồm ra đốm máu ¹⁷ Khí hư Khô âm hộ-âm đạo	Ra máu do ngừng thuốc bất thường Khối u vú lành tính Ung thư vú tại chỗ Nang ở vú Tiết dịch ở vú Polyp cổ tử cung Ban đỏ cổ tử cung Chảy máu khi giao hợp Tiết sữa bất thường Tiết dịch sinh dục Kinh thưa Trễ kinh U nang buồng trứng bị vỡ Mùi hôi âm đạo Cảm giác rát âm hộ-âm đạo Khó chịu âm hộ-âm đạo
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết			Sưng hạch bạch huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Hen suyễn Khó thở Chảy máu cam
Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc		Mệt mỏi Để râu gắt Phù ¹⁸	Đau ngực Khó chịu Sốt
Các xét nghiệm kiểm tra	Tăng cân	Giảm cân Thay đổi huyết áp ¹⁹	Soi phết cổ tử cung bất thường



¹ bao gồm nhiễm nấm candida âm hộ-âm đạo và mẫu nhiễm nấm cổ tử cung xác định được

² bao gồm khóc và ảnh hưởng đến tâm trạng

³ bao gồm mất ham muốn tình dục

⁴ bao gồm thay đổi tâm trạng và tâm trạng lên xuống

⁵ bao gồm đau đầu căng thẳng và đau đầu do xoang

⁶ bao gồm đau nửa đầu có tiền triệu và đau nửa đầu không có tiền triệu

⁷ bao gồm chướng bụng, đau bụng trên và đau bụng dưới



- ⁸ bao gồm tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase và tăng gamma glutamyl transferase
- ⁹ bao gồm bao gồm mụn trứng cá mũ
- ¹⁰ bao gồm ngứa toàn thân và ngứa phát ban
- ¹¹ bao gồm phát ban dạng dát
- ¹² bao gồm viêm da dị ứng và mề đay
- ¹³ bao gồm cảm giác căng da
- ¹⁴ bao gồm đau vú, nhạy cảm đau ở vú, rối loạn núm vú và đau núm vú
- ¹⁵ bao gồm kinh nguyệt không đều
- ¹⁶ bao gồm sưng vú
- ¹⁷ bao gồm xuất huyết âm đạo, xuất huyết sinh dục và xuất huyết tử cung
- ¹⁸ bao gồm phù ngoại vi
- ¹⁹ bao gồm tăng huyết áp và hạ huyết áp

Mô tả phản ứng bất lợi chọn lọc

Tăng nguy cơ biến cố thuyên tắc huyết khối và huyết khối động mạch và tĩnh mạch, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua, huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc phổi đã được thấy ở phụ nữ sử dụng CHC và được thảo luận chi tiết hơn trong mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*".

Xuất hiện vô kinh và ra máu trong chu kỳ dựa trên nhật ký bệnh nhân được tóm tắt trong mục Kiểm soát chu kỳ trong "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*".

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng sau đây đã được báo cáo ở phụ nữ sử dụng COC và được thảo luận trong mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*".

Khối u

- Tần suất chẩn đoán ung thư vú hơi tăng nhẹ ở người dùng COC. Bởi vì ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi số ca nhiều hơn vẫn là nhỏ so với nguy cơ ung thư vú tổng thể. Quan hệ nhân quả với việc sử dụng COC chưa được xác định. Để biết thêm thông tin, hãy xem mục "*Chống chỉ định*" và "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*";

- Khối u gan;

Các tình trạng bệnh lý khác

- Hồng ban dạng nút, Hồng ban đa dạng;

- Tiết dịch ở vú;

- Tăng huyết áp;

- Các tình trạng bệnh lý xuất hiện mới hoặc nặng hơn nhưng mối liên quan với việc sử dụng COC chưa kết luận được: Bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, động kinh, đau nửa đầu, u cơ tử

cung, rối loạn chuyển hóa porphyrin, lupus ban đỏ hệ thống, pemphigoid thai kỳ, bệnh mùa giết Sydenham, hội chứng urê huyết tán huyết, vàng da úc mật;

- Ở phụ nữ bị phù mạch di truyền, estrogen ngoại sinh có thể gây cảm ứng hoặc làm nặng thêm các triệu chứng phù mạch;

- Rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính có thể đòi hỏi phải ngừng sử dụng thuốc cho đến khi các chỉ dấu chức năng gan trở về bình thường.

- Nám da;

- Quá mẫn (bao gồm các triệu chứng như phát ban, nổi mề đay);

Tương tác

Ra máu đột ngột và/hoặc thất bại trong tránh thai có thể do tương tác của các thuốc khác (thuốc gây cảm ứng enzym) với thuốc tránh thai dạng uống (xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ 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.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều

Không có báo cáo nào về các phản ứng có hại nghiêm trọng do quá liều. Triệu chứng có thể xảy ra trong trường hợp dùng quá liều thuốc có hoạt chất là: buồn nôn, nôn và, ở các bé gái có ra máu âm đạo nhẹ. Không có thuốc giải độc và việc điều trị thêm chỉ là điều trị triệu chứng.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc và việc điều trị thêm chỉ là điều trị triệu chứng. Chủ động theo dõi để phản ứng kịp thời.

Đặc tính dược lực học

Mã ATC: G03AB08

Nhóm dược lý: progestogen và estrogen, chế phẩm dùng tuần tự

Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với Qlaira tại Liên minh châu Âu và tại Hoa Kỳ/Canada, đã tính toán được chỉ số Pearl như sau:

Chỉ số Pearl (18-50 tuổi)

Thất bại với phương pháp: 0,42 (giới hạn trên của CI 95% là 0,77)



Thất bại do người dùng + phương pháp: 0,79 (giới hạn trên của CI 95% là 1,23)

Chỉ số Pearl (18-35 tuổi)

Thất bại với phương pháp: 0,51 (giới hạn trên của CI 95% là 0,97)

Thất bại do người dùng + phương pháp: 1,01 (giới hạn trên của CI 95% là 1,59)



Tác dụng tránh thai của COC dựa trên tương tác của các yếu tố khác nhau, trong đó điều quan trọng nhất thấy được là sự ức chế rụng trứng, thay đổi dịch tiết cổ tử cung và thay đổi nội mạc tử cung.

Trong một nghiên cứu ức chế rụng trứng trong 3 chu kỳ, điều trị với Qlaira dẫn đến ức chế hình thành nang trứng ở hầu hết phụ nữ. Hoạt động buồng trứng trở lại mức trước khi điều trị trong chu kỳ sau khi điều trị.

Qlaira được dùng liều theo phác đồ giảm dần estrogen và tăng dần progestin, phác đồ này có thể dùng để điều trị ra máu kinh nguyệt nhiều khi không có bệnh lý trong cơ thể, các triệu chứng đôi khi được gọi là xuất huyết tử cung do rối loạn chức năng (DUB).

Hai nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên có thiết kế tương tự nhau đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Qlaira ở phụ nữ có triệu chứng của DUB và muốn dùng thuốc tránh thai dạng uống. Tổng cộng, 269 phụ nữ được phân nhóm ngẫu nhiên dùng Qlaira và 152 bệnh nhân dùng giả dược.

Sau 6 tháng điều trị, lượng mất máu kinh nguyệt (MBL) trung vị giảm 88% từ 142 mL xuống 17 mL trong nhóm Qlaira so với 24% từ 154 mL xuống 117 mL trong nhóm giả dược.

Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ phụ nữ được chữa khỏi hoàn toàn mọi triệu chứng DUB là 29% trong nhóm Qlaira so với 2% trong nhóm giả dược.

Estrogen trong Qlaira là estradiol valerat, một ester của 17 β -estradiol tự nhiên của người

(1 mg estradiol valerat tương ứng với 0,76 mg 17 β -estradiol). Estrogen này khác với các estrogen ethinylestradiol hoặc tiền thuốc của nó là mestranol được sử dụng trong các COC khác ở chỗ thiếu một nhóm ethinyl ở vị trí 17 alpha.

Dienogest là một dẫn xuất của nortestosteron không có tính hướng androgen mà có hoạt tính kháng androgen bằng khoảng một phần ba so với cyproteron acetat. Dienogest gắn với thụ thể progesteron trong tử cung người chỉ với 10% ái tính tương đối của progesteron. Mặc dù ái tính thấp với thụ thể progesteron, dienogest có tác dụng hướng progestogen mạnh trong in vivo. Dienogest không có hoạt tính hướng androgen đáng kể của mineralocorticoid hoặc glucocorticoid trong in vivo.

Mô học nội mạc tử cung đã được nghiên cứu trong một phân nhóm phụ nữ (n=218) trong một nghiên cứu lâm sàng sau 20 chu kỳ điều trị. Không có kết quả bất thường nào.

Đặc tính dược động học

Dienogest

Hấp thu

Dienogest dùng đường uống được hấp thụ nhanh và gần như hoàn toàn. Nồng độ tối đa trong huyết thanh là 90,5ng/ml đạt được sau khoảng 1 giờ sau khi dùng đường uống viên nén bao

Qlaira chứa 2 mg estradiol valerat + 3 mg dienogest. Sinh khả dụng là khoảng 91%. Dược động học của dienogest tỷ lệ thuận với liều trong phạm vi liều 1 – 8 mg.

Dùng đồng thời với thức ăn không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên tốc độ và mức độ hấp thụ dienogest.



Phân bố

Tỷ lệ tương đối cao 10% dienogest trong tuần hoàn ở dạng tự do, với khoảng 90% gắn kết không đặc hiệu với albumin. Dienogest không gắn kết với các protein vận chuyển đặc hiệu SHBG và CBG. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_d,ss) của dienogest là 46 l sau khi dùng qua tĩnh mạch 3H -dienogest.

Chuyển hóa sinh học

Dienogest được chuyển hóa hoàn toàn bởi con đường chuyển hóa steroid đã biết (hydroxyl hóa, cộng hợp), chủ yếu bởi CYP3A4. Các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý được bài tiết nhanh chóng dẫn đến dienogest là phân đoạn chính trong huyết tương, chiếm khoảng 50% các hợp chất dẫn xuất từ dienogest trong tuần hoàn. Độ thanh thải toàn phần sau khi dùng qua tĩnh mạch 3H -dienogest tính được là 5,1 l/giờ.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của dienogest là khoảng 11 giờ. Dienogest được chuyển hóa mạnh và chỉ 1% thuốc được bài tiết ở dạng không đổi. Tỷ lệ bài tiết qua nước tiểu so với qua phân là khoảng 3:1 sau khi dùng đường uống 0,1 mg/kg. Sau khi dùng đường uống, 42% liều được thải trừ trong vòng 24 giờ đầu và 63% trong vòng 6 ngày bởi bài tiết qua thận. Tổng cộng 86% liều được bài tiết qua nước tiểu và phân sau 6 ngày.

Điều kiện trạng thái ổn định

Dược động học của dienogest không bị ảnh hưởng bởi nồng độ SHBG. Trạng thái ổn định đạt được sau 3 ngày dùng cùng liều 3 mg dienogest kết hợp với 2 mg estradiol valerate. Các nồng độ đáy, tối đa và trung bình của dienogest trong huyết thanh

ở trạng thái ổn định lần lượt là 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml và 33,7 ng/ml. Tỷ lệ tích lũy trung bình với AUC (0-24h) được xác định là 1,24.

Estradiol valerat

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, estradiol valerate được hấp thụ hoàn toàn. Hoạt động phân chia estradiol và axit valeric xảy ra trong khi hấp thụ bởi niêm mạc ruột hoặc trong quá trình hấp thụ bước đầu ở gan. Hoạt động này tạo ra estradiol và chất chuyển hóa của nó là estrone và estriol. Nồng độ estradiol tối đa trong huyết thanh là 70,6 pg/ml đạt được trong khoảng 1,5 đến 12 giờ sau khi nuốt một lần viên nén bao chứa 3 mg estradiol valerate vào ngày 1.

Chuyển hóa sinh học

Axit valeric trải qua chuyển hóa rất nhanh. Sau khi dùng đường uống khoảng 3% liều có sinh khả dụng trực tiếp dưới dạng estradiol. Estradiol trải qua tác dụng hấp thụ bước đầu rất mạnh và một phần đáng kể liều uống vào đã được chuyển hóa ngay trong niêm mạc hệ tiêu hóa. Cùng với chuyển hóa trong gan trước khi vào hệ tuần hoàn, khoảng 95% liều dùng đường

uống đã được chuyển hóa trước khi đi vào tuần hoàn toàn thân. Các chất chuyển hóa chính là estron, estron sulfat và estron glucuronid.



Phân bố

Trong huyết thanh, 38% estradiol gắn kết với SHBG, 60% với albumin và 2-3% lưu thông trong tuần hoàn của dạng tự do. Estradiol có thể gây cảm ứng nhẹ nồng độ SHBG trong huyết thanh có phụ thuộc vào liều. Vào ngày 21 của chu kỳ điều trị, SHBG đạt khoảng 148% so với ban đầu, giảm xuống khoảng 141% mức ban đầu vào ngày 28 (kết thúc khoảng thời gian dùng thuốc giả dược). Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 1,2 l/kg được xác định sau khi dùng qua tĩnh mạch.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của estradiol trong tuần hoàn là khoảng 90 phút. Tuy nhiên sau khi dùng đường uống, kết quả có thay đổi. Bởi vì lượng estrogen sulfat và glucuronide trong tuần hoàn lớn, cũng như tái tuần hoàn ruột-gan, thời gian bán thải pha cuối của estradiol sau khi dùng đường uống thể hiện một chỉ số tổng hợp phụ thuộc vào tất cả quá trình này và nằm trong phạm vi khoảng 13-20 giờ.

Estradiol và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết trong nước tiểu, với khoảng 10% được bài tiết trong phân.

Điều kiện trạng thái ổn định

Dược động học của estradiol bị ảnh hưởng bởi nồng độ SHBG. Ở phụ nữ trẻ, nồng độ estradiol trong huyết tương đo được là tổng hợp của estradiol nội sinh và estradiol tạo ra từ Qlaira. Trong giai đoạn điều trị 2 mg estradiol valerat + 3 mg dienogest, nồng độ estradiol tối đa và trung bình trong huyết thanh ở trạng thái ổn định lần lượt là 66,0 pg/ml và 51,6 pg/ml. Trong suốt chu kỳ 28 ngày, nồng độ estradiol tối thiểu ổn định được duy trì và nằm trong khoảng 28,7 pg/ml đến 64,7 pg/ml.

Các quần thể đặc biệt

Dược động học của Qlaira chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan hay thận.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về độc tính liều lặp lại, nhiễm độc gen, độc tính đối với khả năng sinh sản. Một nghiên cứu về tính sinh ung thư với dienogest ở chuột nhắt và một nghiên cứu hạn chế hơn ở chuột cống cho thấy không tăng số lượng khối u, tuy nhiên, chúng ta đã biết rõ là do tác động hormon, steroid sinh dục có thể thúc đẩy sự tăng trưởng của một số mô và khối u phụ thuộc vào hormon.

Hạn dùng

60 tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C

Quy cách đóng gói

Hộp dạng vỉ chứa 1 vỉ (Alu-PVC) x 28 viên nén bao phim (2 viên màu vàng thẫm; 5 viên màu đỏ vừa; 17 viên màu vàng nhạt; 2 viên màu đỏ thẫm; 2 viên màu trắng)

Tiêu chuẩn kỹ thuật: Nhà sản xuất

Sản xuất bởi:

Bayer Weimar GmbH und Co. KG.

Döbereinerstrasse 20, 99427 Weimar, Đức

Ngày phê duyệt nội dung:

Qlaira/eMC/20220421/PI VN 01

