

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Qlaira filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En pretisni omot (28 filmsko obloženih tablet) vsebuje v naslednjem zaporedju:

2 temno rumeni tableti, ki vsebujeta po 3 mg estradiolvalerata,
5 svetlo rdečih tablet, ki vsebujejo po 2 mg estradiolvalerata in 2 mg dienogesta,
17 svetlo rumenih tablet, ki vsebujejo po 2 mg estradiolvalerata in 3 mg dienogesta,
2 temno rdeči tableti, ki vsebujeta po 1 mg estradiolvalerata,
2 beli filmsko obloženi tableti, ki ne vsebujeta hormonov.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza (ne več kot 50 mg na tableto)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Temno rumena filmsko obložena tableta je okrogla, na obeh straneh izbočena in na eni strani označena s črkama »DD« v pravilnem šesterokotniku.

Svetlo rdeča filmsko obložena tableta je okrogla, na obeh straneh izbočena in na eni strani označena s črkama »DJ« v pravilnem šesterokotniku.

Svetlo rumena filmsko obložena tableta je okrogla, na obeh straneh izbočena in na eni strani označena s črkama »DH« v pravilnem šesterokotniku.

Temno rdeča filmsko obložena tableta je okrogla, na obeh straneh izbočena in na eni strani označena s črkama »DN« v pravilnem šesterokotniku.

Bela filmsko obložena tableta je okrogla, na obeh straneh izbočena in na eni strani označena s črkama »DT« v pravilnem šesterokotniku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

zdravljenje močnih mesečnih krvavitev brez organskih vzrokov, pri ženskah, ki želijo peroralno kontracepcijo

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Qlaira je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Qlaira v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje

Kako jemati zdravilo Qlaira

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju označenem na ovojnini. Tablete je treba jemati neprekinjeno 28 dni zapored, vsak dan po eno tableto. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati na dan, ki sledi dnevu, ko je ženska vzela zadnjo tableto iz prejšnjega pretisnega omota. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi pojavi med jemanjem zadnjih tablet iz pretisnega omota in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota. Nekaterim ženskam se krvavitev pojavi med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

Kako začeti jemati zdravilo Qlaira

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve).

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombinirane peroralne kontracepcijske tablete), nožničnega prstana ali transdermalnega obliža

Ženska naj začne jemati zdravilo Qlaira na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje učinkovine), prej uporabljenega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne jemati zdravilo Qlaira na dan odstranitve.

- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinoga dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Qlaira kateri koli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih **9 dni** jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne zdravilo Qlaira jemati takoj. Dodatna kontracepcijska metoda v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali po splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Qlaira 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Qlaira jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih **9 dni** jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Ravnanje v primeru pozabljene tablete

Če ženska pozabi vzeti placebo (bele) tablete, to ne vpliva na zanesljivost zaščite pred nosečnostjo, vendar pa mora neuporabljene tablete zavreči, da ne bi nenamerno podaljšala presledka med jemanjem aktivnih tablet.

Naslednji nasveti veljajo samo v primeru, če ženska pozabi vzeti aktivne tablete.

Če ženska vzame katero koli tableto **manj kot 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katero koli tableto **več kot 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. Ženska naj zadnjo pozabljeno tableto vzame, takoj ko se spomni, **tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati**. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času.

Odvisno od tega, kateri dan ciklusa pozabi vzeti tableto (za podrobnosti glejte spodnjo preglednico), mora uporabiti **dodatno kontracepcijsko metodo** (pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom) po naslednjih navodilih:

DAN	Barva Vsebnost estradiolvalerata (EV)/dienogesta (DNG)	Navodila za ravnanje pri zamudi z <u>eno</u> tableto za več kot 12 ur
1 – 2	temno rumene tablete (3 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - Pozabljeno tableto je treba vzeti takoj, naslednjo tableto pa ob običajnem času (tudi če je treba vzeti dve tableti isti dan). - Nadaljuje se z jemanjem tablet ob običajnem času. - Naslednjih 9 dni je treba uporabljati dodatno kontracepcijsko metodo.
3 – 7	svetlo rdeče tablete (2 mg EV + 2 mg DNG)	
8 – 17	svetlo rumene tablete (2 mg EV + 3 mg DNG)	
18 – 24	svetlo rumene tablete (2 mg EV + 3 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - Tablete iz pretisnega omota, ki ga ženska trenutno uporablja, je treba zavreči in takoj vzeti prvo tableto iz novega pretisnega omota. - Nadaljuje se z jemanjem tablet ob običajnem času. - Naslednjih 9 dni je treba uporabljati dodatno kontracepcijsko metodo.
25 – 26	temno rdeče tablete (1 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - Pozabljeno tableto je treba vzeti takoj, naslednjo tableto pa ob običajnem času (tudi če je treba vzeti dve tableti isti dan). - Dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna.
27 – 28	bele tablete (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> - Pozabljeno tableto je treba zavreči in nadaljevati z jemanjem tablet ob običajnem času. - Dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna.

Na en dan se ne sme vzeti več kot dve tableti.

Če ženska pozabi začeti z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota ali če pozabi vzeti eno ali več tablet iz pretisnega omota med 3. in 9. dnem, je možno, da je zanosila (če je v tednu, preden je pozabila vzeti tableto, imela spolni odnos). Kolikor več tablet (izmed tistih, ki vsebujejo kombinacijo dveh učinkovin, od 3. do 24. dneva) pozabi vzeti in kolikor bližje so te tablete obdobju jemanja placebo tablet, toliko večje je tveganje za nosečnost.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju jemanja zadnjih tablet iz pretisnega omota ali prvih iz novega pretisnega omota ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanje ali driska) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo.

Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju aktivne tablete, mora ženska vzeti naslednjo tableto takoj, ko je mogoče. Če je le mogoče, naj to tableto vzame v 12 urah od tedaj, ko ponavadi vzame tableto. Če je minilo že več kot 12 ur, mora ravnati tako, kot je opisano v poglavju 4.2. Ravnanje v primeru pozabljenih tablet. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti potrebno ustrezno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Dodatne informacije pri posebnih populacijah

Otroci in mladostnice

Podatkov o uporabi pri mladostnicah, mlajših od 18 let, ni na voljo.

Starejše bolnice

Zdravilo Qlaira ni indicirano po menopavzi.

Bolnice z okvaro jeter

Zdravilo Qlaira je kontraindicirano pri ženskah s hudimi boleznimi jeter. Glejte tudi poglavje 4.3.

Bolnice z okvaro ledvic

Zdravila Qlaira niso preučevali pri bolnicah z okvaro ledvic.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se katero od teh stanj prvič pojavi med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati.

- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism])
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))

- znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
- napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
- veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Qlaira pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj ali dejavnikov tveganja je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Qlaira prekiniti.

V primeru suma ali ugotovljene VTE oziroma ATE je treba prekiniti uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Ob začetku antikoagulacijskega zdravljenja je treba zaradi teratogenih učinkov antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) uvesti alternativno kontracepcijsko metodo.

Vsa naslednja opozorila in previdnostni ukrepi temeljijo predvsem na kliničnih in epidemioloških podatkih za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo etinilestradiol.

- Žilne bolezni

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Podatki, ki so na voljo, kažejo da je pri uporabi zdravila Qlaira tveganje za VTE v istem območju. Odločitev za uporabo katerega koli drugega zdravila (kot je npr. zdravilo Qlaira), razen tistih, za katera je znano, da je tveganje za VTE najmanjše, se sme sprejeti le po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano s CHC, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

V epidemioloških študijah pri ženskah, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane hormonske kontraceptive (< 50 mikrogramov etinilestradiola), je bilo ugotovljeno, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6 do 12 od 10.000 žensk.

Ocenjuje se, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6¹ od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebuje levonorgestrel.

Epidemiološki dokazi, ki so na voljo, kažejo, da je tveganje za VTE pri uporabi zdravila Qlaira lahko enako kot tveganje pri uporabi drugih CHC, vključno s CHC, ki vsebujejo levonorgestrel.

Število VTE na leto je pri uporabi nizkoodmernih kombiniranih hormonskih kontraceptivov manjše kot pričakovano število pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1–2 % primerov lahko konča smrtno.

Izredno redko so pri ženskah, ki so jemale kombinirane hormonske kontraceptive poročali o trombozi v drugih krvnih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah

Dejavniki tveganja za VTE

Tveganje za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Qlaira je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se tveganje lahko poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati njeno skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

¹ Srednja vrednost območja od 5–7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo tablet (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Qlaira ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;

- hudo vrtoglavico ali omotico;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. »kratka sapa«, »kašljanje«) niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zamegljenega vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Qlaira je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati njeno skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, stari več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitve uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotico, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, vrat, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

- Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka materničnega vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. humanega papilomavirusa (HPV), so še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive, pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialno diagnostično upoštevati možnost jetrnega tumorja.

- Hepatitis C

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti značilno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z

etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Poleg tega so tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir. Glejte poglavje 4.5.

- Druga stanja

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem zvišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna zvišanja redka. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, je smiselno z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva prenehati in začeti z zdravljenjem hipertenzije. Če se pri bolnici z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva, lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali srbenje povezano s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana naglušnost.

Eksogeni estrogene lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva takoj prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov je opisano poslabšanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati. Posebej skrbno je treba spremljati bolnice s končnim stadijem ledvične insuficience, ker se lahko pri njih vrednosti estrogena v krvnem obtoku po uporabi zdravila Qlairra zvišajo.

Zdravilo Qlaira vsebuje do 50 mg laktoze na tableto. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Qlaira ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Qlaira v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi vsaki posameznici.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru, ko ženska pozabi vzeti aktivne tablete (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali med sočasnim jemanjem drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Nadzor ciklusa

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, po približno treh ciklikih.

Glede na poročila žensk, ki so sodelovale v primerjalnih kliničnih preskušanjih, so se na cikel pojavile vmesne krvavitve pri 10 do 18 % žensk, ki so jemale zdravilo Qlaira.

Pri ženskah, ki jemljejo zdravilo Qlaira se lahko pojavi amenoreja, tudi če niso noseče. Glede na poročila žensk, se amenoreja pojavi pri približno 15 % ciklusov.

Če je ženska jemala zdravilo Qlaira redno v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo zdravila Qlaira ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem zdravila Qlaira izključiti nosečnost.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba pretehtati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

Interakcije, o katerih so poročali v literaturi ali so jih preučevali v kliničnih študijah z zdravilom Qlaira.

- **Učinek drugih zdravil na zdravilo Qlaira**

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcijske metode.

Ukrepi

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, je treba placebo tablete zavreči in takoj začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

Učinkovine, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšujejo učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov) npr.:

barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramata in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

V klinični študiji je sočasno jemanje močnega induktorja citokroma P450 (CYP) 3A4 rifampicina bistveno zmanjšalo koncentracijo estradiola in dienogesta v stanju dinamičnega ravnovesja in njuno sistemsko izpostavljenost. AUC (0–24 h) se je pri dienogestu in estradiolu zmanjšala za 83 % oziroma 44 %.

Učinkovine z različnimi učinki na očistek kombiniranega peroralnega kontraceptiva

Pri sočasnem zdravljenju s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije s zaviralci HCV lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

O sočasno uporabljenih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV se je treba posvetovati glede možnih interakcij in kakršnih koli priporočil. V primeru kakršnih koli nejasnosti mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze dodatno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Učinkovine, ki zmanjšujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zaviralci encimov):

Dienogest je substrat CYP3A4.

Klinični pomen možnih interakcij z zaviralci encimov še ni znan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo estrogena ali progestina ali obeh.

Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4, ketokonazola, je povzročila 2,9-kratno povečanje AUC (0–24 h) dienogesta in 1,6-kratni povečanje AUC (0–24 h) estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja. Sočasna uporaba zmerne zaviralca, eritromicina, je povzročila povečanje AUC (0–24 h) dienogesta in estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja za 1,6-krat oziroma 1,3-krat.

- **Učinki zdravila Qlaira na druga zdravila**

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Sočasno jemanje 2 mg dienogesta + 0,03 mg etinilestradiola ne vpliva na farmakokinetiko nifedipina. To potrjuje izsledke *in vitro* študij, ki kažejo, da pri uporabi terapevtskih odmerkov zdravila Qlaira zaviranje encimov CYP ni verjetno.

- **Druge interakcije**

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega je bilo zvišanje vrednosti ALT več kot 5-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so na primer CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, kot je na primer estradiol, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.4)

Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Qlaira se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Qlaira zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol, niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če so med nosečnostjo nenamerno jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Študije na živalih niso pokazale tveganja za reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Pri ponovni uvedbi zdravila Qlaira je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati povsem ne preneha z dojenjem. V materino mleko se izloča majhna količina kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine pa lahko vplivajo na otroka.

Plodnost

Zdravilo Qlaira je namenjeno za preprečevanje nosečnosti. Za informacije glede plodnosti, glejte poglavje 5.1.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive niso ugotovili vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri zdravilu Qlaira, kadar je bilo uporabljeno kot peroralni kontraceptiv ali za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev brez organskih vzrokov, pri ženskah, ki so želele peroralno kontracepcijo, so akne, neprijeten občutek v prsih, glavobol, vmesne krvavitve, navzea in povečanje telesne mase.

Resni neželeni učinki so arterijske in venske trombembolije, ki so opisane v poglavju 4.4.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici spodaj so navedeni neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). Za opis določenega neželenega učinka je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA (različica 12.0). Sinonimi ali sorodna stanja niso navedena, a jih je potrebno prav tako upoštevati. Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj. Neželeni učinki so bili zabeleženi v petih kliničnih študijah III. faze (N = 2.266 žensk, ki bi lahko zanosile; N = 264 žensk, ki imajo disfunkcijske krvavitve iz maternice brez organskih vzrokov in želijo peroralno kontracepcijsko metodo) in ocenjeni kot vsaj potencialno vzročno povezani z jemanjem zdravila Qlaira. Vsi neželeni učinki, navedeni v skupini »redki«, so se pojavili pri eni do dveh prostovoljkah, tako da je pogostnost < 0,1 %.

N = 2.530 žensk (100,0 %)

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba vulvovaginalna glivična okužba ¹ vaginalna okužba	kandidoza herpes simplex medenična vnetna bolezen domneven sindrom očesne histoplazmoze tinea versicolor okužba sečil bakterijski vaginitis
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	zastajanje tekočine hipertrigliceridemija

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Psihiatrične motnje		depresija/depresivno razpoloženje motnje čustvovanja ² nespečnost zmanjšanje libida ³ duševne motnje spremembe razpoloženja ⁴	agresivnost tesnoba disforija povečanje libida živčnost nočne more nemir motnje spanja stres
Bolezni živčevja	glavobol ⁵	omotica migrena ⁶	motnje pozornosti parestezija vrtočlavica
Očesne bolezni			neprenašanje kontaktnih leč suhe oči otekle oči
Srčne bolezni			miokardni infarkt palpitacije
Žilne bolezni		navali vročine hipertenzija	krvavitev iz varikoznih ven venska trombembolija (VTE) arterijska trombembolija (ATE) hipotenzija vnetje povrhnjih ven boleče vene
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu ⁷ navzea	driska bruhanje	zaprtje suha usta dispepsija gastroezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišane vrednosti jetrnih encimov ⁸	fokalna (žariščna) nodularna hiperplazija jeter kronično vnetje žolčnika
Bolezni kože in podkožja	akne ⁹	alopecija hiperhidroza pruritus ¹⁰ izpuščaj ¹¹	alergijska kožna reakcija ¹² kloazma dermatitis hirzutizem čezmerna poraščenost nevrodermatitis motnje pigmentacije seboreja kožne bolezni ¹³
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči	bolečine v hrbtu bolečine v čeljusti občutek teže
Bolezni sečil			bolečine v sečilih

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja neprijeten občutek v dojkah ¹⁴ dismenoreja vmesne krvavitve (metroragija) ¹⁵	povečanje dojk ¹⁶ vozlički v dojkah cervikalna displazija disfunkcijske krvavitve iz maternice bolečina pri spolnem odnosu fibrocistične dojke menoragija menstruacijske motnje ciste v jajčnikih bolečine v predelu medenice predmenstruacijski sindrom leiomiom maternice krči maternice krvavitev iz maternice/nožnice, vključno s krvavimi madeži ¹⁷ izcedek iz nožnice suha vulva in nožnica	neobičajna odtegnitvena krvavitev benigna neoplazma dojke rak dojk <i>in situ</i> ciste dojk izcedek iz dojk polip materničnega vratu eritem materničnega vratu krvavitve med spolnim odnosom galaktoreja izcedek iz spolovil hipomenoreja zakasnitev mesečnih krvavitev rupture cist v jajčnikih neprijeten vonj iz nožnice pekoč občutek v vulvi in nožnici neprijeten občutek v vulvi in nožnici
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			astma dispneja krvavitev iz nosu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost razdražljivost edemi ¹⁸	bolečina v prsnem košu splošno slabo počutje zvišana telesna temperatura
Preiskave	povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase spremembe krvnega tlaka	nenormalen bris materničnega vratu

¹ vključno z vulvovaginalno kandidozo in glivičnimi okužbami materničnega vratu

² vključno z jokom in čustveno neuravnovešenostjo

³ vključno z izgubo libida

⁴ vključno s spremembo in nihanjem razpoloženja

⁵ vključno s tenzijskim in sinusnim glavobolom

⁶ vključno z migreno z avro ali brez

⁷ vključno z napihnjenostjo ter bolečinami v spodnjem in zgornjem delu trebuha

⁸ vključno s zvišanimi vrednostmi alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze in gama-glutamilttransferaze

⁹ vključno s pustulozno obliko aken

¹⁰ vključno s srbenjem po celem telesu in srbečimi izpuščaji

¹¹ vključno z makularnim izpuščajem

¹² vključno z alergijskim dermatitisom in urtikarijo

¹³ vključno z napetostjo kože

¹⁴ vključno z bolečinami in občutljivostjo v dojkah, spremembami prsnih bradavic in bolečinami v prsnih bradavicah

¹⁵ vključno z neredno mesečno krvavitvijo

¹⁶ vključno z napetostjo v dojkah

¹⁷ vključno s krvavitvijo iz nožnice, spolovil in maternice

¹⁸ vključno s perifernimi edemi

¹⁹ vključno z zvišanim in znižanim krvnim tlakom

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Glede pojavnosti amenoreje in vmesnih krvavitev na podlagi poročil žensk glejte poglavje 4.4, Kontrola ciklusa.

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

Tumorji

- pogostnost potrjenega raka dojke je med ženskami, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.
- jetrni tumorji.

Druga stanja

- nodozni eritem, multiformni eritem
- izcedek iz dojk
- hipertenzija
- pojav ali poslabšanje stanj, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, migrene, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice
- pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni povzročijo ali poslabšajo simptome angioedema
- zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo
- kloazma
- preobčutljivost (tudi simptomi, kot so izpuščaji, urtikarija).

Interakcije

Do vmesnih krvavitev in/ali nezanesljivosti kontracepcijske metode lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni opisano, da bi preveliko odmerjanje povzročilo resne škodljive učinke. Simptomi, ki bi se lahko pojavili v primeru prevelikega odmerjanja aktivnih tablet, so navzea, bruhanje in, pri mladih dekletih, rahla krvavitev iz nožnice. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, dvo- ali trifazna zdravila; oznaka ATC: G03AB08

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Qlaira, ki so potekala v Evropski uniji, ZDA in Kanadi, so izračunali naslednje Pearlove indekse:

Pearlov indeks (ženske med 18 – 50 letom starosti)
Neuspešnost metode: 0,42 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja: 0,77)
Nepravilna raba + neuspešnost metode: 0,79 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja: 1,23)

Pearlov indeks (ženske med 18 – 35 letom starosti)
Neuspešnost metode: 0,51 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja: 0,97)
Nepravilna raba + neuspešnost metode: 1,01 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja: 1,59)

Kontracepcijski učinek kombiniranih peroralnih kontraceptivov temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih veljajo za najpomembnejše preprečitev ovulacije, spremembe cervikalne sekrecije in spremembe endometrija.

V študiji zaviranja ovulacije v treh ciklih z uporabo zdravila Qlaira, je slednje ustavilo razvoj foliklov pri večini žensk. Aktivnost jajčnikov se je povrnila na raven pred zdravljenjem že v naslednjem ciklusu po prenehanju jemanja zdravila Qlaira.

Zdravilo Qlaira se odmerja po režimu zmanjševanja estrogena in povečevanja progestagena in se lahko uporablja za zdravljenje močnih mesečnih krvavitev brez organskih vzrokov. Ti simptomi so znani tudi kot disfunkcijska krvavitev iz maternice.

Izvedli so dve multicentrični, dvojno slepi randomizirani študiji s podobim načrtom, da bi ocenili učinkovitost in varnost zdravila Qlaira pri ženskah s simptomi disfunkcijske krvavitve iz maternice in so želele peroralno kontracepcijsko metodo. V skupino, ki je prejela zdravilo Qlaira, je bilo naključno razvrščenih 269 žensk; 152 žensk pa je prejelo placebo tablete.

Po šestih mesecih zdravljenja se je izguba menstrualne krvi v povprečju zmanjšala za 88 % (s 142 ml na 17 ml) v skupini, ki je prejela zdravilo Qlaira v primerjavi s 24 % (s 154 ml na 117 ml) v skupini, ki je prejela placebo tablete.

Po šestih mesecih zdravljenja je bilo 29 % žensk brez simptomov disfunkcijske krvavitve iz maternice v primerjavi z 2 % žensk v skupini, ki je prejela placebo tablete.

Estrogen v zdravilu Qlaira je estradiolvalerat, ester naravnega človeškega 17 β -estradiola (1 mg estradiolvalerata ustreza 0,76 mg 17 β -estradiola). Od estrogena etinilestradiola oz. njegovega predzdravila mestranola, ki sta običajno v kombiniranih peroralnih kontraceptivih, se razlikuje po odsotnosti etinilne skupine na položaju 17-alfa.

Dienogest je derivat nortestosterona brez androgenih, a z antiandrogenimi učinki, ki predstavljajo približno tretjino učinka ciproteronacetata. Dienogest se veže na receptor za progesteron v človeški maternici s samo 10 % relativno afiniteto progesterona. Kljub nizki afiniteti do receptorja za progesteron, ima dienogest močan gestagenski učinek *in vivo*. Dienogest nima pomembnega androgenega, mineralokortikoidnega ali glukokortikoidnega učinka *in vivo*.

Klinična študija, v kateri so manjši skupini žensk (n = 218) po 20 ciklusih zdravljenja naredili histološki pregled endometrija, ni pokazala nenormalnih izvidov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Dienogest

Absorpcija

Po zaužitju se dienogest hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu 90,5 ng/ml doseže približno 1 uro po zaužitju tablete zdravila Qlaira, ki vsebuje 2 mg estradiolvalerata + 3 mg dienogesta. Biološka uporabnost je približno 91 %. Pri odmerkih od 1 do 8 mg je farmakokinetika dienogesta sorazmerna velikosti odmerka.

Zaužitje zdravila skupaj s hrano nima klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije dienogesta.

Porazdelitev

V obtoku je razmeroma velik delež dienogesta (10 %) prisotnega v prosti obliki, približno 90 % pa ga je nespecifično vezanega na albumin. Dienogest se ne veže na specifični transportni beljakovini SHBG in CBG. Volumen porazdelitve dienogesta v stanju dinamičnega ravnovesja ($V_{d,ss}$) po intravenski uporabi 85 μg ^3H -dienogesta je 46 l.

Biotransformacija

Dienogest se skoraj povsem presnovi po znanih poteh presnove steroidov (hidroksilacija, konjugacija), večinoma s CYP3A4. Farmakološko neaktivni presnovki se zelo hitro izločijo, tako da v plazmi prevladuje nespremenjeni dienogest, kar predstavlja približno 50 % spojin dienogesta v obtoku. Izračunani celotni očistek po intravenski uporabi ^3H -dienogesta je 5,1 l/uro.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas dienogesta je približno 11 ur. Dienogest se v veliki meri presnovi in samo 1 % se ga izloči nespremenjenega. Po zaužitju 0,1 mg/kg je razmerje izločanja presnovkov s sečem in z blatom okoli 3:1. Po zaužitju se približno 42 % odmerka izloči v prvih 24 urah in 63 % v 6 dneh skozi ledvice. Skupno se po 6 dneh s sečem in blatom izloči 86 % odmerka.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Koncentracija SHBG ne vpliva na farmakokinetiko dienogesta. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 3 dneh uporabe iste kombinacije odmerkov 3 mg dienogesta in 2 mg estradiolvalerata. Najmanjša koncentracija dienogesta v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja je 11,8 ng/ml, največja 82,9 ng/ml in povprečna 33,7 ng/ml. Povprečno razmerje kopičenja za AUC (0–24 h) je 1,24.

- Estradiolvalerat

Absorpcija

Po zaužitju se estradiolvalerat popolnoma absorbira. Razcep na estradiol in valerijansko kislino poteka med absorpcijo v črevesni sluznici ali med prvim preходом skozi jetra. Tako nastanejo estradiol in njegova presnovka estron in estriol. Največja koncentracija estradiola v serumu, 70,6 pg/ml, je dosežena prvi dan, 1,5 do 12 ur po zaužitju ene tablete, ki vsebuje 3 mg estradiolvalerata.

Biotransformacija

Valerijanska kislina se zelo hitro presnovi. Po zaužitju je približno 3 % odmerka neposredno biološko uporabnega v obliki estradiola. Estradiol se obsežno presnovi pri prvem preходу skozi jetra, velik del uporabljenega odmerka se presnovi že v sluznici prebavi. Skupaj s predsistemske presnovo v jetrih se okoli 95 % zaužitega odmerka presnovi pred vstopom v sistemski obtok. Glavni presnovki so estron, estronsulfat in estronlukuronid.

Porazdelitev

V serumu je 38 % estradiola vezanega na SHBG, 60 % na albumin, 2 – 3 % pa ga kroži v prosti obliki. Estradiol lahko rahlo in od odmerka odvisno inducira koncentracijo SHBG v serumu. Na 21. dan ciklusa uporabe je bila vrednost SHBG približno 148 % izhodiščne vrednosti, potem pa se je do 28. dneva (konec obdobja jemanja placebo tablet) znižala na približno 141 % izhodiščne vrednosti. Po intravenski uporabi je ugotovljeni navidezni volumen približno 1,2 l/kg.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas estradiola v obtoku je približno 90 minut. Po zaužitju pa je stanje drugačno. Zaradi velike količine estrogenskih sulfatov in glukuronidov v obtoku in zaradi ponovnega enterohepatičnega obtoka je terminalni razpolovni čas estradiola po peroralni uporabi sestavljen dejavnik, odvisen od vseh teh dogajanj in znaša od 13 do 20 ur.

Estradiol in njegovi presnovki se v glavnem izločijo v seču; približno 10 % se jih izloči v blatu.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Koncentracija SHBG vpliva na farmakokinetiko estradiola. Pri mladih ženskah je izmerjena koncentracija estradiola v plazmi kombinacija endogenega estradiola in estradiola iz zdravila Qlaira. Med uporabo tablet, ki vsebujejo 2 mg estradiolvalerata + 3 mg dienogesta je največja koncentracija estradiola v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 66 pg/ml, povprečna pa 51,6 pg/ml. Med celotnim 28-dnevnim ciklusom se ohrani stabilna najmanjša koncentracija estradiola od 28,7 do 64,7 pg/ml.

Posebne populacije

Farmakokinetike zdravila Qlaira niso preiskovali pri bolnicah z boleznimi ledvic ali jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije karcinogenosti dienogesta na miših in omejene študije na podganah niso pokazale povečane pogostnosti pojava tumorjev, vendar je dobro znano, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
predgelirani koruzni škrob
povidon K25 (E1201)
magnezijev stearat (E572)

Placebo (neaktivne) filmsko obložene tablete

jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K25 (E1201)
magnezijev stearat (E572)

obloga tablete

hipromeloza tip 2910 (E464)
makrogol 6000
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
in/ali rumeni železov oksid (E172)

hipromeloza tip 2910 (E464)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot je iz prosojnega PVC in aluminija v kartonskem ovitku.

Vsebina

Velikosti pakiranja:

1 x 28 filmsko obloženih tablet
3 x 28 filmsko obloženih tablet
6 x 28 filmsko obloženih tablet

En pretisni omot v kartonskem ovitku vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v sledečem zaporedju:
2 temno rumeni tableti, 5 svetlo rdečih tablet, 17 svetlo rumenih tablet, 2 temno rdeči tableti in 2 beli tableti

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d. o. o.
Bravničarjeva 13

1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01308/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.11.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 04.11.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.04.2022