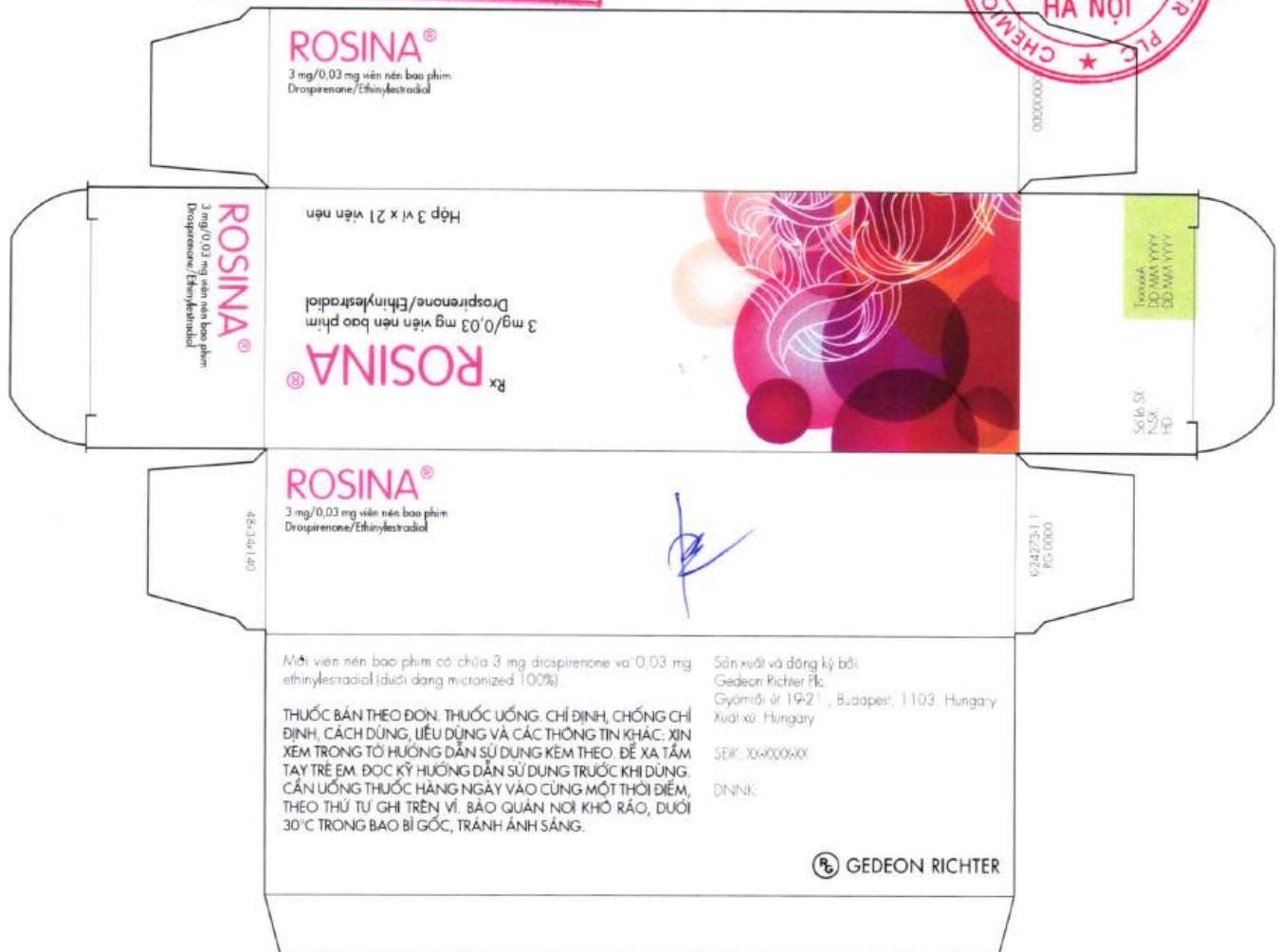


BỘ Y T
CỤC QUẢN LÝ THUỐC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 29 / 10 / 2018



Mỗi viên nén bao phim có chứa 3 mg drospirenone và 0,03 mg ethinylestradiol (dưới dạng micronized 100%)

THUỐC BÁN THEO ĐƠN. THUỐC UỐNG. CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: XIN XEM TRONG TỔ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG KÈM THEO. ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. CẦN UỐNG THUỐC HÀNG NGÀY VÀO CÙNG MỘT THỜI ĐIỂM, THEO THỨ TỰ GHI TRÊN VÍ. BẢO QUẢN NƠI KHÔ RÁO, DƯỚI 30°C TRONG BAO BÌ GỐC, TRÁNH ÁNH SÁNG.

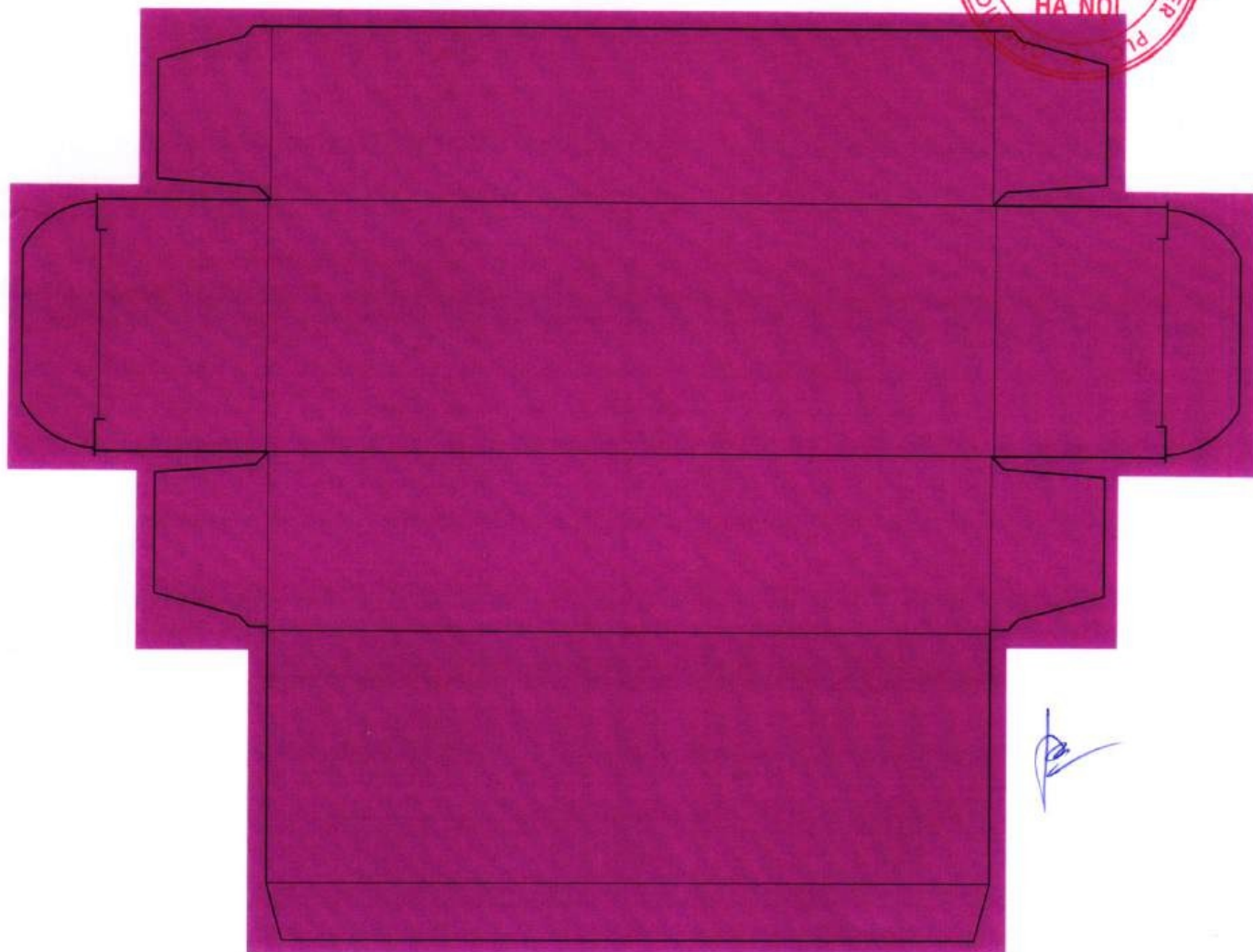
Sản xuất và đóng ký bởi:
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21, Budapest, 1103, Hungary
Xưởng: Hungary

SEIK: XX4XXXXXX

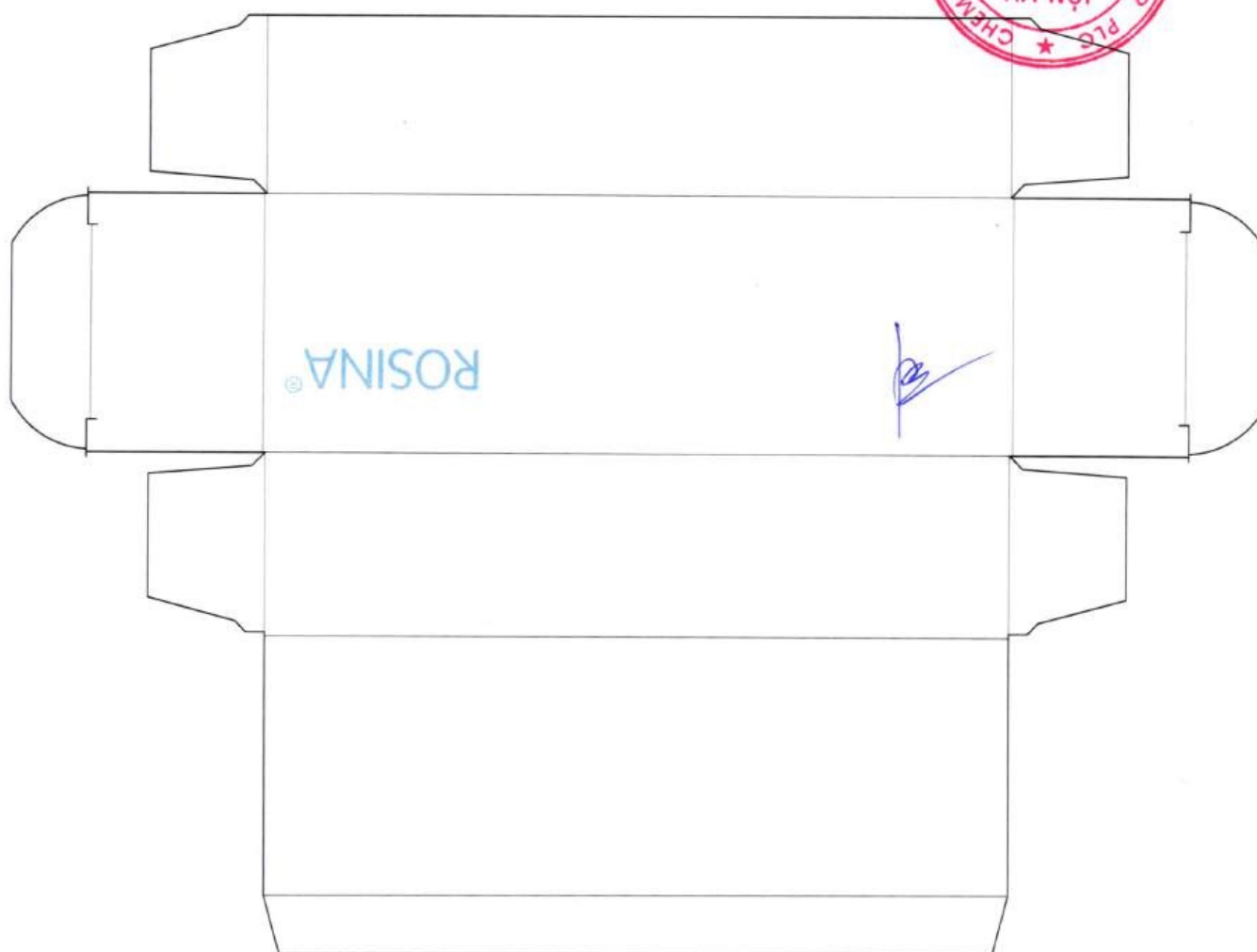
DINIK

GEDEON RICHTER

product name Rosina 3x21	labeling number K-24273-1.1	country code VN	design code RG_021	plant code -	item code -	version v_01	
colour CMYK P Purple (inner side)	printing technology unvarnished embossing	font size (leading): RGVietFut. (6.3 pt) [7.56 pt]			Studio: Mucius Scaevola Kft. date: 2017.11.15. made by: GYURCSIK Aletta		
packaging material FALT-245	size 48 x 34 x 140 mm	technical drawing: CRT_48x34x140_TL_AP_FUJI_CON_temp			supervised technical drawing by: SZABÓ Ildikó date: 2017.11.15.		



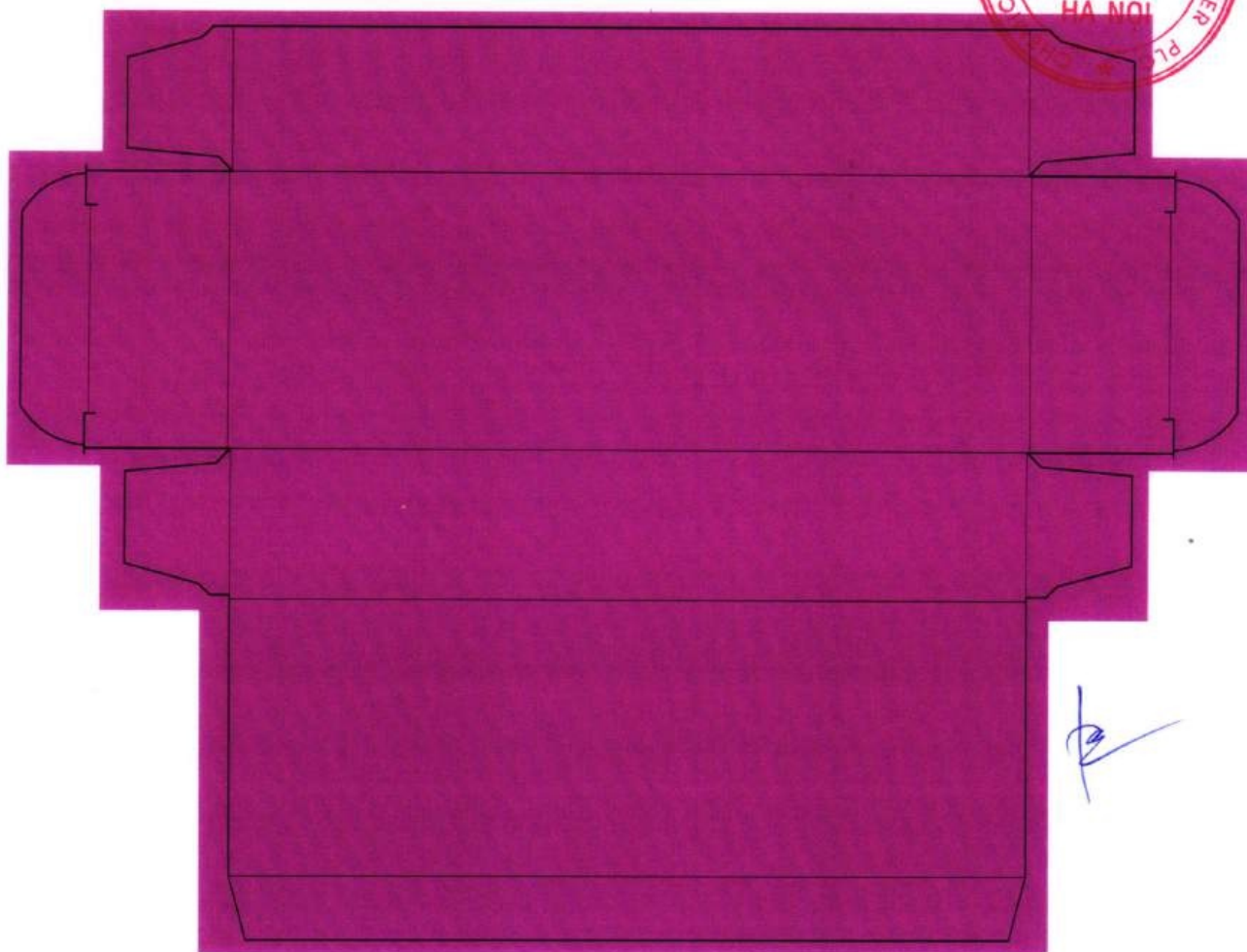
product name	labelling number	country code	design code	plant code	item code	version	
Rosino 3x21	K-24273-1.1	VN	RG_021	-	-	v_01	®
color	printing technology	font size (inches)		Studio			
P Purple (inner side)				Mucius Scaevola Kit			
				date			
				2017.11.15			
				made by			
				GYURCSIK Aletta			
packaging material	size	technical drawing		supervised technical drawing by		date	
FALT.245	48 x 34 x 140 mm	CRT_48x34x140_TL_AP_FUJI_CON temp		SZABÓ Ildikó		2017. 11. 15.	



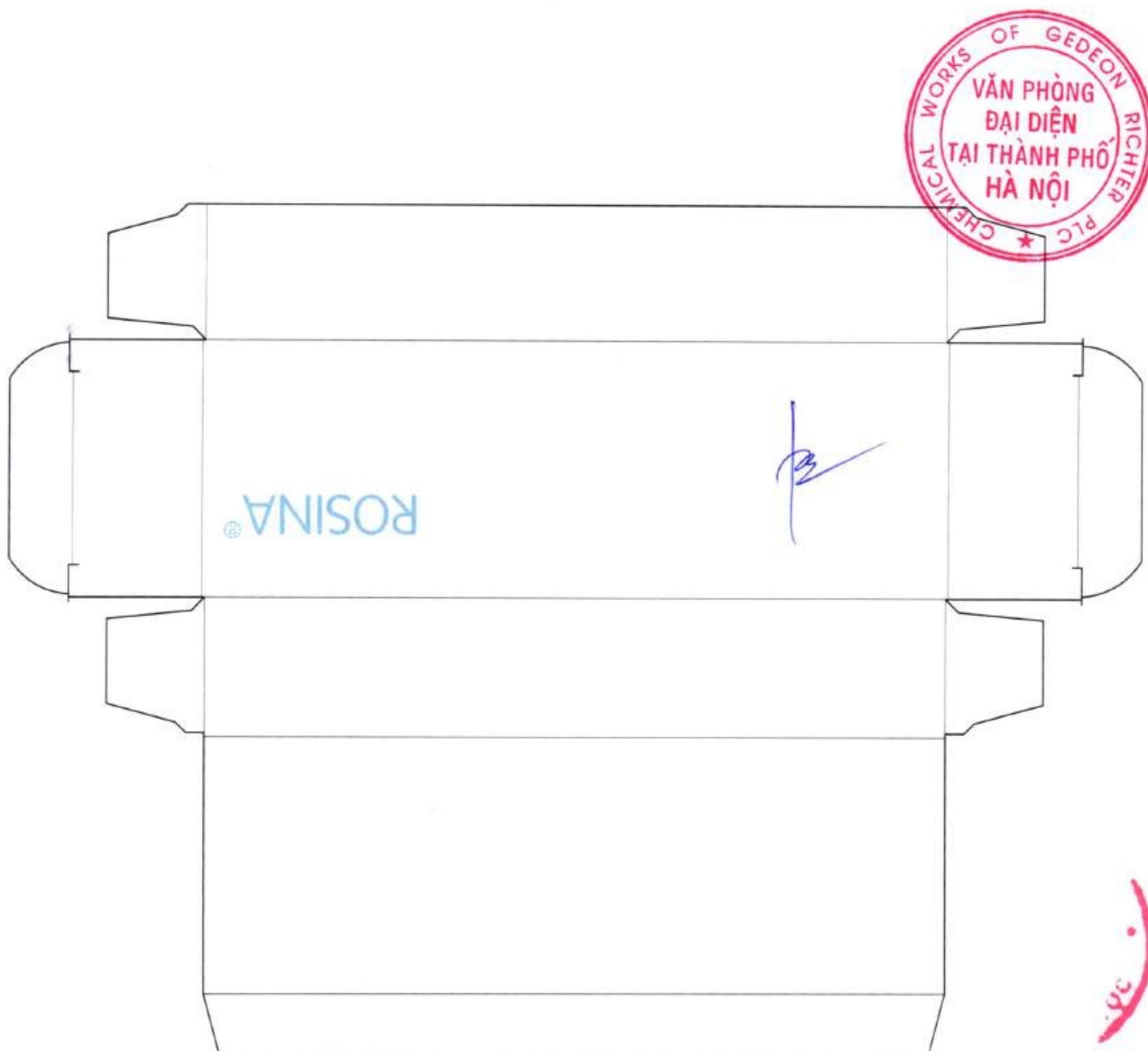
product name Rosina 3x21	labeling number K-24273-1.1	country code VN	design code RG_021	plant code -	item code -	version v_01	
colour	printing technology embossing	font size (mm)			studio Mucius Scaevola Kft	date 2017.11.15.	made by GYURCSIK Aletta
packaging material FAIT-245	size 48 x 34 x 140 mm	technical drawing CRT_48x34x140_TI_AP_FUJI_CON_temp	supervised technical drawing by SZABÓ Ildikó			date 2017. 11. 15.	



product name	labelling number	country code	design code	plant code	item code	version	
Rosina 1x21	K-24272-1.1	VN	RG_021	-	-	v_01	
color	printing technology	font size (padding)	straddle				
CM K	unvarnished	RGVielFut. (6.3 pt) [7.56 pt]	Mucius Scaevola Kft.				
P Purple (inner side)	embossing		date				
			2017.11.22				
			made by				
			PAPP Emese				
packaging material	size	technical drawing	supervised technical drawing by				date
FAIT-245	48 x 26 x 140 mm	CRT_48x26x140_TI_AP_FUJI_CON_temp	SZABÓ Ildikó				2017. 11. 17.

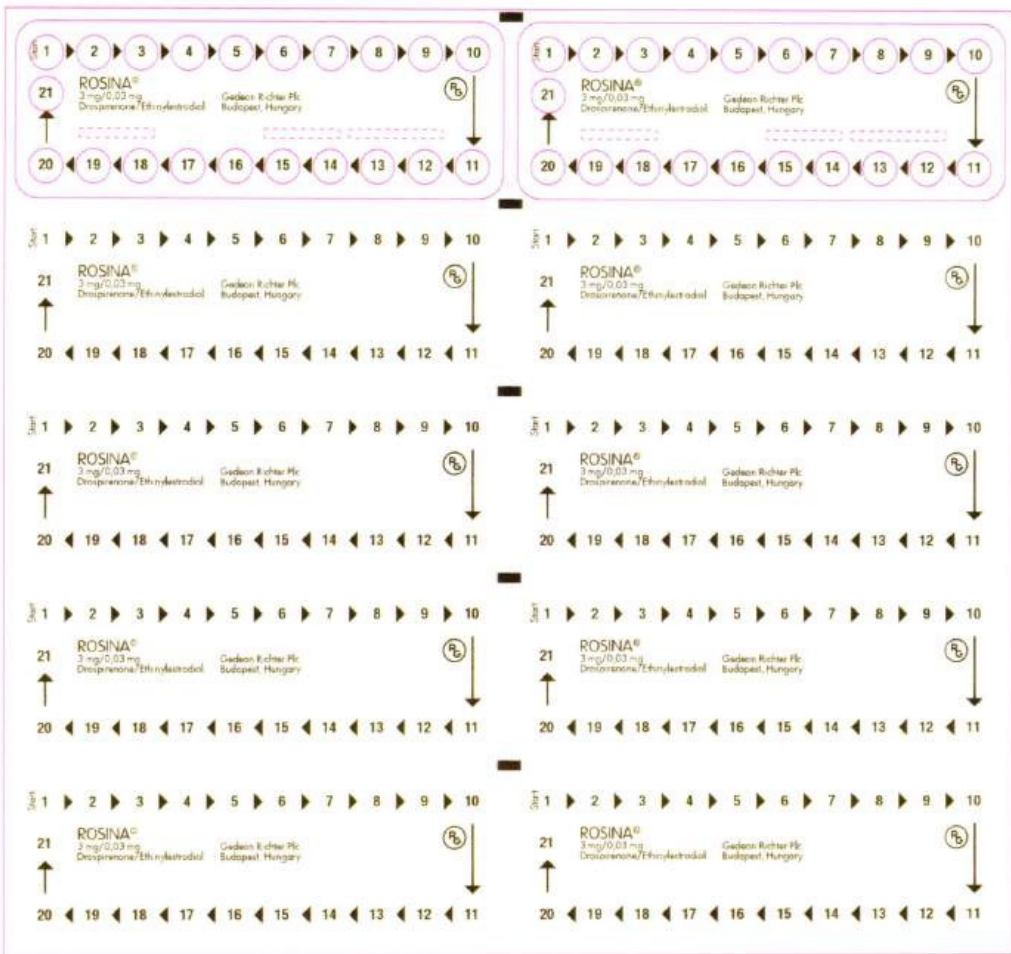
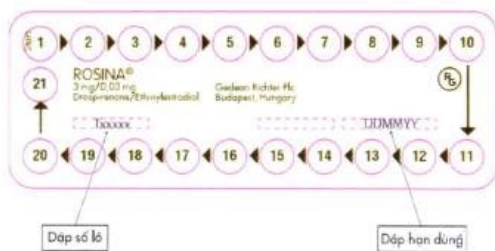


product name Rosima 1x21		labelling number K-24272-1.1		country code VN	design code RG_021	plant code -	item code -	version v_01	
colour  P Purple (inner side)		printing technology		test run (loading)		Shadin Mucius Scaevola Kft. date 2017.11.20. made by PAPP Emese			
packaging material FALT-245	size 48 x 26 x 140 mm	technical drawing CRT_48x26x140_TL_AP_FUJI_CON_temp		supervised technical drawing by SZABÓ Ildikó		date 2017.11.17.			



product name Rosina 1x21		labelling number K-24272-1.1		country code VN	design code RG_021	plant code -	store code -	version v_01	
colour		printing technology  embossing		font color (reading)		Studio Mucius Scaevola Kft. date 2017.11.20. made by PAPP Emese			
packaging material FALT-245	size 48 x 26 x 140 mm	technical drawing CRT_48x26x140_TL_AP_FUJI_CON_temp				supervised technical drawing by SZABÓ Ildikó		date 2017.11.17.	

FRONT



213 mm

Product name	ROSINA	Country of origin	VN
Trade name	K-24274-1	Country of origin	VN
Form	103x27 mm	Manufacturer	1421
Color	Black	Reference number	851072-02/Rev. 001
Batch no./Lot no.	6 pr	Numbering area	
Valid from	2017.10.13	Technical information	
Valid to/Expiry date	Leti	Registration number	



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

ROSINA

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc

Nếu bạn có thêm câu hỏi gì, hãy hỏi bác sĩ của bạn

Nếu bạn gặp bất cứ tác dụng phụ nào, xin vui lòng thông tin cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn

Giữ thuốc tránh xa tầm tay trẻ em

1. TÊN THUỐC

Viên nén bao phim Rosina 3 mg/0.03 mg

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim chứa 3 mg drospirenon và 0,03 mg ethinylestradiol (dưới dạng micronized 100%).

Tá được với công dụng đã biết:

Mỗi viên nén bao phim chứa 48,17 mg lactose monohydrat và 0,070 mg lecithin đậu tương.

Danh sách đầy đủ các tá được, xem mục 6.1

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim hai mặt lõm, tròn, màu trắng. Một mặt khắc: "G63". Đường kính khoảng 6 mm.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Thuốc tránh thai nội tiết tố dùng đường uống.

Quyết định kê đơn Rosina nên được cân nhắc dựa trên các yếu tố nguy cơ hiện hữu của từng phụ nữ, đặc biệt là nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE) và nguy cơ huyết khối tĩnh mạch liên quan đến Rosina so với các thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp khác (CHCs) (xem mục 4.3 và 4.4).

4.2 Liều dùng và cách dùng

Cách dùng

Dùng đường uống.



Liều dùng

Dùng viên nén bao phim Rosina như thế nào

Viên thuốc phải được uống hàng ngày vào cùng thời điểm theo thứ tự ghi trên vỉ thuốc, uống thuốc với một ít chất lỏng nếu cần. Uống một viên mỗi ngày trong 21 ngày liên tiếp. Bắt đầu vỉ thuốc tiếp theo sau khoảng thời gian 7 ngày ngưng thuốc, trong thời gian này thường xảy ra hành kinh. Việc hành kinh thường xuất hiện vào ngày thứ 2-3 sau khi uống viên thuốc cuối cùng và có thể chưa chấm dứt hành kinh trước khi bắt đầu dùng vỉ tiếp theo.

Bắt đầu dùng Rosina như thế nào

Trường hợp trước đó không dùng thuốc tránh thai nội tiết tố (trong tháng trước):

Bắt đầu uống viên nén bao phim Rosina vào ngày thứ nhất của chu kỳ (ngày đầu tiên của kỳ kinh).

Trường hợp thay đổi từ một biện pháp tránh thai nội tiết tố phối hợp (thuốc viên uống tránh thai phối hợp (COC), đặt vòng hoặc miếng dán ngoài da):

Nên bắt đầu uống viên Rosina tốt nhất ngay sau ngày uống viên thuốc có hoạt tính cuối cùng của loại thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp trước đó. Trong trường hợp này, không nên bắt đầu uống Rosina muộn hơn ngày tiếp theo sau khoảng thời gian ngưng thuốc hoặc sau khi dùng hết các viên thuốc không có hoạt chất của loại thuốc tránh thai trước đó. Khi thay đổi từ biện pháp dùng vòng tránh thai hoặc miếng dán ngoài da, nên bắt đầu uống Rosina tốt nhất vào ngày ngừng dùng biện pháp tránh thai đó, nhưng trong trường hợp này không nên uống viên Rosina muộn hơn ngày dự kiến sử dụng trở lại các biện pháp trước đó.

Trường hợp thay đổi từ biện pháp chỉ dùng progestogen (dạng viên, tiêm hoặc cấy dưới da chỉ chứa progestogen) hoặc hệ giải phóng progestogen trong tử cung (IUS)

Có thể chuyển đổi vào bất cứ ngày nào từ loại thuốc chỉ chứa progestogen (từ miếng dán hoặc hệ giải phóng progestogen trong tử cung vào ngày ngừng dùng các biện pháp này, từ dạng thuốc tiêm vào ngày dự kiến cho lần tiêm tiếp theo) nhưng trong tất cả các trường hợp này, người phụ nữ nên sử dụng thêm biện pháp tránh thai rào cản trong 7 ngày đầu dùng thuốc.

Sau khi phá thai 3 tháng đầu

Có thể bắt đầu dùng thuốc ngay lập tức (nếu phá thai vào 3 tháng đầu của thai kỳ). Khi sử dụng như vậy, không cần thiết dùng thêm các biện pháp tránh thai khác.

Sau khi sinh hoặc phá thai vào 3 tháng giữa

Người phụ nữ nên được tư vấn bắt đầu uống viên Rosina vào ngày 21 đến ngày 28 sau khi sinh hoặc sau khi phá thai nếu phá thai vào 3 tháng giữa của thai kỳ. Nếu bắt đầu muộn hơn, nên sử dụng thêm một biện pháp tránh thai rào cản trong vòng 7 ngày đầu. Tuy nhiên, nếu đã có giao hợp, cần loại trừ khả năng có thai trước khi bắt đầu sử dụng thuốc tránh thai đường uống hoặc nên đợi đến kỳ kinh đầu tiên.

Đối với phụ nữ đang cho con bú, xem mục 4.6.

Xử lý liều bị quên

Nếu quên uống thuốc dưới 12 giờ, tác dụng tránh thai không bị giảm. Nên uống thuốc ngay khi nhớ ra và uống viên tiếp theo vào giờ thường lệ.



Nếu quên uống thuốc trên 12 giờ, tác dụng tránh thai có thể giảm. Việc xử lý các liều bị quên có thể được hướng dẫn theo hai nguyên tắc cơ bản sau:

1. không được ngưng thuốc trong thời gian quá 7 ngày
2. 7 ngày liên tục dùng thuốc để đạt được tác dụng ức chế hoàn toàn trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng.

Có thể hướng dẫn như sau trong thực hành hàng ngày:

Tuần 1

Nên uống viên thuốc bị quên cuối cùng ngay khi nhớ ra, thậm chí dùng 2 viên cùng lúc. Sau đó tiếp tục uống thuốc vào giờ thường lệ. Ngoài ra, nên sử dụng thêm một biện pháp tránh thai rào cản như bao cao su trong 7 ngày kế tiếp. Nếu có giao hợp trong 7 ngày trước đó, nên cân nhắc khả năng có thai. Càng quên nhiều hơn một viên thuốc và việc quên thuốc càng gần với khoảng thời gian ngưng thuốc thường lệ thì nguy cơ có thai càng cao.

Tuần 2

Nên uống viên thuốc bị quên cuối cùng ngay khi nhớ ra, thậm chí có thể uống 2 viên cùng lúc. Sau đó tiếp tục uống thuốc vào giờ thường lệ. Nếu đã uống thuốc đúng theo lịch trình trong 7 ngày trước khi quên viên thuốc đầu tiên, không cần thiết sử dụng kèm biện pháp tránh thai dự phòng. Tuy nhiên, nếu quên nhiều hơn một viên thuốc, người dùng nên được khuyến cáo sử dụng kèm biện pháp tránh thai dự phòng trong 7 ngày.

Tuần 3

Có nguy cơ giảm khả năng tránh thai do sắp đến khoảng thời gian 7 ngày ngưng thuốc. Tuy nhiên, thông qua việc điều chỉnh lịch trình dùng thuốc, có thể ngăn ngừa được việc giảm khả năng tránh thai. Bằng cách thực hiện một trong hai lựa chọn dưới đây, không cần phải sử dụng các biện pháp tránh thai dự phòng, phải đảm bảo rằng 7 ngày trước khi quên viên thuốc đầu tiên, người dùng đã dùng thuốc đúng theo lịch trình. Nếu không thực hiện được như vậy, người dùng nên theo *lựa chọn 1* và sử dụng biện pháp tránh thai dự phòng trong 7 ngày tiếp theo.

1. *Lựa chọn 1*: Uống viên thuốc bị quên sau cùng ngay khi nhớ ra, thậm chí uống 2 viên cùng lúc. Sau đó tiếp tục uống thuốc vào giờ thường lệ. Phải bắt đầu dùng vỉ thuốc tiếp theo ngay khi kết thúc vỉ đang dùng, không để có khoảng thời gian ngưng thuốc giữa 2 vỉ. Người dùng khó có thể hành kinh nhiều cho đến khi dùng hết vỉ thuốc thứ 2, nhưng có thể xuất huyết lấm tấm hoặc xuất huyết giữa kỳ trong những ngày dùng thuốc.
2. *Lựa chọn 2*: Người dùng cũng có thể được khuyến nghị dùng thuốc trong vỉ hiện tại. Nên có khoảng thời gian ngưng thuốc trong 7 ngày, bao gồm cả ngày quên thuốc và sau đó tiếp tục dùng vỉ thuốc tiếp theo.

Nếu quên thuốc và sau đó không có kinh nguyệt trong khoảng thời gian ngưng thuốc thông thường, cần cân nhắc khả năng có thai.

Lời khuyên trong trường hợp rối loạn tiêu hóa

Trong trường hợp có rối loạn tiêu hóa nghiêm trọng (như nôn hoặc tiêu chảy), thuốc có thể được hấp thu không hoàn toàn, nên biện pháp tránh thai dự phòng.

Nếu bị nôn trong vòng 3-4 giờ sau khi dùng thuốc, uống một viên thuốc mới (viên thay thế) ngay khi có thể. Nếu có thể, nên uống viên thuốc mới trong vòng 12 giờ quanh giờ uống thuốc thường lệ. Nếu quá 12 giờ, áp dụng chỉ dẫn trong phần quên thuốc ở mục 4.2 "Xử lý liều bị quên". Nếu người dùng không muốn thay đổi lịch trình dùng thuốc thường lệ, có thể uống viên thay thế từ một vỉ thuốc khác.



Làm thế nào để trì hoãn kinh nguyệt

Để trì hoãn thời gian hành kinh, tiếp tục dùng ngay vỉ thuốc Rosina khác mà không có khoảng thời gian ngừng thuốc. Khoảng thời gian trì hoãn có thể kéo dài như mong muốn cho đến khi kết thúc vỉ thuốc thứ 2. Trong thời gian trì hoãn này, người dùng có thể xuất huyết lấm tấm hoặc xuất huyết giữa kỳ. Sử dụng lại viên Rosina như bình thường sau khoảng thời gian nghỉ không dùng thuốc 7 ngày.

Để chuyển ngày hành kinh sang ngày khác trong tuần so với hiện tại, có thể tư vấn người dùng rút ngắn khoảng thời gian ngừng thuốc với số ngày như mong muốn. Khoảng thời gian ngừng thuốc càng ngắn thì nguy cơ không thấy kinh càng cao và sẽ xuất huyết lấm tấm hoặc xuất huyết giữa kỳ khi dùng vỉ thuốc tiếp theo (như trong trường hợp trì hoãn thời gian hành kinh).

Quần thể đặc biệt

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Việc sử dụng viên Rosina được chỉ định sau kỳ kinh nguyệt đầu tiên. Không có dữ liệu về sự cần thiết phải điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

Không áp dụng. Không chỉ định dùng Rosina sau khi mãn kinh.

Suy giảm chức năng gan

Chống chỉ định dùng Rosina cho phụ nữ suy giảm chức năng gan (xem mục 4.3 và 5.2).

Suy giảm chức năng thận

Chống chỉ định dùng Rosina cho phụ nữ suy giảm chức năng thận nặng hoặc suy thận cấp (xem mục 4.3 và 5.2).

4.3 Chống chỉ định

Không nên dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp trong các trường hợp được liệt kê dưới đây. Nên ngừng dùng thuốc ngay nếu các dấu hiệu này xuất hiện lần đầu trong quá trình sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp.

- Đang mắc hoặc có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE)
 - Hiện tại có huyết khối tĩnh mạch (đang sử dụng các thuốc chống đông) hoặc tiền sử bị huyết khối tĩnh mạch (như thuyên tắc tĩnh mạch sâu [DVT] hoặc thuyên tắc phổi [PE]).
 - Huyết khối tĩnh mạch do di truyền hoặc có khả năng mắc phải như kháng APC (bao gồm yếu tố V Leiden), thiếu yếu tố kháng thrombin III, thiếu protein C, thiếu protein S
 - Đại phẫu phải nằm bất động kéo dài (xem mục 4.4)
 - Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch do có nhiều yếu tố nguy cơ (xem mục 4.4)
- Huyết khối động mạch hoặc nguy cơ huyết khối động mạch (ATE)
 - Hiện tại có huyết khối động mạch hoặc tiền sử có huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim) hoặc có các dấu hiệu tiền triệu (như đau thắt ngực).
 - Bị đột quỵ do bệnh mạch máu não, tiền sử bị đột quỵ hoặc có dấu hiệu tiền triệu (như cơn thiếu máu não thoáng qua - TIA)
 - Huyết khối động mạch do di truyền hoặc có khả năng mắc phải, như tăng homocystein máu và có kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin, chất chống đông lupus - lupus coagulant).



- Tiền sử đau nửa đầu với các triệu chứng thần kinh khu trú.
- Nguy cơ cao huyết khối động mạch do nhiều yếu tố nguy cơ (xem mục 4.4) hoặc có yếu tố nguy cơ nghiêm trọng như:
 - đái tháo đường với các triệu chứng mạch máu
 - tăng huyết áp nghiêm trọng
 - rối loạn lipoprotein máu nghiêm trọng
- Bị bệnh gan nặng hoặc có tiền sử bệnh gan nặng, chức năng gan không trở về bình thường trong thời gian dài.
- Suy giảm chức năng thận nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.
- Có khối u hoặc tiền sử có khối u ở gan (lành tính hoặc ác tính).
- Có các khối u ác tính hoặc nghi ngờ có các khối u ác tính do ảnh hưởng của nội tiết tố sinh dục (như cơ quan sinh dục hoặc vú).
- Chảy máu âm đạo không được chẩn đoán.
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào được liệt kê trong mục 6.1.
- Quá mẫn với đậu phộng hoặc đậu nành.

4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Cảnh báo

Nếu có bất cứ tình trạng hoặc yếu tố nguy cơ nào được đề cập dưới đây, cần thảo luận về sự phù hợp khi dùng Rosina cho người phụ nữ.

Trong trường hợp nặng lên hoặc lần đầu gặp các tình trạng hay các yếu tố nguy cơ này, người dùng cần được khuyến khích liên hệ với bác sĩ để biết có nên ngừng dùng Rosina hay không.

Trong trường hợp huyết khối tĩnh mạch hoặc huyết khối động mạch đã được khẳng định hoặc còn nghi ngờ, nên ngừng dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp. Trong trường hợp bắt đầu điều trị với thuốc chống đông, nên sử dụng biện pháp tránh thai thay thế phù hợp do khả năng gây dị tật thai của các thuốc chống đông (các coumarin).

Rối loạn tuần hoàn

Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (VTE)

Việc sử dụng bất cứ thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp (CHC) nào cũng đều làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch so với không sử dụng thuốc. Các thuốc chứa levonorgestrel, norgestimat hoặc norethisteron có liên quan nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch thấp nhất. Các thuốc khác như Rosina có thể có gấp đôi nguy cơ này. Chỉ nên quyết định sử dụng loại thuốc khác ngoài các thuốc có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch thấp nhất sau khi đã trao đổi với người dùng để người phụ nữ hiểu rõ nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch của Rosina, các yếu tố nguy cơ hiện hữu có thể ảnh hưởng như thế nào đến nguy cơ này và nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch là cao nhất trong năm đầu tiên dùng thuốc. Cũng có một số bằng chứng cho thấy nguy cơ này tăng lên khi thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp được dùng lại sau thời gian ngừng thuốc từ 4 tuần trở lên.

Trong số những phụ nữ không sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp và không có thai thì có khoảng 2/10.000 người bị huyết khối tĩnh mạch trong thời gian một năm. Tuy nhiên, trên bất cứ người phụ nữ nào, tỷ lệ này có thể tăng lên rất nhiều, phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ mà họ có (xem dưới đây).

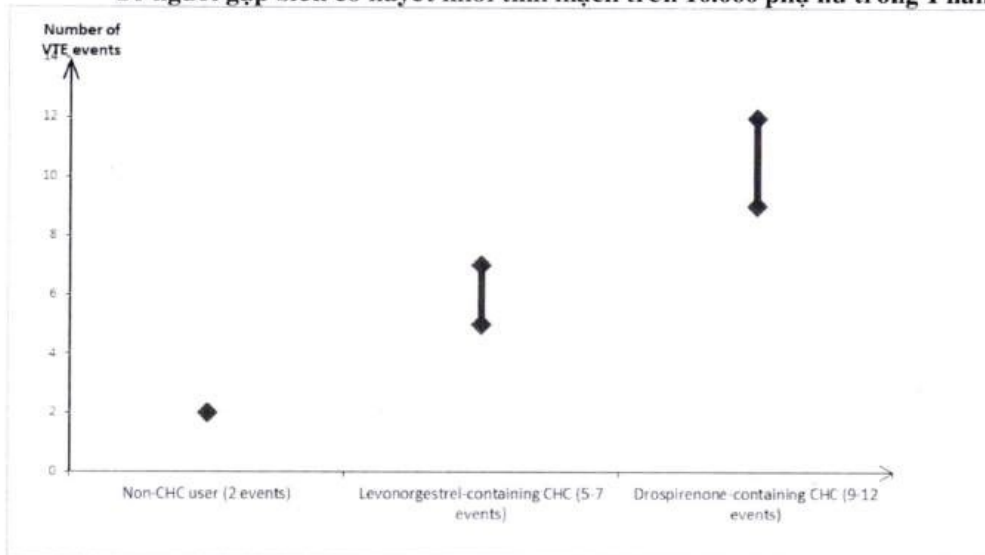


Ước tính¹ trong số 10.000 phụ nữ sử dụng một thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp có chứa drospirenon có từ 9-12 người bị huyết khối tĩnh mạch trong một năm, so với khoảng 6 người sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp có chứa levonorgestrel.

Trong cả hai trường hợp này, số người bị huyết khối tĩnh mạch trong năm thấp hơn so với số người dự kiến trong thời gian mang thai hoặc giai đoạn sau sinh.

Huyết khối tĩnh mạch có thể gây tử vong trên 1-2% số trường hợp.

Số người gặp biến cố huyết khối tĩnh mạch trên 10.000 phụ nữ trong 1 năm



Rất hiếm khi, huyết khối được báo cáo trên người dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp xuất hiện ở các mạch máu khác như động mạch và tĩnh mạch gan, mạc treo, thận hoặc võng mạc.

Yếu tố nguy cơ cho huyết khối tĩnh mạch

Nguy cơ biến chứng huyết khối tĩnh mạch trên người dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp có thể tăng lên đáng kể ở những phụ nữ có thêm các yếu tố nguy cơ khác, đặc biệt khi có đồng thời nhiều yếu tố nguy cơ (xem bảng dưới đây).

Chống chỉ định dùng Rosina nếu người phụ nữ có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch (xem mục 4.3). Nếu người phụ nữ có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ, nguy cơ huyết khối có thể lớn hơn tổng nguy cơ từ các yếu tố đơn lẻ - trong trường hợp này cần cân nhắc nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tổng thể. Không nên kê đơn thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp nếu lợi ích của thuốc thấp hơn nguy cơ (xem mục 4.3).

Bảng: Những yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch

Yếu tố nguy cơ	Nhận xét
Béo phì (chỉ số khối cơ thể (BMI) vượt quá 30 kg/m ²)	Nguy cơ tăng lên khi chỉ số BMI tăng. Đặc biệt nhất thiết cân nhắc nếu cùng tồn tại các yếu tố nguy cơ khác.
Bất động kéo dài, đại phẫu, bất cứ phẫu thuật nào ở phần chân hoặc	Trong các trường hợp này, có thể khuyên ngừng dùng thuốc (trong trường hợp mổ chủ động, ngừng thuốc

¹ Tần suất này được ước tính từ tổng số các dữ liệu nghiên cứu dịch tễ học, sử dụng nguy cơ tương đối cho các thuốc khác nhau so với các thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp có chứa levonorgestrel.



xương chậu, phẫu thuật thần kinh hoặc chấn thương nặng <i>Ghi chú:</i> bất động tạm thời bao gồm cả di chuyển bằng đường hàng không lâu hơn 4 giờ cũng là một yếu tố nguy cơ cho huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt trên phụ nữ có các yếu tố nguy cơ khác.	trước ít nhất 4 tuần) và không dùng thuốc cho đến 2 tuần sau khi đi lại được hoàn toàn. Nên sử dụng phương pháp tránh thai khác để tránh mang thai ngoài ý muốn. Nên cân nhắc dùng thuốc chống đông nếu trước đó chưa ngừng dùng Rosina.
Có tiền sử gia đình (anh chị em ruột hoặc bố mẹ bị huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt ở độ tuổi tương đối sớm như trước 50 tuổi).	Nếu nghi ngờ có yếu tố di truyền, người phụ nữ nên tham khảo ý kiến của các chuyên gia trước khi quyết định sử dụng bất cứ thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp nào.
Các tình trạng y khoa khác liên quan đến huyết khối tĩnh mạch	Ung thư, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tăng ure huyết tan huyết, viêm ruột mạn tính (bệnh Crohn's hoặc viêm loét đại tràng) và bệnh tế bào hình liềm.
Tuổi tăng	Đặc biệt trên 35 tuổi

Không có sự đồng thuận về vai trò của suy tĩnh mạch và viêm tắc tĩnh mạch nông về việc khởi phát hay tiến triển của huyết khối tĩnh mạch.

Phải lưu ý tình trạng tăng nguy cơ huyết khối ở phụ nữ đang mang thai và đặc biệt giai đoạn 6 tuần sau khi sinh (*thông tin về "Khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và cho con bú" xem mục 4.6*).

Những triệu chứng của huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi)

Trong trường hợp có triệu chứng sau, người phụ nữ cần được tư vấn để được chăm sóc y tế khẩn cấp và phải thông báo với nhân viên y tế về việc đang dùng thuốc tránh thai nội tiết tố dạng phối hợp.

Các triệu chứng của huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) có thể bao gồm:

- sưng một bên chân và/hoặc bàn chân hoặc dọc theo tĩnh mạch chân;
- đau nhức hoặc đau ở chân chỉ có thể cảm nhận được khi đứng hoặc đi bộ;
- cảm giác nóng tăng lên ở bên chân bị ảnh hưởng; da đỏ hoặc mất màu ở chân.

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

- khó thở hoặc thở nhanh khởi phát đột ngột không rõ nguyên nhân;
- ho đột ngột có thể có kèm theo ra máu;
- đau ngực nặng;
- choáng váng hoặc chóng mặt;
- nhịp tim nhanh hoặc bất thường.

Một số triệu chứng (như 'hụt hơi', 'ho') không đặc hiệu và có thể bị nhầm lẫn với các bệnh phổ biến và ít nghiêm trọng hơn (như nhiễm trùng đường hô hấp).

Các dấu hiệu tắc mạch khác có thể bao gồm: đau đột ngột, sưng và đổi màu xanh nhẹ ở đầu chi.

Nếu các triệu chứng thuyên tắc xảy ra ở mắt, có thể biểu hiện từ nhìn mờ không đau tiến triển đến mất thị lực. Đôi khi mất thị lực có thể xuất hiện ngay lập tức.

Nguy cơ huyết khối động mạch (ATE)



Các nghiên cứu dịch tễ đã chỉ ra mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp với việc gia tăng nguy cơ huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim) hoặc nguy cơ tai biến mạch máu não (như cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quỵ). Biến cố huyết khối động mạch có thể gây tử vong.

Các yếu tố nguy cơ của huyết khối động mạch

Nguy cơ biến chứng huyết khối động mạch hoặc nguy cơ tai biến mạch máu não ở những người dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp tăng lên ở những phụ nữ có các yếu tố nguy cơ (xem bảng dưới đây). Chống chỉ định dùng Rosina nếu người dùng có yếu tố nguy cơ nghiêm trọng hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến người dùng có nguy cơ cao bị huyết khối động mạch (xem mục 4.3). Nếu người phụ nữ có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ, nguy cơ bị huyết khối động mạch sẽ lớn hơn tổng nguy cơ gây ra bởi các yếu tố nguy cơ đơn lẻ - trong trường hợp này cần cân nhắc đến nguy cơ toàn thể. Không nên kê đơn thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp nếu lợi ích của việc dùng thuốc thấp hơn nguy cơ (xem mục 4.3).

Bảng: Các yếu tố nguy cơ của huyết khối động mạch

Yếu tố nguy cơ	Nhận xét
Tuổi tăng	Đặc biệt trên 35 tuổi
Hút thuốc	Người phụ nữ nên được tư vấn không hút thuốc nếu muốn dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp. Phụ nữ trên 35 tuổi nếu tiếp tục hút thuốc nên được tư vấn kỹ để sử dụng biện pháp tránh thai khác.
Tăng huyết áp	
Béo phì (chỉ số khối cơ thể (BMI) vượt quá 30 kg/m ²)	Nguy cơ tăng lên đáng kể khi chỉ số BMI tăng. Đặc biệt quan trọng ở những phụ nữ có thêm các yếu tố nguy cơ khác.
Có tiền sử gia đình (huyết khối động mạch từng xảy ra trên anh chị em ruột hoặc bố mẹ đặc biệt ở độ tuổi tương đối trẻ như dưới 50 tuổi).	Nếu nghi ngờ có yếu tố di truyền, người phụ nữ nên được giới thiệu đến chuyên gia để được tư vấn trước khi quyết định dùng bất cứ thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp nào.
Đau nửa đầu	Sự gia tăng tần suất hoặc mức độ đau nửa đầu trong thời gian sử dụng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp (có thể là tiền triệu của cơn tai biến mạch máu não) có thể là một nguyên nhân dẫn đến việc ngừng dùng thuốc ngay lập tức.
Các tình trạng y khoa khác liên quan đến biến cố bất lợi trên mạch máu	Đái tháo đường, tăng homocystein máu, bệnh lý van tim và rung nhĩ, rối loạn lipoprotein máu và lupus ban đỏ hệ thống.

Các triệu chứng của huyết khối động mạch

Trong trường hợp có triệu chứng, người phụ nữ cần được tư vấn tìm kiếm sự trợ giúp y tế khẩn cấp và phải thông báo với nhân viên y tế rằng mình đang dùng thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp.

Các triệu chứng tai biến mạch máu não có thể bao gồm:

- đột ngột tê hoặc yếu ở mặt, tay hoặc chân, đặc biệt ở một bên cơ thể;
- đột ngột đi bộ khó khăn, đột ngột chóng mặt, mất cân bằng hoặc phối hợp;
- đột ngột lẫn lộn, đột ngột nói chuyện hoặc nhận thức khó khăn;
- đột ngột gặp khó khăn về thị giác ở một hoặc cả hai bên mắt;
- đột ngột đau đầu, dữ dội hoặc kéo dài không biết rõ nguyên nhân;
- mất ý thức hoặc ngất có hoặc không kèm theo co giật.

Các triệu chứng tạm thời gợi ý cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA).



Các triệu chứng nhồi máu cơ tim có thể bao gồm:

- đau, khó chịu, căng tức, nặng nề, cảm giác bị siết chặt hoặc đầy ở ngực, cánh tay hoặc dưới xương ức;
- khó chịu lan tỏa ra sau lưng, quai hàm, cổ họng, cánh tay, bụng ;
- cảm giác đầy hơi, triệu chứng khó tiêu hoặc nghẹt thở ;
- đổ mồ hôi, buồn nôn, nôn hoặc chóng mặt;
- rất mệt mỏi, lo âu hoặc khó thở;
- nhịp tim nhanh hoặc bất thường.

Khối u

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với ung thư cổ tử cung là do nhiễm virus papilloma người (HPV). Sự gia tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung ở những người dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống (> 5 năm) đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu dịch tễ học, nhưng vẫn tiếp tục còn tranh cãi về mức độ của phát hiện này do còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như xét nghiệm ung thư cổ tử cung hoặc hành vi tình dục sử dụng biện pháp tránh thai rào cản.

Một phân tích gộp từ 54 nghiên cứu dịch tễ đã ghi nhận có sự gia tăng nhẹ nguy cơ tương đối ($RR = 1,24$) ung thư vú được chẩn đoán trên những phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống. Nguy cơ này dần mất đi sau 10 năm ngừng dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống. Do ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, số lượng gia tăng chẩn đoán ung thư vú ở người đang dùng hoặc gần đây có dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống là nhỏ so với toàn bộ các nguy cơ gây ung thư vú. Các nghiên cứu này không cung cấp bằng chứng về mối quan hệ nhân quả. Phần mẫu bệnh nhân dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống được ghi nhận có nguy cơ gia tăng có thể do chẩn đoán sớm ung thư vú, tác dụng sinh học của thuốc hoặc kết hợp cả hai nguyên nhân. Ung thư vú ở những người từng sử dụng thuốc tránh thai có xu hướng ít tiến triển lâm sàng hơn so với ung thư vú được chẩn đoán ở những người chưa từng dùng thuốc.

Trong các trường hợp hiếm gặp, các khối u gan lành tính và thậm chí hiếm gặp hơn là các khối u gan ác tính đã được ghi nhận trên những người sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống. Trong các trường hợp đơn lẻ, các khối u này đã dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng đe dọa tính mạng. Nên cân nhắc đến một khối u gan và có chẩn đoán phân biệt khi có đau dữ dội vùng bụng trên, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết ổ bụng ở phụ nữ dùng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống.

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

Các tình trạng khác

Thành phần progestogen trong Rosina là một chất đối kháng aldosteron với tác dụng giữ kali. Nồng độ kali được hy vọng là không tăng trong hầu hết các trường hợp. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lâm sàng, trên một số bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ và trung bình có sử dụng đồng thời các thuốc gây giữ kali nồng độ kali trong huyết thanh tăng nhẹ, nhưng không có ý nghĩa, trong quá trình dùng drospirenon. Do đó, khuyến cáo kiểm tra nồng độ kali huyết thanh trong chu kỳ dùng thuốc đầu tiên ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận và trước khi dùng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ kali trong huyết thanh cao hơn giới hạn bình thường và đặc biệt khi dùng đồng thời với các thuốc giữ kali. *Xem thêm mục 4.5.*

Phụ nữ có tăng triglycerid máu hoặc có tiền sử tăng triglycerid máu có thể tăng nguy cơ viêm tụy khi dùng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống.

Mặc dù huyết áp tăng nhẹ đã được ghi nhận trên nhiều phụ nữ dùng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống nhưng tăng huyết áp có biểu hiện trên lâm sàng là hiếm gặp. Trong số này, chỉ rất ít



các trường hợp phải ngừng ngay việc dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống. Nếu trong quá trình dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống ở những người đang tăng huyết áp trước đó, mà trị số huyết áp tăng liên tục hoặc huyết áp tăng đáng kể không đáp ứng đủ với việc điều trị tăng huyết áp, phải ngừng dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống. Khi thích hợp, có thể dùng lại thuốc tránh thai phối hợp đường uống nếu huyết áp trở về bình thường khi được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp.

Các tình trạng sau đây đã được ghi nhận xảy ra hoặc làm xấu hơn cho thai kỳ và việc sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống, nhưng bằng chứng về mối liên quan với việc sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống là chưa kết luận được: vàng da và/hoặc ngứa liên quan đến ứ mật, sỏi mật, rối loạn chuyển hóa porphyrin, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng ure máu tan huyết, múa giật Sydenham, herpes thai kỳ, mất thính giác liên quan đến xơ cứng tai.

Ở phụ nữ có phù mạch di truyền, estrogen ngoại sinh có thể gây ra hoặc làm nặng hơn các triệu chứng phù mạch.

Có thể cần ngừng sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống nếu có rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính cho đến khi các chỉ số đánh giá chức năng gan trở về bình thường. Cần ngừng dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống trong trường hợp vàng da ứ mật tái phát và/hoặc ngứa do ứ mật trước đây đã xuất hiện trong quá trình mang thai hoặc trong quá trình sử dụng các hormon sinh dục trước đây.

Mặc dù các thuốc tránh thai phối hợp đường uống có thể ảnh hưởng đến sự đề kháng insulin ngoại vi và khả năng dung nạp glucose, không có bằng chứng cho thấy cần thay thế phác đồ điều trị đái tháo đường khác khi sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống liều thấp (chứa < 0,05 mg ethinylestradiol). Tuy nhiên, phụ nữ bị đái tháo đường nên được theo dõi thận trọng, đặc biệt trong thời gian đầu dùng thuốc.

Tiến triển xấu đi của những tình trạng như trầm cảm nội sinh, co giật, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng đã được báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống.

Nám da thỉnh thoảng có thể xuất hiện, đặc biệt ở những phụ nữ có tiền sử nám da thai kỳ. Những phụ nữ có khuynh hướng bị nám da nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia tử ngoại trong khi dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống.

Mỗi viên thuốc có chứa 48,17 mg lactose monohydrat. Người dùng nếu có vấn đề về di truyền không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp-lactase hoặc hấp thu glucose-galactose kém thì không nên dùng thuốc này.

Mỗi viên thuốc có chứa 0,070 mg lecithin đậu tương. Người dùng nếu quá mẫn với đậu phộng hoặc đậu nành thì không nên dùng thuốc này.

Xét nghiệm/ thăm khám y khoa

Trước khi bắt đầu dùng hoặc dùng trở lại Rosina, nên xem xét đầy đủ về tiền sử y khoa (bao gồm cả tiền sử gia đình) và cần loại trừ khả năng có thai. Nên đo huyết áp và khám thực thể, người dùng cần được hướng dẫn về các chống chỉ định (xem mục 4.3) và những cảnh báo (xem mục 4.4). Điều quan trọng là lưu ý người dùng các thông tin về huyết khối động - tĩnh mạch, bao gồm nguy cơ của Rosina, khi so sánh với các thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp khác, những triệu chứng của huyết khối tĩnh mạch và huyết khối động mạch, các yếu tố nguy cơ đã biết và những điều cần làm trong trường hợp nghi ngờ có huyết khối.

Người dùng cũng nên được hướng dẫn đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và tuân thủ các hướng dẫn. Tần suất và các xét nghiệm nên làm nên dựa trên hướng dẫn thực hành đã được thiết lập và phù hợp với từng phụ nữ.



Phụ nữ nên được tư vấn rằng các thuốc tránh thai nội tiết tố không bảo vệ chống nhiễm virus HIV (AIDS) và các bệnh lây truyền qua đường sinh dục khác.

Giảm hiệu quả

Hiệu quả của các thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp có thể giảm trong các trường hợp như quên thuốc, rối loạn tiêu hóa hoặc dùng đồng thời với các thuốc khác.

Giám kiểm soát chu kỳ

Với tất cả các thuốc tránh thai phối hợp đường uống, chảy máu bất thường (xuất huyết lấm tấm hoặc xuất huyết giữa kỳ) có thể xảy ra, đặc biệt trong tháng đầu dùng thuốc. Tuy nhiên, việc đánh giá bất cứ tình trạng chảy máu bất thường nào chỉ có ý nghĩa sau một thời gian thích ứng khoảng 3 chu kỳ.

Nếu vẫn còn chảy máu bất thường hoặc chảy máu bất thường xuất hiện sau các chu kỳ bình thường, cần xem xét những nguyên nhân khác ngoài nguyên nhân nội tiết tố và cần có các biện pháp chẩn đoán phù hợp để loại trừ khối u ác tính và khả năng mang thai. Những nguyên nhân này có thể bao gồm cả việc nạo thai.

Ở một số phụ nữ, kinh nguyệt có thể không xuất hiện trong giai đoạn ngừng dùng thuốc. Nếu thuốc tránh thai phối hợp đường uống đã được dùng đúng theo chỉ dẫn ghi trong mục 4.2, thì không có khả năng người phụ nữ này mang thai. Tuy nhiên, nếu các thuốc này không được dùng đúng theo chỉ dẫn trước khi mất kinh lần đầu hoặc nếu đã mất hai kỳ kinh, cần loại trừ khả năng có thai trước khi tiếp tục dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống.

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

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên Rosina

Tương tác có thể xuất hiện với các thuốc gây cảm ứng enzym microsomal gan có thể làm tăng thanh thải các nội tiết tố sinh dục có thể dẫn đến chảy máu giữa kỳ và/hoặc mất tác dụng tránh thai.

Xử lý

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

Điều trị ngắn hạn

Những phụ nữ đang điều trị ngắn hạn bằng các thuốc gây cảm ứng enzym nên tạm thời sử dụng thêm một biện pháp rào chắn hoặc một phương pháp tránh thai bổ sung khác. Phương pháp rào chắn cần được sử dụng trong suốt thời gian dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng enzym và 28 ngày sau khi ngừng dùng thuốc. Nếu vẫn còn dùng thuốc điều trị sau khi dùng viên cuối cùng trong vỉ thuốc tránh thai, vỉ thuốc tránh thai tiếp theo nên được bắt đầu dùng ngay sau đó mà không có khoảng thời gian ngừng thuốc.

Điều trị dài hạn

Nếu thuốc dùng đồng thời vẫn còn khi dùng hết viên nén Rosina trong vỉ, nên bắt đầu dùng vỉ tiếp theo mà không có khoảng thời gian ngừng thuốc như thường lệ.

Những tương tác dưới đây đã được ghi nhận trong y văn.

Các thuốc làm tăng thanh thải thuốc tránh thai phối hợp đường uống (giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai phối hợp đường uống do gây cảm ứng enzym) như:



Các barbiturat, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin và các thuốc kháng HIV, ritonavir, nevirapin, efavirenz và cũng có thể xảy ra với felbamat, griseofulvin, oxacarbazepin, topiramat và các thuốc có chứa thành phần thảo dược là cỏ *St. John's Wort* (*Hypericum perforatum*).

Các thuốc làm thay đổi thành thái của thuốc tránh thai phối hợp đường uống:

Khi dùng đồng thời với các thuốc tránh thai phối hợp đường uống, nhiều sự kết hợp của các thuốc ức chế protease HIV và các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không phải là nucleosid, bao gồm kết hợp với các thuốc ức chế HCV có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ các estrogen hoặc progestin trong huyết tương. Tác dụng rõ ràng của các thay đổi này có thể biểu hiện trên lâm sàng trong một số trường hợp.

Do đó nên tham khảo thông tin kê đơn của các thuốc kháng HIV/HCV dùng đồng thời để xác định tương tác tiềm tàng và bất cứ khuyến cáo nào liên quan. Nếu có bất kỳ nghi ngờ nào, nên sử dụng thêm phương pháp tránh thai rào chắn ở những phụ nữ đang điều trị bằng các thuốc ức chế protease hoặc các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không phải nucleosid.

Các chất chuyển hóa chính của drospirenon trong huyết tương người được hình thành mà không có sự tham gia của hệ cytochrom P450. Do đó, các thuốc ức chế hệ enzyme này không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của drospirenon.

Ảnh hưởng của Rosina đến các thuốc khác

Các thuốc tránh thai đường uống có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa của một số thuốc khác. Theo đó, nồng độ trong huyết tương và trong mô của các thuốc này có thể tăng lên (như ciclosporin) hoặc giảm đi (như lamotrigin).

Dựa trên các nghiên cứu ức chế *in vitro* và các nghiên cứu tương tác *in vivo* trên những người phụ nữ tình nguyện, sử dụng omeprazol, simvastatin và midazolam như các cơ chất đánh dấu, không thấy có tương tác của drospirenon ở liều 3 mg đến quá trình chuyển hóa của các thuốc khác.

Các dạng tương tác khác

Trên bệnh nhân không bị suy giảm chức năng thận, sử dụng đồng thời drospirenon và các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc chống viêm không steroid đã không cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa đến nồng độ kali huyết thanh. Tuy nhiên, việc dùng đồng thời Rosina với các thuốc đối kháng aldosteron hoặc các thuốc lợi tiểu giữ kali chưa được nghiên cứu. Trong trường hợp này, nên xét nghiệm nồng độ kali huyết thanh trong chu kỳ dùng thuốc đầu tiên. Xem thêm mục 4.4.

Ghi chú: Nên tham khảo thông tin kê đơn của các thuốc dùng đồng thời để xác định khả năng tương tác.

Các xét nghiệm

Sử dụng các thuốc tránh thai steroid có thể ảnh hưởng đến kết quả một số xét nghiệm, bao gồm các thông số sinh hóa của gan, tuyến giáp, tuyến thượng thận và chức năng thận, nồng độ các protein mang trong huyết tương, như globulin gắn corticosteroid và các phân đoạn lipid/lipoprotein, các thông số của quá trình chuyển hóa carbohydrat và các thông số đông máu, tiêu fibrin. Các thay đổi nhìn chung vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Drospirenon làm tăng hoạt tính renin huyết tương và aldosteron huyết tương do tác dụng kháng mineralocorticoid nhẹ của thuốc.

4.6 Khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú



Thời kỳ mang thai

Không chỉ định dùng Rosina trong thời kỳ mang thai.

Nếu có thai trong khi đang dùng Rosina, ngừng dùng thuốc ngay. Các nghiên cứu dịch tễ mô tả cho thấy thuốc không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ở các trẻ có mẹ đã dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống trước khi có thai cũng như không gây dị tật thai nhi khi các thuốc tránh thai phối hợp đường uống vô tình được dùng trong thời kỳ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy các tác dụng không mong muốn trong thời kỳ mang thai và cho con bú (xem mục 5.3). Dựa vào các dữ liệu trên động vật này, không loại trừ tác dụng không mong muốn do hoạt tính nội tiết tố của thuốc. Tuy nhiên, kinh nghiệm phổ biến khi sử dụng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống trong thai kỳ không cung cấp bằng chứng về tác dụng không mong muốn thực tế trên người.

Các dữ liệu sẵn có liên quan đến việc sử dụng drospirenon/ ethinylestradiol trong thời kỳ mang thai còn rất hạn chế để cho phép kết luận drospirenon/ ethinylestradiol không ảnh hưởng đến thời kỳ mang thai, sức khỏe của thai nhi hay của trẻ sơ sinh. Cho đến nay, chưa có các dữ liệu dịch tễ học liên quan.

Nên cân nhắc đến khả năng tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch trong giai đoạn sau sinh khi bắt đầu dùng Rosina trở lại (xem mục 4.2 và 4.4).

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc tránh thai phối hợp đường uống có thể ảnh hưởng đến quá trình cho con bú do thuốc làm thay đổi chất lượng và thành phần sữa mẹ. Do đó, nhìn chung không khuyến cáo sử dụng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống cho đến khi người mẹ đã cai sữa hoàn toàn cho con. Một lượng nhỏ thuốc tránh thai steroid và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể bài tiết vào sữa mẹ trong quá trình dùng thuốc. Lượng thuốc này có thể ảnh hưởng đến trẻ bú sữa mẹ.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện

4.8 Tác dụng không mong muốn

Về các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên người dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống xem mục 4.4.

Các phản ứng có hại dưới đây đã được ghi nhận trong quá trình sử dụng Rosina (3 mg/0,03 mg):

Bảng dưới đây báo cáo các phản ứng có hại theo hệ phân loại các cơ quan MedDRA (MedDRA SOCs). Tần suất xuất hiện các phản ứng có hại căn cứ trên các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.

Hệ thống phân loại các cơ quan	Tần suất xuất hiện các phản ứng có hại		
	Thường gặp #1/100 đến <1/10	Ít gặp #1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp #1/10.000 đến <1/1000
Nhiễm trùng và nhiễm ký		Nhiễm nấm <i>candida</i>	



sinh trùng		Nhiễm <i>herpes simplex</i>	
Rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng dị ứng	Hen phế quản
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng cảm giác thèm ăn	
Rối loạn tâm thần	Rối loạn cảm xúc	Trầm cảm Căng thẳng Rối loạn giấc ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Dị cảm Chóng mặt	
Rối loạn trên tai và mê đạo			Suy giảm thính lực
Rối loạn trên mắt		Rối loạn thị giác	
Rối loạn trên tim		Ngoại tâm thu Nhịp tim nhanh	
Rối loạn hệ mạch máu		Tắc mạch phổi Tăng huyết áp Hạ huyết áp Đau nửa đầu Suy tĩnh mạch	Huyết khối tĩnh mạch (VTE) Huyết khối động mạch (ATE)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Viêm họng	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng	Buồn nôn Nôn Viêm dạ dày ruột Tiêu chảy Táo bón Rối loạn dạ dày, ruột	
Rối loạn da và mô dưới da	Viêm nang lông (mụn trứng cá)	Phù mạch Rụng tóc Chàm Ngứa Ban đỏ Khô da Tăng tiết bã nhờn Rối loạn da	Hồng ban nút Hồng ban đa dạng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cổ Đau ở đầu chi Chuột rút	
Rối loạn trên thận và tiết niệu		Viêm bàng quang	
Rối loạn hệ sinh dục và vú	Đau ngực Ngực to Đau tuyến vú Đau bụng kinh Băng huyết	U vú Xơ nang vú Chảy sữa U nang buồng trứng Nóng bừng Rối loạn kinh	



		nguyệt Vô kinh Rong kinh Candida âm đạo Viêm âm đạo Khí hư Rối loạn âm hộ, âm đạo Khô âm đạo Đau vùng xương chậu Nghi ngờ xét nghiệm chẩn đoán ung thư cổ tử cung (tiêu bản Pap) Giảm ham muốn tình dục	
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Tăng cân	Phù Suy nhược Đau Khát nước quá mức Tăng tiết mồ hôi Giảm cân	

Mô tả các phản ứng có hại chọn lọc

Sự gia tăng nguy cơ huyết khối động - tĩnh mạch và biến cố tắc 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 ghi nhận ở phụ nữ dùng các thuốc tránh thai nội tiết tố phối hợp được bàn luận chi tiết trong mục 4.4.

Để mô tả các tác dụng không mong muốn, từ đồng nghĩa và các bệnh liên quan, thuật ngữ MedDRA thích hợp nhất được sử dụng để liệt kê.

Các phản ứng có hại nghiêm trọng dưới đây đã được ghi nhận trên những phụ nữ dùng các thuốc tránh thai phối hợp đường uống được bàn luận trong mục 4.4 *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*:

- Rối loạn huyết khối tĩnh mạch;
- Rối loạn huyết khối động mạch;
- Tăng huyết áp;
- U gan;
- Sự xuất hiện hoặc tiến triển xấu của tình trạng bệnh mà chưa có kết luận rõ ràng về sự liên quan đến việc dùng thuốc tránh thai phối hợp đường uống: bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, động kinh, u xơ cơ tử cung, rối loạn chuyển hóa porphyrin, lupus ban đỏ hệ thống, herpes thai nghén, múa giật Sydenham, hội chứng ure máu tan huyết, vàng da ứ mật;
- Nám da;
- Rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính có thể phải ngừng sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống cho đến khi các chỉ số chức năng gan trở về bình thường.
- Ở phụ nữ có phù mạch di truyền, các estrogen ngoại sinh có thể gây ra hoặc làm nặng thêm các triệu chứng phù mạch.

Tần suất chẩn đoán ung thư vú tăng rất nhẹ ở những người dùng thuốc tránh thai đường uống. Do ung thư vú hiếm gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi, con số tăng này là nhỏ so với toàn bộ nguy cơ gây ung



thứ vú. Mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống chưa được biết rõ. Xem mục 4.3 và 4.4 để biết thêm thông tin.

Tương tác

Chảy máu giữa kỳ và/ hoặc việc tránh thai thất bại có thể do tương tác của các thuốc khác (các thuốc gây cảm ứng enzym) với thuốc tránh thai đường uống (xem mục 4.5).

Báo cáo về các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo về các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi được cấp phép lưu hành thuốc là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc. Các nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất cứ phản ứng có hại nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

4.9 Quá liều

Hiện chưa có bất cứ kinh nghiệm nào về việc quá liều drospirenon/ ethinylestradiol. Trên cơ sở các kinh nghiệm phổ biến với các thuốc tránh thai phối hợp đường uống, các triệu chứng có thể xuất hiện trong trường hợp này bao gồm: buồn nôn, nôn và ở phụ nữ trẻ có chảy máu nhẹ ở âm đạo. Không có thuốc giải độc và xử trí khi quá liều là điều trị triệu chứng.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Các nội tiết tố (hormon) sinh dục và điều biến hệ sinh dục; Các progestogen và estrogen, phối hợp cố định.

Mã ATC : G03AA12

Chỉ số Pearl: về sự thất bại của phương pháp: 0,09 (giới hạn tin cậy trên về hai phía 95%: 0,32).

Chỉ số Pearl tổng thể (thất bại của phương pháp + thất bại do bệnh nhân): 0,57 (giới hạn tin cậy trên về hai phía 95%: 0,90)

Cơ chế tác dụng

Tác dụng tránh thai của Rosina dựa trên sự tương tác của nhiều yếu tố khác nhau, quan trọng nhất là thuốc ức chế sự rụng trứng và làm thay đổi nội mạc tử cung.

Rosina là một thuốc tránh thai phối hợp đường uống với ethinylestradiol và progestogen là drospirenon. Ở liều điều trị, drospirenon cũng có hoạt tính kháng androgen và kháng nhẹ mineralocorticoid. Thuốc không có hoạt tính estrogen, glucocorticoid và kháng glucocorticoid. Điều này làm cho drospirenon có tính chất dược lý giống với nội tiết tố progesteron tự nhiên.

Có bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy đặc tính kháng mineralocorticoid nhẹ dẫn đến tác dụng kháng nhẹ mineralocorticoid.

5.2 Các đặc tính dược động học

Drospirenon

Hấp thu

Drospirenon dùng đường uống được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn. Nồng độ hoạt chất tối đa trong huyết thanh khoảng 37 ng/mL đạt được khoảng 1-2 giờ sau khi uống liều đơn. Trong 1 chu kỳ dùng thuốc, nồng độ tối đa của drospirenon trong huyết thanh ở trạng thái ổn định vào khoảng



60 ng/mL đạt được sau khoảng 7-14 giờ. Sinh khả dụng của drospirenon trong khoảng 76 đến 85%. Uống thuốc cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của drospirenon.

Phân bố

Sau khi uống thuốc, nồng độ drospirenon huyết thanh giảm theo 2 pha với thời gian bán thải pha cuối tương ứng là $1,6 \pm 0,7$ và $27,0 \pm 7,5$ giờ. Drospirenon gắn với albumin huyết thanh và không liên kết với globulin mang nội tiết tố sinh dục (SHBG) hay globulin mang corticoid (CBG). Chỉ 3-5% nồng độ hoạt chất toàn phần trong huyết thanh tồn tại dưới dạng steroid tự do. Sự gia tăng SHBG gây ra bởi ethinylestradiol không ảnh hưởng đến sự gắn kết của drospirenon với protein huyết thanh. Thể tích phân bố biểu kiến trung bình của drospirenon là $3,7 \pm 1,2$ L/kg.

Sinh chuyển hóa

Drospirenon được chuyển hóa mạnh sau khi uống. Các chất chuyển hóa chính trong huyết tương là dạng acid của drospirenon, hình thành do mở vòng lacton, và 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, cả hai dạng đều được hình thành mà không có sự tham gia của hệ enzym P450. Một lượng nhỏ drospirenon được chuyển hóa bởi enzym cytochrome P450 3A4 và đã được chứng minh có khả năng ức chế enzym này và cytochrom P450 1A1, cytochrom P450 2C9 và cytochrom P450 2C19 *in vitro*.

Thải trừ

Tốc độ thanh thải chuyển hóa của drospirenon trong huyết thanh là $1,5 \pm 0,2$ mL/phút/kg. Drospirenon chỉ được thải trừ với một lượng rất nhỏ dưới dạng không biến đổi. Các chất chuyển hóa của drospirenon được thải trừ qua phân và nước tiểu với tỷ lệ khoảng 1,2 đến 1,4. Thời gian bán thải của các chất chuyển hóa qua nước tiểu và phân là khoảng 40 giờ.

Trạng thái ổn định

Trong một chu kỳ dùng thuốc, nồng độ tối đa của drospirenon trong huyết thanh ở trạng thái ổn định vào khoảng 70 ng/mL, đạt được sau khoảng 8 ngày dùng thuốc. Nồng độ drospirenon huyết thanh được tích lũy với hệ số khoảng bằng 3 là kết quả của tỷ lệ giữa thời gian bán thải pha thải trừ và khoảng cách giữa các liều.

Ethinylestradiol

Hấp thu

Ethinylestradiol được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Sau khi uống liều 30 μ g, nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 100 pg/mL đạt được sau 1-2 giờ dùng thuốc. Ethinylestradiol chuyển hóa pha đầu mạnh và có sự thay đổi lớn giữa các cá thể. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 45%.

Phân bố

Ethinylestradiol có thể tích phân bố biểu kiến là 5 L/kg và khoảng 98% gắn kết với protein huyết tương. Ethinylestradiol làm giảm tổng hợp SHBG và CBG ở gan. Trong khi dùng 30 μ g ethinylestradiol, nồng độ SHBG huyết tương tăng từ 70 lên khoảng 350 nmol/L. Một lượng nhỏ ethinylestradiol (0,02% liều dùng) vào sữa mẹ.

Sinh chuyển hóa

Ethinylestradiol được chuyển hóa hoàn toàn (độ thanh thải chuyển hóa huyết tương là 5 mL/phút/kg).

Thải trừ



Ethinylestradiol không được thải trừ dưới dạng không biến đổi ở bất cứ nồng độ đáng kể nào. Các chất chuyển hóa của ethinylestradiol được bài tiết vào nước tiểu và dịch mật với tỷ lệ 4:6. Thời gian bán thải của các chất chuyển hóa khoảng 1 ngày.

Trạng thái ổn định

Trạng thái ổn định đạt được trong suốt nửa sau của chu kỳ dùng thuốc và hệ số tích lũy của ethinylestradiol trong huyết thanh là khoảng từ 1,4 đến 2,1.

Quần thể đặc biệt

Ảnh hưởng trên người suy thận

Nồng độ drospirenon trong huyết thanh ở trạng thái ổn định ở những phụ nữ suy giảm chức năng thận nhẹ (thanh thải creatinin CLcr, 50-80 mL/phút) tương tự ở phụ nữ có chức năng thận bình thường (CLcr > 80 mL/phút). Nồng độ drospirenon trong huyết thanh cao hơn trung bình 37% ở phụ nữ có suy giảm chức năng thận mức độ trung bình (CLcr, 30-50 mL/phút) so với ở phụ nữ có chức năng thận bình thường. Drospirenon cũng được dung nạp tốt ở những phụ nữ suy giảm chức năng thận nhẹ và trung bình. Drospirenon không cho thấy bất cứ ảnh hưởng nào có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ kali huyết thanh.

Ảnh hưởng trên người suy gan

Ở những phụ nữ suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (*Child-Pugh B*), nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương theo thời gian tương tự với những phụ nữ có chức năng gan bình thường. Giá trị nồng độ đỉnh (C_{max}) được ghi nhận ở pha hấp thu và thải trừ là tương tự nhau. Trong pha phân bố cuối, nồng độ drospirenon giảm khoảng 1,8 lần trên người tình nguyện có suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình so với ở người có chức năng gan bình thường.

Trong một nghiên cứu liều đơn, thanh thải đường uống (CL/F) giảm khoảng 50% trên những người tình nguyện suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình so với ở những người có chức năng gan bình thường. Giảm thanh thải drospirenon được ghi nhận trên người tình nguyện có suy giảm chức năng gan ở mức trung bình không dẫn đến sự khác biệt được biểu hiện về nồng độ kali huyết thanh. Thậm chí ở người bệnh đái tháo đường và sử dụng đồng thời với spironolacton (hai yếu tố có thể làm bệnh nhân tăng kali máu) cũng không ghi nhận sự tăng nồng độ kali huyết thanh trên mức giới hạn bình thường. Có thể kết luận drospirenon được dung nạp tốt trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ hoặc trung bình (*Child-Pugh B*).

Các nhóm chủng tộc

Được động học của drospirenon hoặc ethinylestradiol với đơn liều và đa liều đã được nghiên cứu trên phụ nữ trẻ khỏe mạnh người người da trắng và người Nhật Bản. Không ghi nhận được sự khác biệt liên quan về mặt lâm sàng.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trên động vật thực nghiệm, tác dụng của drospirenon và ethinylestradiol được giới hạn trong những tác dụng liên quan đến tác dụng dược lý đã được biết. Đặc biệt, các nghiên cứu độc tính trên sự sinh sản cho thấy độc tính trên phôi và bào thai ở động vật được xem như đặc hiệu cho loài. Ở nồng độ drospirenon trong tuần hoàn cao hơn nồng độ drospirenon và ethinylestradiol ở người dùng Rosina, đã ghi nhận được ảnh hưởng đến sự biệt hóa giới tính trên bào thai của chuột nhưng không có ảnh hưởng trên bào thai của khỉ.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược



Viên nhân:

Lactose monohydrat

Tinh bột ngô

Tinh bột ngô tiền gelatin hóa

Povidone K-25

Magnesi stearat

Lớp bao phim:

Polyvinyl alcohol

Titan dioxit (E171)

Talc

Macrogol 3350

Lecithin (đậu tương)

6.2 Tính tương kỵ

Không áp dụng.

6.3 Hạn dùng

3 năm.

6.4 Thận trọng đặc biệt trong quá trình bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, dưới 30°C trong bao bì gốc, tránh ánh sáng.

6.5 Nguồn gốc và thành phần bao bì

21 viên nén bao phim hoặc 3 x 21 viên nén bao phim được đóng trong vỉ PVC/PVDC/Al
Các vỉ được đóng trong túi ba lớp PET/Alu/PE. Mỗi túi ba lớp chứa một vỉ được đóng vào hộp carton.

6.6 Thận trọng đặc biệt về xử lý thuốc và các thao tác khác

Thuốc không sử dụng hoặc các chất thải nên được xử lý theo quy định của địa phương.

7. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA NHÀ SẢN XUẤT VÀ CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21., Budapest, 1103, Hungary

Ngày duyệt lần cuối: 22/12/2015



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh