

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qlaira kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia seuraavassa järjestyksessä:

2 tummankeltaista tablettia, jotka sisältävät 3 mg estradiolivaleraattia

5 keskipunaista tablettia, jotka sisältävät 2 mg estradiolivaleraattia ja 2 mg dienogestia

17 vaaleankeltaista tablettia, jotka sisältävät 2 mg estradiolivaleraattia ja 3 mg dienogestia

2 tummanpunaista tablettia, jotka sisältävät 1 mg estradiolivaleraattia

2 valkoista tablettia, jotka eivät sisällä vaikuttavia lääkaineita

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosi (yksi tabletti sisältää korkeintaan 50 mg laktoosia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tummankeltainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DD" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Keskipunainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DJ" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Vaaleankeltainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DH" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Tummanpunainen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DN" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

Valkoinen kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä ja kaksoiskupera, ja sen toisella puolella on merkintä "DT" tasasivuisen kuusikulmion sisällä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Runsaiden kuukautisten hoitoon naisille, joilla ei ole elimellistä sairautta ja jotka haluavat käyttää ehkäisytabletteja.

Qlaira-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Qlaira-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta.

Annostus

Miten Qlaira-tabletteja otetaan

Tabletit otetaan pakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa. Tabletteja otetaan ilman taukoja yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan. Uusi pakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti pakkauksen viimeisten tablettien ottamisen aikana eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan läpipainopakkauksen aloittamista. Joillakin naisilla tyhjennysvuoto alkaa vasta seuraavan pakkauksen ensimmäisten tablettien oton jälkeen.

Miten Qlaira-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti), ehkäisyrenkaasta tai ehkäisylaastarista

Qlaira-tablettien käyttö aloitetaan aiemmin käytettyjen yhdistelmäehkäisytablettien viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamista seuraavana päivänä. Ehkäisyrenkaan tai ehkäisylaastarin käytön jälkeen Qlaira-tabletteja voidaan alkaa käyttää niiden poistopäivänä.

- Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, progestiini-injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Qlaira-tabletteja koska tahansa (implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä). Kaikissa näissä tapauksissa lisäehkäisyä tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää **yhdeksän** ensimmäisen **tablettipäivän** ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Imetys, ks. kohta 4.6.

Tablettien käyttö suositellaan aloitettavaksi 21–28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, **yhdeksän** ensimmäisen **tablettipäivän** aikana tulee käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

Tablettien unohtaminen

Unohtuneet (valkoiset) lumetabletit voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottoväli ei pitkity tarpeettomasti.

Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohdettuja vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja:

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, **vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa**. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan.

Mahdollisen lisäehkäisymenetelmän käytön tarve (esim. kondomin kaltainen estemenetelmä) riippuu siitä, missä vaiheessa kuukautiskiertoa tabletti on unohdettu ottaa. Katso lisätietoja lisäehkäisyn käytöstä seuraavasta taulukosta:

PÄIVÄ	Väri Estradiolivaleraatin (EV)/dienogestin (DNG) määrä	Noudatettavat ohjeet, jos <u>yhden</u> tabletin unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia:
1–2	Tummankeuhkaiset tabletit (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">Unohtunut tabletti otetaan välittömästi ja seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan (vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samana päivänä).Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan.Lisäehkäisyä käytetään seuraavan yhdeksän päivän ajan.
3–7	Keskipunaiset tabletit (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8–17	Vaaleankeuhkaiset tabletit (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18–24	Vaaleankeuhkaiset tabletit (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none">Käytössä olevasta läpipainopakkauksesta ei oteta enää tabletteja, vaan seuraavan pakkauksen ensimmäinen tabletti otetaan välittömästi.Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan.Lisäehkäisyä käytetään seuraavan yhdeksän päivän ajan.
25–26	Tummanpunaiset tabletit (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none">Unohtunut tabletti otetaan välittömästi ja seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan (vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa).Lisäehkäisy ei ole tarpeen.
27–28	Valkoiset tabletit (lumetabletit)	<ul style="list-style-type: none">Unohtunut tabletti hävitetään ja seuraavien tablettien ottamista jatketaan normaaliin tapaan.Lisäehkäisy ei ole tarpeen.

Päivässä tulee ottaa enintään kaksi tablettia.

Jos uuden läpipainopakkauksen aloittaminen on unohtunut tai yhden tai useamman tabletin ottaminen unohdetaan pakkauksen päivinä 3–9, raskauden mahdollisuus on olemassa (edellyttäen, että nainen on ollut yhdynnässä unohtamista edeltävien seitsemän päivän aikana). Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi kahta eri vaikuttavaa ainetta sisältävä tabletti on unohtunut (päivinä 3–24) ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule pakkauksen lopussa / uuden pakkauksen alussa, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Ruoansulatuskanavan vakavien häiriöiden (esim. oksentelu tai ripuli) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä, ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä.

Jos oksentelua esiintyy 3–4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, tulee uusi, korvaava tabletti ottaa niin pian kuin mahdollista. Jos mahdollista, tulee uusi tabletti ottaa 12 tunnin sisällä siitä, kun nainen normaalisti ottaa tabletin. Jos aikaa uuden tabletin ottamiseen on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2. "Tablettien unohtaminen". Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia ottoaikatauluaan, hänen on otettava vastaava tabletti (tabletit) toisesta pakkauksesta.

Lisätieto erityispotilasryhmille

Lapset ja nuoret

Käytöstä alle 18-vuotiaille nuorille ei ole tietoa.

Älkkäät potilaat

Qlaira ei ole tarkoitettu käytettäväksi vaihdevuosien jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Qlaira on vasta-aiheinen naisille, joilla on vaikea maksasairaus. Ks. myös kohta 4.3.

Munuaisten vajaatoiminta

Qlaira-valmisteen käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole erityisesti tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiat ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemiat.
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi

- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukuhormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Qlaira-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Qlaira-valmisteen käyttöä keskeyttää.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö tulee keskeyttää tromboosilöydöksen tai sen epäilyn yhteydessä. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta tulee neuvoa käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää ko. hoidon aikana.

Seuraavat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet on pääosin johdettu *etinyyliestradiolia* sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja koskevista kliinisistä ja epidemiologisista tiedoista.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pie nin VTE:n riski. Rajallinen tieto viittaa siihen, että Qlaira-valmisteseen voi liittyä vastaavan tason VTE:n riski.**

Päätöksen käyttää muuta valmistetta (esim. Qlaira) kuin VTE-riskiltään pie nintä valmistetta saa tehdä vasta sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyvän VTE:n riskin, mite n hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyi VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita (< 50 mikrog etinyyliestradiolia) käyttäville naisille tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että noin 6–12 naiselle 10 000:sta kehittyi VTE yhden vuoden aikana.

Arviolta noin kuudelle¹ naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana.

Rajallinen epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että Qlaira-valmisteen käyttöön liittyvä VTE:n riski voi olla samalla tasolla muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa, mukaan lukien levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet.

Pieniannoksisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytettäessä VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa naisilla raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoiden ja valtimoiden trombooseja on raportoitu esiintyneen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä erittäin harvoin.

Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Qlaira-valmiste on vasta-aiheinen naiselle, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

Taulukko: Laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Qlaira-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Erytiesesti yli 35 vuoden ikä

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu

- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Qlaira-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.

Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).
---	---

Valtimotromboemolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on kohdunkaulasyövän riskin raportoitu kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön (> 5 vuotta) yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten seksuaalikäyttäytyminen ja muut tekijät (esim. ihmisen papilloomavirus, HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Hepatiitti C

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C-viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Lisäksi ALAT-arvon nousua havaittiin myös naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita) ja jotka saivat hoitoa glekapreviiriin/pibrentasviiriin yhdistelmällä. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeeneja käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri. Ks. kohta 4.5.

Muut tilat

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai joiden suvussa sitä esiintyy, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkittävästi yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, niiden käyttö on lopetettava ja hypertensiota hoidettava. Tablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen.

Eksogeeniset estrogeenit saattavat aiheuttaa perinnöllistä tai hankinnaista angioödeemaa sairastaville naisille tähän sairauteen liittyviä oireita tai pahentaa niitä.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toiminta-arvot ovat normalisoituneet.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana ja etenkin ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen masennuksen, epilepsian, Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen on raportoitu pahentuneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteen kerääntymistä elimistöön, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten toimintahäiriötä, tulisi tutkia ja seurata huolellisesti. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tulisi tutkia ja seurata huolellisesti, koska veren estrogeenitaso voi nousta Qlaira-tablettien ottamisen jälkeen.

Yksi tabletti sisältää korkeintaan 50 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintutkimus

Ennen Qlaira-valmisteiden käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaat sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Qlaira-valmisteiden käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naisia on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

Tehon heikkeneminen

Yhdistelmäehkäisytablettien tehoa voivat heikentää esimerkiksi vaikuttavia aineita sisältävän tabletin unohtaminen (kohta 4.2), ruoansulatuskanavaoireet vaikuttavia aineita sisältävien tablettien käytön aikana (kohta 4.2) tai muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (kohta 4.5).

Syklikontrolli

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa (tiputtelu- tai läpäsivuvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Vertailevan kliinisen tutkimuksen potilaspäiväkirjojen perusteella välivuotoja ilmeni 10–18 prosentilla Qlaira-tabletteja käyttäneistä naisista.

Qlaira-valmisteiden käyttäjillä voi esiintyä amenorreaa, vaikeivät olisikaan raskaana. Potilaspäiväkirjojen perusteella amenorreaa esiintyy keskimäärin 15 prosentissa kierroista.

Jos Qlaira-valmistetta on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos tabletteja ei ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos tyhjennysvuoto on jäänyt tulematta kahden peräkkäisen kierron aikana, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen valmisteiden käytön jatkamista.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet, mahdollisesti myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom. Samanaikaisesti käytettyjen lääkitysten lääketiedot on tarkistettava mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on raportoitu kirjallisuudessa yleisesti yhdistelmäehkäisytabletteihin liittyen, tai niitä havaittiin Qlaira-tableteilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Qlaira-tabletteihin

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä noin neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkehoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkehoito jatkuu kauemmin kuin pakkauksen vaikuttavaa ainetta sisältävät yhdistelmäehkäisytabletit, lumetabletit tulee hävittää ja seuraava pakkaus aloittaa heti.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Lääkeaineet, jotka lisäävät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):

Barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Kliinisessä tutkimuksessa sytokromi P450 (CYP) 3A4-entsyymien vahvan indusoijan rifampisiinin käyttö johti dienogestin ja estradiolin vakaan tilan pitoisuuden ja systeemisen altistuksen huomattavaan vähenemiseen. Dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC-arvot (0–24 h) pienenevät vastaavasti 83 % ja 44 %.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan:

Useat HIV-proteasiin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteasiin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedo pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteasiin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa vähentävät aineet (entsyymi-inhibiittorit)

Dienogesti on sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin substraatti.

Entsyymi-inhibiittoreiden aiheuttamien mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on edelleen tuntematon.

Voimakkaiden CYP3A4-entsyymin estäjien samanaikainen annostelu voi lisätä estrogeenin ja/tai keltarauhashormonin pitoisuutta plasmassa.

Voimakkaan CYP3A4-entsyymin estäjän ketokonatsolin samanaikainen käyttö aiheutti dienogestilla vakaan tilan AUC (0–24 h) -arvon kasvun 2,9-kertaiseksi ja vastaavasti estradiolilla 1,6-kertaiseksi. Kun samanaikaisesti annettiin kohtalaista estäjää erytromysiiniä, dienogestin ja estradiolin vakaan tilan AUC (0–24 h) -arvot lisääntyivät 1,6-kertaiseksi ja 1,3-kertaiseksi.

Qlaira-tablettien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ehkäisytabletit saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko lisääntyä (esim. siklosporiini) tai vähentyä (esim. lamotrigiini).

Nifedipiinin farmakokinetiikka ei muuttunut käytettäessä samaan aikaan dienogestia (2 mg) ja etinyyliestradiolia (0,03 mg), mikä vahvistaa *in vitro* -tutkimusten tulokset, joiden mukaan on epätodennäköistä, että Qlaira-tablettien hoitoannos estäisi CYP-entsyymejä.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C-viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita), ALAT-arvo kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia, esim. estradiolia, sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamista oli saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska muita estrogeenejä käyttäneitä naisia oli kuitenkin vain pieni määrä, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yksinään tai yhdessä dasabuviirin kanssa tai yhdistelmää glekapreviiri/pibrentasviiri (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Qlaira-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Qlaira-tablettien käytön aikana, niiden käyttö on heti lopetettava. Etinyyliestradiolia sisältävillä yhdistelmäehkäisytableteilla suoritettujen laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei kuitenkaan ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden aikana. Eläinkokeissa ei ole todettu lisääntymistoksisuuden riskiä (ks. kohta 5.3).

Kun Qlaira-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen vaikuttamalla äidinmaidon määrään ja koostumukseen. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana. Näillä määrillä saattaa olla vaikutuksia lapseen.

Hedelmällisyys

Qlaira on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Tietoa hedelmällisyyden palautumisesta on kohdassa 5.1.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla ei ole havaittu olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yhteenveto

Qlaira-valmisteen yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat akne, rintojen aristus, vuoto kierron aikana, pahoinvointi ja painon nousu kun valmistetta käytetään suun kautta otettavana ehkäisyvalmisteena tai runsaiden kuukautisten hoitoon naisille, joilla ei ole elimellistä sairautta ja jotka haluavat käyttää ehkäisytabletteja.

Vakavia haittavaikutuksia ovat valtimo- ja laskimotromboembolia, joita käsitellään kohdassa 4.4.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutukset esitetään oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan (MedDRA SOCs). Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä (versio 12.0) kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymeja ja sairauksiin liittyviä muita tiloja ei mainita, mutta ne tulee ottaa myös huomioon. Esiintyvyyssluvut perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Taulukossa mainittuja haittavaikutuksia on todettu viidessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N=2 266 naista, joilla oli mahdollisuus tulla raskaaksi, N=264 naista, joilla oli vuotohäiriöitä mutta ei elimellistä sairautta ja jotka halusivat käyttää ehkäisytabletteja), ja niiden yhteyttä Qlaira-tablettien käyttöön pidettiin vähintään kausaalisesti mahdollisena. Kaikkia harvinaisina mainittuja haittavaikutuksia esiintyi ainoastaan yhdestä kahteen vapaaehtoisista henkilöistä, joten niiden yleisyys on <0,1 %.

N= 2 530 naista (100,0 %)

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot		Sieni-infektio Ulkosynnyttimien ja emättimen sienitulehdus ¹ Emätininfektio	Kandidiaasi Herpes simplex Sisäsynnyttintulehdus Oletettu okulaarisen histoplasmoosin oireyhtymä Savipuoli Virtsatieinfektio Bakteerien aiheuttama vaginiitti

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Lisääntynyt ruokahalu	Nesteretentio Hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt		Masennus/alakuloisuus Tunne-elämän häiriö ² Unettomuus Libidon väheneminen ³ Mielenterveyshäiriö Mielialanvaihtelut ⁴	Aggressio Ahdistuneisuus Dysforia Libidon lisääntyminen Hermostuneisuus Painajaiset Levottomuus Unihäiriö Stressi
Hermosto	Päänsärky ⁵	Pyörrytys Migreeni ⁶	Keskittymisvaikeus Parestesia Huimaus
Silmät			Piilolasien sietokyvyttömyys Kuivat silmät Silmien turvotus
Sydän			Sydäninfarkti Sydämentykytys
Verisuonisto		Kuumat aallot Hypertensio	Verta vuotavat suonikohjut Laskimotromboembolia Valtimotromboembolia Hypotensio Pinnallinen laskimotulehdus Verisuonikipu
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ⁷ Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu	Ummetus Suun kuivuminen Dyspepsia Gastroesofageaalinen refluksi
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen ⁸	Maksan fokaalinen nodulaarinen hyperplasia Krooninen sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Akne ⁹	Alopesia Liikahikoilu Kutina ¹⁰ Ihottuma ¹¹	Allerginen ihoreaktio ¹² Kloasma Dermatiitti Hirsutismi Runsaskarvaisuus Neurodermatiitti Pigmentaatiohäiriö Seborrea Ihohäiriö ¹³
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Selkäkipu Leukakipu Painavuuden tunne
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsatiekipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea Rintojen aristus ¹⁴ Dysmenorrea Vuoto kierron aikana (Metrorragia) ¹⁵	Rintojen suureneminen ¹⁶ Rintojen kyhmy Kohdunkaulan dysplasia Vuotohäiriö Dyspareunia Fibrokystitiset rinnat	Poikkeava tyhjennysvuoto Hyvänlaatuinen rintakasvain Rintasyöpä <i>in situ</i> Rintakysta Erite rinnoista Kohdunkaulan polyyppi

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
		Menorragia Kuukautishäiriöt Munasarjakysta Lantiokipu Kuukautisia edeltävä oireyhtymä Kohdun sileälihaskasvain Kohdun spasmi Verenvuoto kohdusta/emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto ¹⁷ Emätinvuoto Sukupuolielinten kuivuus	Kohdunkaulan punoitus Yhdyntäverenvuoto Galaktorrea Sukupuolielinten poikkeava erite Hypomenorrea Myöhästynyt kuukautisvuoto Munasarjakystan puhkeaminen Emättimen haju Sukupuolielinten polttava tunne Sukupuolielinten epämiellyttävä tunne
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma Hengenahdistus nenäverenvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Ärtyneisyys Edeema ¹⁸	Rintakipu Huonovointisuus Kuume
Tutkimukset	Painon nousu	Painon lasku Verenpaineen muutokset ¹⁹	Poikkeava kohdunkaulanäyte

¹ mukaan lukien ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi ja kohdunkaulakanavan sieninäyte varmistettu

² mukaan lukien itku ja tunteiden ailahtelu

³ mukaan lukien libidon menetys

⁴ mukaan lukien mielialan muutokset ja vaihtelu

⁵ mukaan lukien jännityspäänsärky ja sinuspäänsärky

⁶ mukaan lukien aurallinen ja auraton migreeni

⁷ mukaan lukien vatsan turvotus, ylä- ja alavatsan kipu

⁸ mukaan lukien alaniiniaminotransferaasin, aspartaattiaminotransferaasin ja gammaglutamyyliinotransferaasin suureneminen

⁹ mukaan lukien märkärakkulainen akne

¹⁰ mukaan lukien yleinen kutina ja kutiava ihottuma

¹¹ mukaan lukien makulaarinen ihottuma

¹² mukaan lukien allerginen dermatiitti ja urtikaria

¹³ mukaan lukien ihon kireys

¹⁴ mukaan lukien rintojen kipu, rintojen aristus, nännien kipu ja muut häiriöt

¹⁵ mukaan lukien epäsäännölliset kuukautiset

¹⁶ mukaan lukien rintojen turpoaminen

¹⁷ mukaan lukien verenvuotoa emättimestä, sukupuolielimistä ja kohdusta

¹⁸ mukaan lukien perifeerinen turvotus

¹⁹ mukaan lukien kohonnut verenpaine ja alentunut verenpaine

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Amenorrean ja epäsäännöllisen vuodon esiintyvyys perustuen potilaspäiväkirjoihin on esitetty kohdassa 4.4 Syklialtti.

Seuraavia vakavia haittatapahtumia on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä; lisätietoa kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:

Kasvaimet

- Rintasyöpädiagnoosien määrä on hiukan tavallista suurempi yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten hieman tavallista suurempi diagnoosien määrä on vähäinen suhteessa rintasyövän kokonaisriskiin. Syy-yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoa löytyy kohdista 4.3 ja 4.4.
- maksakasvaimet.

Muut tilat

- erythema nodosum, erythema multiforme
- rintojen eritevuoto
- hypertensio
- tilat, joiden yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole vahvistettu, tai näiden tilojen paheneminen: Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, epilepsia, migreeni, kohtumyöoma, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita
- maksan toiminnan akuutit tai krooniset häiriöt; saattavat vaatia yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamista, kunnes maksan toiminta-arvot ovat palautuneet normaaleiksi
- maksaläiskät
- yliherkkyys (mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma).

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkkeiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty - haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ei ole raportoitu johtaneen vahingollisiin vaikutuksiin. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja erityisesti nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestogeenit ja estrogeenit, sekventiaaivalmisteet
ATC-koodi: G03AB08

Qlaira-valmisteella Euroopan Unionissa ja Yhdysvalloissa/Kanadassa tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella määriteltiin seuraavat Pearlin indeksit:

Pearlin indeksi (18–50-vuotiaat)

Ehkäisytehon pettäminen menetelmän vuoksi: 0,42 (yläraja 95 %:n luottamusväli 0,77)

Ehkäisytehon pettäminen käyttäjän + menetelmän vuoksi: 0,79 (yläraja 95 %:n luottamusväli 1,23)

Pearlin indeksi (18–35vuotiaat)

Ehkäisytehon pettäminen menetelmän vuoksi: 0,51 (yläraja 95 %:n luottamusväli 0,97)

Ehkäisytehon pettäminen käyttäjän + menetelmän vuoksi: 1,01 (yläraja 95 %:n luottamusväli 1,59)

Yhdistelmäehkäisytablettien ehkäisyteho perustuu eri tekijöiden yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen, muutokset kohdunkaulan eritteessä ja muutokset kohdun limakalvolla.

Kolmen kierron pituisessa ovulaation inhibitiota tutkineessa tutkimuksessa Qlaira-valmisteen käyttö johti munarakkuloiden kehittymisen estymiseen suurimmalla osalla naisista. Munasarjojen toiminta palautui hoidon lopettamista seuraavan kierron aikana samanlaiseksi kuin ennen hoitoa.

Qlaira-valmisteen annostuksessa estrogeeniannosta pienennetään asteittain ja progestiiniannosta suurennetaan asteittain, mitä käytetään runsaiden kuukautisten hoitoon naisille, joilla ei ole elimellistä sairautta. Näitä oireita kutsutaan joskus vuotohäiriöiksi.

Kaksi toteutustavaltaan samankaltaista kaksoissokkoutettua ja satunnaistettua monikeskustutkimusta suoritettiin Qlaira-valmisteen tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi naisilla, joilla oli vuotohäiriöoireita ja jotka halusivat käyttää ehkäisytabletteja. Yhteensä 269 naista satunnaistettiin saamaan Qlaira-valmistetta ja 152 potilasta sai lumelääkettä.

Puolen vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen kuukautisvuoto oli vähentynyt Qlaira-ryhmässä 88 % 142 ml:sta 17 ml:aan, kun taas lumelääkeryhmässä kuukautisvuoto oli vähentynyt 24 % 154 ml:sta 117 ml:aan.

Puolen vuoden hoidon jälkeen kaikista vuotohäiriöiden oireista parantuneiden naisten osuus Qlaira-ryhmässä oli 29 % verrattuna lumelääkeryhmän 2 %:iin.

Qlaira-tablettien sisältämä estrogeeni on estradiolivaleraatti, joka on luonnollisen ihmisen 17 β -estradiolin esteri (1 mg estradiolivaleraattia vastaa 0,76 mg:aa 17 β -estradiolia). Tässä yhdistelmäehkäisytablettissa käytetty estrogeeni poikkeaa siten yhdistelmäehkäisytableteissa tavallisesti käytetyistä estrogeeneistä, joita ovat etinyyliestradioli tai sen aihiolääke mestranoli, joista kumpikin sisältää etinyyliryhmän 17alfa-positiossa.

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jolla ei ole androgeenisia vaan ennemminkin noin kolmannes syproteroniasetaatin antiandrogeenisista vaikutuksista. Dienogesti sitoutuu kohdun progesteronireseptoreihin affiniteetilla, joka vastaa vain 10 %:a progesteronin suhteellisesta affiniteetista. Vähäisestä affiniteetista huolimatta dienogestilla on voimakas progestogeeninen vaikutus *in vivo*. Dienogestilla ei ole merkittävää androgeenista, mineralokortikoidista tai glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Endometriumin histologiaa tutkittiin yhden kliinisen tutkimuksen pienessä naisalaryhmässä (n = 218 naista) 20 hoitokierron jälkeen. Tulokset eivät olleet poikkeavia.

5.2 Farmakokineetiikka

Dienogesti

Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa noin 90,5 ng/ml saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua siitä, kun 2 mg estradiolivaleraattia ja 3 mg dienogestia sisältävä Qlaira-tabletti on otettu suun kautta. Biologinen hyötyosuus on noin 91 %. Dienogestin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annoksen vaihteluvälin ollessa 1–8 mg.

Samanaikaisella ruokailulla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia dienogestin imeytymisnopeuteen ja -määrään.

Jakautuminen

Suhteellisen suuri osuus (10 %) veren dienogestista on vapaassa muodossa, ja noin 90 % sitoutuu epäspesifisesti albumiiniin. Dienogesti ei sitoudu erityisiin kuljettajaproteiineihin SHBG (sukupuolihormoneja sitova globuliini) ja CBG (kortikoidia sitova globuliini). Dienogestin jakautumistilavuus vakaassa tilassa ($V_{d,ss}$) on 46 l annettaessa ^3H -dienogestia laskimoon 85 mikrog.

Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu lähes täydellisesti steroidien metabolialle tunnettujen reittien (hydroksylaatio, konjugaatio) kautta, lähinnä CYP3A4-entsyymien kautta. Farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät nopeasti, joten dienogestin osuus plasmassa on hallitseva ja se muodostaa noin 50 % verenkierrosta löytyvistä dienogestiyhdisteistä. Kokonaispuhdistumaksi laskettiin 5,1 l/h, kun ^3H -dienogestia annettiin laskimoon.

Eliminaatio

Dienogestin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 11 tuntia. Dienogesti metaboloituu laajasti, ja vain 1 % lääkaineesta erittyy muuttumattomana. Dienogesti erittyy virtsaan ja ulosteeseen suhteessa 3:1 suun kautta annetun 0,1 mg/kg:n annoksen jälkeen. Suun kautta annettuna 42 % annoksesta eliminoiduu ensimmäisen 24 tunnin kuluessa ja 63 % kuuden vuorokauden kuluessa erittyen munuaisten kautta. Yhteensä 86 % annoksesta on erittynyt virtsan ja ulosteen kautta kuuden vuorokauden kuluttua.

Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Vakaa tila saavutetaan kolmen vuorokauden kuluttua siitä, kun 3 mg:n dienogestiannos annetaan yhdistettynä 2 mg:aan estradiolivaleraattia. Dienogestin vakaan tilan minimi- ja maksimipitoisuudet sekä keskimääräinen pitoisuus seerumissa ovat 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml ja 33,7 ng/ml. AUC (0-24 h) -arvon keskimääräiseksi kumulaatiosuhteeksi määritettiin 1,24.

Estradiolivaleraatti

Imeytyminen

Estradiolivaleraatti imeytyy täydellisesti suun kautta otettuna. Pilkkoutuminen estradioliksi ja valeriaanahapoksi tapahtuu suolen limakalvoihin imeytymisen tai ensimmäisen maksakierron aikana. Tämä lisää estradiolin sekä sen metaboliittien estronin ja estriolin määrää. Seerumin maksimaalinen estradiolipitoisuus 70,6 pg/ml saavutetaan 1,5–12 tunnin kuluessa siitä, kun päivänä 1 otetaan yksi 3 mg estradiolivaleraattia sisältävä tabletti.

Biotransformaatio

Valeriaanahappo metaboloituu hyvin nopeasti. Suun kautta otetun annoksen suora biologinen hyötyosuus estradiolina on noin 3 %. Estradiolin ensikierron metabolia on merkittävä, ja huomattava osa annetusta annoksesta metaboloituu jo ruoansulatuskanavan limakalvolla. Kun huomioidaan myös alkureitin metabolia maksassa, noin 95 % suun kautta annetusta annoksesta metaboloituu ennen verenkiertoon siirtymistä. Tärkeimmät metaboliitit ovat estroni, estronisulfaatti ja estroniglukuronidi.

Jakautuminen

Seerumissa 38 % estradiolista sitoutuu SHBG:hen, 60 % albumiiniin ja 2–3 % esiintyy verenkierrossa vapaassa muodossa. Estradioli voi lievästi indusoida seerumin SHBG-pitoisuutta annoksesta riippuen. Hoitosyklin päivänä 21 SHBG-pitoisuus oli noin 148 % lähtötasosta, ja se väheni noin 141 %:iin lähtötasosta päivään 28 mennessä (lumetablettijakson loppu). Jakautumistilavuus on noin 1,2 l/kg laskimoon annettuna.

Eliminaatio

Verenkierron estradiolin puoliintumisaika plasmassa on noin 90 minuuttia. Suun kautta otettuna tämä kuitenkin vaihtelee. Verenkierrossa esiintyvien estrogeenisulfaattien ja glukuronidien suuren määrän sekä enterohepaattisen kierron vuoksi estradiolin loppuvaiheen puoliintumisaika suun kautta annosteltuna riippuu kaikista näistä prosesseista. Vaihteluväli on noin 13–20 tuntia.

Estradioli ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan, ja noin 10 % erittyy ulosteeseen.

Vakaa tila

SHBG-tasot vaikuttavat estradiolin farmakokinetiikkaan. Nuorilla naisilla mitattu estradiolipitoisuus plasmassa on endogeenisen estradiolin ja Qlaira-tablettien muodostaman estradiolin yhdistelmä. Annettaessa 2 mg estradiolivaleraattia ja 3 mg dienogestia, estradiolin vakaan tilan maksimipitoisuus ja keskimääräinen pitoisuus seerumissa ovat 66,0 pg/ml ja 51,6 pg/ml. 28 päivän pituisen kierron aikana estradiolin minimipitoisuus pysyi muuttumattomana vaihteluvälin ollessa 28,7–64,7 pg/ml.

Erityisryhmät

Qlaira-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä alkio- ja sikiötoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Dienogestilla tehdyssä karsinogeenisyystutkimuksessa hiirillä ja rajatummassa rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu kasvainten määrän lisääntymistä. Sukupuolisteroidien tiedetään kuitenkin voivan edistää hormonaalisen vaikutuksen takia tiettyjen hormoneista riippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavia aineita sisältävät kalvopäällysteiset tabletit

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Povidoni K25 (E1201)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällysteiset lumetabletit

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni K25 (E1201)
Magnesiumstearaatti (E572)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi tyyppi 2910 (E464)
Makrogoli 6000
Talkki (E553b)

Hypromelloosi tyyppi 2910 (E464)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
ja/tai
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä läpipainopakkaus (PVC/alumiini) kartonkisessa päiväripakkauksessa

Pakkaus

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia
3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia
6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia

Jokaisessa päiväripakkauksessa on 28 kalvopäällysteistä tablettia seuraavassa järjestyksessä:
2 tummankeltaista tablettia, 5 keskipunaista tablettia, 17 vaaleankeltaista tablettia, 2 tummanpunaista tablettia ja 2 valkoista tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimustenmukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku, Suomi

8. MYYNTILUPIEN NUMERO

24337

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Qlaira, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablettkarta (28 filmdragerade tabletter) innehåller i följande ordning:

2 mörkgula tabletter, vardera innehållande 3 mg estradiolvalerat

5 röda tabletter, vardera innehållande 2 mg estradiolvalerat och 2 mg dienogest

17 ljusgula tabletter, vardera innehållande 2 mg estradiolvalerat och 3 mg dienogest

2 mörkröda tabletter, vardera innehållande 1 mg estradiolvalerat

2 vita tabletter innehåller inga aktiva substanser

Hjälpämne med känd effekt: Laktos (ej mer än 50 mg per tablett)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Mörkgul filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DD" i en liksidig sexhörning.

Röd filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DJ" i en liksidig sexhörning.

Ljusgul filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DH" i en liksidig sexhörning.

Mörkröd filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DN" i en liksidig sexhörning.

Vit filmdragerad tablett, rund med bikonvexa ytor, på ena sidan märkt med bokstäverna "DT" i en liksidig sexhörning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception

Behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception.

Vid beslut att förskriva Qlaira ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Qlaira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Oral användning

Dosering

Hur man tar Qlaira

Tabletterna måste tas i den ordning som anges på förpackningen, varje dag vid ungefär samma tidpunkt, med lite vätska om det behövs. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter den sista tabletten på föregående karta. Bortfallsblödning börjar vanligen under intaget av de sista tabletterna på kartan och har i vissa fall inte upphört innan nästa karta påbörjas. Hos vissa kvinnor börjar blödningen efter att de första tabletterna på den nya tablettkartan har tagits.

Hur man börjar ta Qlaira

- Ingen hormonell preventivmetod har använts under minst en månad

Tablettintaget ska påbörjas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

- Byte från annan kombinerad hormonell preventivmetod (kombinerat p-piller, vaginalring eller transdermalt plåster)

Kvinnan bör påbörja intaget av Qlaira dagen efter att den sista aktiva tabletten av det tidigare kombinerade p-pillret har tagits (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser). Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan börja använda Qlaira samma dag som ringen eller plåstret tas bort.

- Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (hormonspiral)

Kvinnan kan byta när som helst från minipiller (från implantat eller hormonspiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men bör i dessa fall rådas att dessutom använda en barriärmetod de första **9 dagarna** av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern

Intaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten. Om kvinnan börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första **9 dagarna** av tablettintag. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

Om man har glömt att ta tabletter

Missade (vita) placebotabletter kan ignoreras. De bör emellertid kastas bort för att undvika att perioden mellan intag av aktiva tabletter oavsiktligen förlängs.

Följande råd gäller endast för glömda aktiva tabletter:

Om det har gått **högst 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 12 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan skyddet vara nedsatt. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, **även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt**. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt.

Beroende på vilken dag i cykeln som tabletten glömdes (se diagrammet nedan för detaljer) kan **extra skydd** (t.ex. en barriärmetod som kondom) behövas enligt följande principer:

DAG	Färg Innehåll av estradiolvalerat (EV)/dienogest (DNG)	Principer som ska följas om man glömt <u>en</u> tablett i mer än 12 timmar:
1 – 2	Mörkgula tabletter (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - Ta den glömda tabletten omedelbart och följande tablett som vanligt (även om detta innebär att två tabletter måste tas en och samma dag) - Fortsätt att ta tabletterna som vanligt - Använd extra preventivmetod under de kommande 9 dagarna
3 - 7	Röda tabletter (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Ljusgula tabletter (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Ljusgula tabletter (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - Kassera aktuell tablettkarta och börja omedelbart med den första tabletten i en ny tablettkarta - Fortsätt att ta tabletterna som vanligt - Använd extra preventivmetod under de kommande 9 dagarna
25 – 26	Mörkröda tabletter (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - Ta den glömda tabletten omedelbart och följande tablett som vanligt (även om detta innebär att två tabletter måste tas en och samma dag) - Ingen extra preventivmetod är nödvändig
27-28	Vita tabletter (placebo):	<ul style="list-style-type: none"> - Kasta bort den glömda tabletten och fortsätt att ta tabletterna som vanligt - Ingen extra preventivmetod är nödvändig

Högst två tabletter får tas samma dag.

Om en kvinna har glömt att börja på en ny tablettkarta eller om hon har glömt en eller flera tabletter dag 3-9 på kartan finns det risk för att hon redan är gravid (om hon har haft samlag under de föregående 7 dagarna innan hon glömde tabletten). Ju fler glömda aktiva tabletter (av de med de två kombinerade aktiva innehållsämnen dag 3-24) och ju närmare placebo-tablettfasen glömskan skett, desto större är risken för graviditet.

Om kvinnan har glömt tabletter och bortfallsblödningen sedan uteblir i slutet av tablettkartan/början av en ny tablettkarta bör möjligheten av en graviditet övervägas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas.

Om kräkningar inträffar inom 3-4 timmar efter intag av aktiv tablett, ska nästa tablett tas så fort som möjligt, helst högst 12 timmar efter att den glömda tabletten skulle ha tagits. Om det har gått mer än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits, gäller råden för glömda tabletter (se avsnitt 4.2 ”Om man har glömt att ta tabletter”). Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste motsvarande tablett/tabletter tas från en annan blisterförpackning.

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Inga data finns tillgängligt för användning hos ungdomar under 18 år

Äldre

Qlaira ska inte användas efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Qlaira är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt 4.3.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Qlaira har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel, ska behandlingen upphöra omgående.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign)
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd som är könshormonberoende (t.ex. i genitalier eller bröst)
- Odiagnostiserad vaginalblödning

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen som finns angivna i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Qlaira diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkaren/barnmorskan ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia har påbörjats ska lämpligt alternativ av preventivmedel användas pga risk för teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Följande varningar och försiktighetsuppsättningar kommer i huvudsak från kliniska och epidemiologiska data för kombinerade p-piller som innehåller *etinylestradiol*.

Cirkulationsrubbnings

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimol eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Begränsade data tyder på att risken för VTE är ungefär densamma för Qlaira. Beslutet att använda en annan produkt (som Qlaira) än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos (< 50 µg etinylestradiol) av kombinerade hormonella preventivmedel har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.

Av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år.

Begränsade epidemiologiska data tyder på att risken för VTE vid behandling med Qlaira är ungefär densamma som risken för andra kombinerade hormonella preventivmedel inklusive kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel. Antalet VTE-händelser per år är med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

¹ Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, till exempel i hepatiska, mesenteriska, renala, eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Qlaira är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillret (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Qlaira inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeboli)

Vid symtom ska kvinnan rådats att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Qlaira är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara resultat av sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Om kvarstående kliniskt betydelsefull hypertoni utvecklas under användningen av ett kombinerat p-piller är det emellertid att rekommendera att läkaren sätter ut p-pillret och behandlar hypertonin. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallstensbildning, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller tills resultat av leverfunktionsprover återgått till det normala. Vid recidiv av

kolestatisk gulsot som först uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner bör användningen av kombinerade p-piller avbrytas.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, brukar inte doseringen behöva ändras hos diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes bör dock stå under noggrann läkarkontroll när de tar kombinerade p-piller, speciellt under den första tiden.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Östrogener kan orsaka vätskeretention och därför bör patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion stå under noggrann läkarkontroll. Patienter med terminal njurinsufficiens bör stå under noggrann läkarkontroll eftersom nivån av cirkulerande östrogener kan vara förhöjd efter administrering av Qlaira.

Detta läkemedel innehåller upp till 50 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Qlaira påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombos, inklusive risken med Qlaira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade p-piller kan vara reducerad i t.ex. följande situationer: glömda aktiva tabletter (avsnitt 4.2), gastrointestinala störningar under intag av aktiva tabletter (avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (avsnitt 4.5).

Cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Baserat på patientdagböcker från jämförande kliniska studier, var andelen kvinnor per cykel som upplever mellanblödning 10-18 % för kvinnor som använder Qlaira.

Användare av Qlaira kan drabbas av amenorré utan att vara gravida. Baserat på patientdagböcker förekommer amenorré i cirka 15 % av cyklerna.

Om Qlaira har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2, är kvinnan sannolikt inte gravid. Om Qlaira däremot inte har tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit efter varandra, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda Qlaira.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas. Endometrieundersökning kan också bli aktuellt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen för kombinerade p-piller i allmänhet eller har studerats vid kliniska studier med Qlaira.

Andra läkemedels effekt på Qlaira

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller uteblivet skydd.

Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tablettorna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste placebotabletter kasseras och nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion)

Barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramet och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

I en klinisk studie ledde den potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-induceraren rifampicin till en signifikant minskning av steady state-koncentrationer och systemiska exponeringar av dienogest och estradiol. AUC (0-24h) av dienogest och estradiol i steady state minskade med 83 % respektive 44 %.

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Ämnen som reducerar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Dienogest är ett substrat av CYP3A4.

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd. Samtidig administrering med de potenta CYP3A4-hämmare kan öka plasmanivåerna av östrogen eller progestin, eller båda.

Samtidig användning med den potenta CYP3A4-hämmare ketokonazol ökade AUC (0-24 timmar) av dienogest och estradiol i steady state med 2,9 respektive 1,6 gånger. Samtidig administrering av den måttligt potenta hämmaren erytromycin ökade AUC (0-24 timmar) av dienogest och estradiol i steady state med 1,6 respektive 1,3 gånger.

Qlairs effekt på andra läkemedel

P-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan koncentrationen i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Farmakokinetiken för nifedipin var inte påverkad av samtidig administrering av 2 mg dienogest + 0,03 mg etinylestradiol vilket bekräftar resultat av *in vitro*-studier som visar på att en hämning av CYP-enzymerna orsakad av Qlaira är osannolik vid den terapeutiska dosen.

Övriga interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Laboratorieprover

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborativärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Qlaira ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användningen av Qlaira ska fortsatt intag avbrytas. Omfattande epidemiologiska studier med kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol har emellertid inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten. Djurstudier tyder inte på en risk för reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Qlaira (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan reducera mängden och ändra sammansättningen av bröstmjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan har slutat amma helt. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

Qlaira är indicerad för att förebygga graviditet. För mer information om hur fertiliteten återfås, se avsnitt 5.1.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts där påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner studerats. Inga effekter på förmågan att köra och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningar med Qlaira vid användning som oralt preventivmedel eller för behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar oral antikonception är akne, obehagskänsla i bröstet, huvudvärk, mellanblödning, illamående, och viktökning.

Allvarliga biverkningar är arteriell och venös tromboembolism vilka diskuteras mer i avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRAs organsystemklassificering (MedDRA-SOC). Den lämpligaste MedDRA-termen (version 12,0) används för att beskriva en viss biverkning. Synonymer och relaterade tillstånd är inte listade men bör också tas hänsyn till. Frekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Biverkningarna registrerades i fem fas III kliniska studier (N = 2 266 kvinnor som riskerade att bli gravida, N=264 kvinnor med **dysfunktionell uterinblödning** utan organisk patologi som önskar oral antikonception) och ansågs åtminstone möjligen relaterade till användning av Qlaira. Alla biverkningar beskrivna under frekvensen 'sällsynta' förekom hos 1-2 frivilliga, vilket resulterar i < 0,1 %.

N = 2 530 kvinnor (100,0 %)

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Svampinfektion Vulvovaginal mykotisk infektion ¹ Vaginal infektion	Candidiasis Oral herpes Inflammation i bäckenet Förmodad okulär histoplasmos Tinea versicolor Urinvägsinfektion Bakteriell vaginit
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	Vätskeretention Hypertriglyceridemi
Psykiska störningar		Depression/nedstämdhet Känslomässiga störningar ² Sömnlöshet Minskad libido ³ Mentala störningar Humörsvängningar ⁴	Aggression Ångest Dysfori Ökad libido Nervositet Mardrömmar Rastlöshet Sömnrubbnings Stress
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ⁵	Yrsel Migrän ⁶	Uppmärksamhetsstörningar Parestesi Vertigo
Ögon			Kontaktlinsintolerans Torra ögon Svullna ögon
Hjärtat			Hjärtinfarkt Hjärtklappning
Blodkärl		Värmevallningar Hypertoni	Blödande åderbräck Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE) Hypotoni Ytlig veninflammation Vensmärta
Magtarmkanalen	Buksmärta ⁷ Illamående	Diarré Kräkningar	Förstoppning Muntorrhet Dyspepsi Gastroesofagal refluxsjukdom
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym ⁸	Fokal nodulär hyperplasi i levern Kronisk kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Akne ⁹	Alopeci Hyperhidros Prurit ¹⁰ Utslag ¹¹	Allergiska hudreaktioner ¹² Kloasma Dermatit Hirsutism Hypertrikos Neurodermatit

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till 1/1 000)
			Pigmenteringsrubbningsar Seborré Hudrubbningsar ¹³
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelspasmer	Ryggvärk Värk i käke Tyngdkänsla
Njurar och urinvägar			Smärta i urinvägar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré Obehagskänsla i bröstet ¹⁴ Dysmenorré Mellanblödning (Metrorragi) ¹⁵	Bröstförstoring ¹⁶ Förtätning av bröstvävnaden Cervikal dysplasi Dysfunktionell blödning i livmodern Dyspareuni Fibrocystisk bröstsjukdom Menorragi Menstruella störningar Äggstockscystor Bäckensmärta Premenstruellt syndrom Uterint leiomyom Uterinspasm Uterin/vaginal blödning inkl stänkeblödning ¹⁷ Vaginala flytningar Vulvovaginal torrhet	Onormal bortfallsblödning Benign bröstneoplasm Bröstcancer in situ Bröstcystor Sekretion från bröstet Cervikal polyp Cervix erytem Blödning vid samlag Galaktorré Genital blödning Hypomenorré Försening av menstruation Brusten äggstockscysta Vaginal odör Vulvovaginal brännande känsla Vulvovaginalt obehag
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma Dyspné Näsblödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Irritation Ödem ¹⁸	Bröstsmärtor Sjukdomskänsla Feber
Undersökningar	Viktökning	Viktminskning Blodtrycksförändringar ¹⁹	Onormalt cellprov från livmoderhalsen

¹inklusive vulvovaginal candidainfektion och ett identifierat cervikalt fungusprov

²inklusive gråt och instabil affekt

³inklusive avsaknad av libido

⁴inklusive förändrat humör och humörsvingningar

⁵inklusive spänningshuvudvärk och sinushuvudvärk

⁶inklusive migrän med aura och migrän utan aura

⁷inklusive utspänd buk, smärta i övre och nedre buken

⁸inklusive ökad alanin-aminotransferas, ökad aspartat-aminotransferas och ökad gamma-glutamyltransferas

⁹inklusive pustulös akne

¹⁰inklusive generell pruritus och pruritus med utslag

¹¹inklusive makulära utslag

¹²inklusive allergisk dermatit och urtikaria

- ¹³inklusive spänd hud
- ¹⁴inklusive smärta i bröstet, bröstvårtsbesvär och smärta i bröstvårtan
- ¹⁵inklusive oregelbundna blödningar
- ¹⁶inklusive svullnad av bröstet
- ¹⁷inklusive vaginal hemorragi, genital hemorragi och uterin hemorragi
- ¹⁸inklusive perifert ödem
- ¹⁹inklusive ökat blodtryck och minskat blodtryck

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Förekomsten av amenorré och mellanblödningar, baserat på patientdagböcker, är sammanfattad i avsnitt 4.4 Cykelkontroll.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller som beskrivs i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

Tumörer

- Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något ökad bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten 4.3 samt 4.4
- levertumörer

Andra tillstånd

- erytema nodosum, erytema multiforme
- galaktorré
- hypertoni
- förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, migrän, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- hos kvinnor med ärftligt angioödem kan exogena östrogener inducera eller förvärra symtomen av angioödem
- akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala
- kloasma
- överkänslighet (inklusive symtom som utslag, urtikaria)

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

4.9 Överdoser

Inga allvarliga och skadliga fall av överdosering har rapporterats. Symtom som kan uppträda vid överdos av aktiva tabletter är: illamående, kräkningar samt, hos unga flickor, lätt vaginal blödning. Det finns inga antidot och fortsatt behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC): Gestagener och estrogener, sekvenspreparat
ATC-kod: G03AB08

Följande Pearl-index beräknades i kliniska studier som utförts med Qlaira i Europeiska Unionen och i USA/Kanada:

Pearl-index (18-50 år)

Metodfel: 0,42 (övre gräns 95% konfidensintervall 0,77)

Användarfel + metodfel: 0,79 (övre gräns 95% konfidensintervall 1,23)

Pearl-index (18-35 år)

Metodfel: 0,51 (övre gräns 95% konfidensintervall 0,97)

Användarfel + metodfel: 1,01 (övre gräns 95% konfidensintervall 1,59)

Den preventiva effekten av kombinerade p-piller är baserad på interaktioner mellan olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovulationshämning, förändringen i cervixsekretet, och förändringar i endometriet.

I en hämningsstudie av ägglossningen som pågick under tre cykler resulterade behandling med Qlaira att den follikulära utvecklingen hos majoriteten av kvinnorna undertrycktes. Under cykeln efter behandlingen återgick ovarieaktiviteten till samma nivåer som före behandlingen.

Qlaira doseras med stegvis minskning av östrogen samt stegvis ökning av progestin vilken kan användas för behandling av riklig menstruationsblödning utan organisk patologi, symtom som ibland kallas för dysfunktionell uterinblödning (DUB).

Två multicenter, dubbelblinda, randomiserade studier med liknande design utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av Qlaira hos kvinnor med symtom av DUB, som önskade oral kontraception. Totalt randomiserades 269 kvinnor till Qlaira och 152 patienter till placebo.

Efter 6 månaders behandling hade median av menstruationsblödning minskat med 88 % från 142 ml till 17 ml hos kvinnor behandlade med Qlaira jämfört med 24 % från 154 ml till 117 ml i placebogruppen.

Efter 6 månaders behandling var 29 % i Qlaira-gruppen helt symtomfri från DUB jämfört med 2 % i placebogruppen.

Östroget i Qlaira är estradiolvalerat, en ester av det naturliga humana 17 β -estradiol (1 mg estradiolvalerat motsvarar 0,76 mg 17 β -estradiol). Detta östrogen skiljer sig från östrogenerna etinylestradiol eller dess prodrog mestranol som används i andra kombinerade p-piller, då det saknar en etinylgrupp i positionen 17-alfa.

Dienogest är ett nortestosteronderivat utan androgen effekt men med en antiandrogen aktivitet som motsvarar ungefär en tredjedel av den för cyproteronacetat. Dienogest binder till progesteronreceptorn

i den humana livmodern med bara 10 % av den relativa affiniteten av progesteron. Trots den låga affiniteten för progesteronreceptorn har dienogest en påtaglig progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Endometriehistologi undersöktes i en subgrupp av kvinnor (n=218) i en klinisk studie efter 20 behandlingscykler. Inga onormala resultat observerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dienogest

Absorption

Dienogest som administreras oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer, 90,5 ng/ml, uppnås cirka en timme efter oral administrering av Qlaira-tabletten innehållande 2 mg estradiolvalerat + 3 mg dienogest. Biotillgängligheten är cirka 91 %. Dienogests farmakokinetik är dosproportionell inom dosintervallet 1 – 8 mg.

Samtidigt födointag har ingen klinisk relevant effekt på hastigheten och omfattningen av dienogests absorption.

Distribution

En relativt hög andel, 10 %, av cirkulerande dienogest återfinns i fri form, medan cirka 90 % binder ospecifikt till albumin. Dienogest binder inte till de specifika transportproteinerna SHBG och CBG. Distributionsvolymen i steady state ($V_{d,ss}$) för dienogest är 46 l efter intravenös administrering av 85 µg ³H-dienogest.

Metabolism

Dienogest metaboliseras nästan fullständigt via de kända vägarna för steroidmetabolism (hydroxylering, konjugering), huvudsakligen via CYP3A4. De farmakologiskt inaktiva metaboliterna utsöndras snabbt vilket resulterar i att dienogest är den största fraktionen i plasma och står för ungefär 50 % av cirkulerande komponenter härstammande från dienogest. Total clearance efter intravenös administrering av ³H-dienogest beräknades till 5,1 l/h.

Elimination

Halveringstiden i plasma för dienogest är cirka 11 timmar. Dienogest metaboliseras i en omfattande grad och endast 1 % av läkemedlet utsöndras oförändrat. Utsöndring i urin och feces sker i ett förhållande på cirka 3:1 efter oral administrering av 0,1 mg/kg. Efter oral administrering elimineras 42 % av dosen under de första 24 timmarna och 63 % inom 6 dagar genom renal utsöndring. Sammantaget utsöndras 86 % av dosen i urin och feces inom 6 dagar.

Steady state

Dienogests farmakokinetik påverkas inte av SHBG-nivåerna. Steady state uppnås efter 3 dagar med samma dosering av 3 mg dienogest i kombination med 2 mg estradiolvalerat. De lägsta, maximala och genomsnittliga serumkoncentrationerna av dienogest i steady state är 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml respektive 33,7 ng/ml. Det genomsnittliga ackumuleringsförhållandet för AUC (0-24 timmar) fastställdes till 1,24.

Estradiolvalerat

Absorption

Efter oral administrering absorberas estradiolvalerat fullständigt. Klyvning till estradiol och valersyra sker under absorptionen i tarmens slemhinna eller under den första passagen genom levern. Detta ger upphov till estradiol och dess metaboliter estron och estriol. Maximala serumkoncentrationer av estradiol, 70,6 pg/ml, uppnås mellan 1,5 och 12 timmar efter intag av en enda tablett innehållande 3 mg estradiolvalerat dag 1.

Metabolism

Valersyra metaboliseras mycket snabbt. Efter oral administrering är cirka 3 % av dosen direkt biotillgänglig som estradiol. Estradiol genomgår en omfattande första passageeffekt och en avsevärd del av administrerad dos metaboliseras redan i den gastrointestinala mukosan. Tillsammans med den presystemiska metabolismen i levern metaboliseras cirka 95 % av den oralt administrerade dosen innan den kommer in i den systemiska cirkulationen. De huvudsakliga metaboliterna är estron, estronsulfat och estronlukuronid.

Distribution

I serum är 38 % av estradiol bundet till SHBG, 60 % till albumin och 2-3 % cirkulerar i fri form. Estradiol kan till en liten grad inducera serumkoncentrationerna av SHBG på ett dosberoende sätt. Dag 21 i behandlingscykeln var SHBG cirka 148 % av baslinjen. Det minskade till cirka 141 % av baslinjen till dag 28 (slutet på placebofasen). En skenbar distributionsvolym på cirka 1,2 l/kg fastställdes efter intravenös administrering.

Elimination

Halveringstiden i plasma för cirkulerande estradiol är cirka 90 min. Efter oral administrering ser situationen emellertid annorlunda ut. Till följd av den stora cirkulerande mängden av östrogen-sulfater och glukuronider samt det enterohepatiska kretsloppet, utgör den slutliga halveringstiden för estradiol efter oral administrering en sammansatt parameter, som är beroende av alla dessa processer, och ligger inom ett intervall på cirka 13-20 timmar.

Estradiol och dess metaboliter utsöndras i huvudsak i urinen, medan cirka 10 % utsöndras i avföringen.

Steady state

Estradiols farmakokinetik påverkas av SHBG-nivåer. Hos unga kvinnor är de uppmätta plasmanivåerna av estradiol en sammansättning av endogent estradiol och det estradiol som genereras från Qlaira. Under behandlingsfasen med 2 mg estradiolvalerat + 3 mg dienogest är de maximala och genomsnittliga serumkoncentrationerna av estradiol 66,0 pg/ml respektive 51,6 pg/ml vid steady state. Under hela 28-dagarscykeln upprätthölls stabila lägsta koncentrationer av estradiol på mellan 28,7 pg/ml och 64,7 pg/ml.

Specifika populationer

Qlairs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier av upprepad dostoxicitet, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet. En karcinogenicitets-studie med dienogest på mus och en mer begränsad studie på råttor visade ingen ökning av tumörer, men det är emellertid väl känt att könshormoner kan främja tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiva filmdragerade tabletter

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Pregelatiniserad majsstärkelse
Povidon K25 (E1201)
Magnesiumstearat (E572)

Tablettkärna:

Filmdragerade placebotabletter (inaktiva)

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon K25 (E1201)
Magnesiumstearat (E572)

Tablettfilmdragering:

Hypromellos typ 2910 (E464)
Makrogol 6000
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, röd (E172)
och/eller
Järnoxid, gul (E172)

Hypromellos typ 2910 (E464)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/aluminium blisterkarta i en fickförpackning av kartong.

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 filmdragerade tabletter
3 x 28 filmdragerade tabletter
6 x 28 filmdragerade tabletter

Varje blister/fickförpackning (28 filmdragerade tabletter) innehåller i följande ordning: 2 mörkgula tabletter och 5 röda tabletter och 17 ljusgula tabletter och 2 mörkröda tabletter och 2 vita tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen 47
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24337

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.11.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 3.11.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.1.2022